NUEVA EDICIÓN

M. CRUZ

TRATADO DE PEDIATRÍA

Sumario

Volumen I

Sección 1
Introducción a la pediatría

1.1 Principios básicos y perspectivas en pediatría 1
M. Cruz-Hernández
1.2 Problemas de bioética en pediatría 10
M. Cruz-Hernández
1.3 Promoción y estudio de la calidad de vida en la edad pediátrica 18
M. Cruz-Hernández
1.4 Diagnóstico en pediatría 22
M. Cruz-Hernández
1.5 Relación del pediatra con su paciente y la familia 29
M. Cruz-Hernández
1.6 Fundamentos de terapéutica pediátrica 32
M. Cruz-Hernández
1.7 El niño normal 44
J. Plaza-Montero

Sección 2
Neonatología
Directores Asociados: E. Doménech, A. Valls i Soler

2.1 Características del recién nacido normal 49
M. Cruz-Hernández, F. Botet-Mussons
2.2 Cuidados del recién nacido normal 58
X. Carbonell-Estrany
2.3 Alimentación del recién nacido 61
A. Ballabriga, R. Jiménez
2.4 Prematuridad 69
R. Jiménez, J. Figueras-Aloy
2.5 Enterocolitis necrotizante 78
M.C. López-Herrera, L. Román-Etxebarria
2.6 Recién nacido de bajo peso 80
R. Jiménez, I. Villa-Elizaga
2.7 Postmadurez 85
J. Figueras-Aloy
2.8 Recién nacido de riesgo elevado 87
R. Jiménez, J. Figueras-Aloy
2.9 Recién nacido de peso elevado 99
J. Figueras-Aloy
2.10 Transición neonatal normal y complicada 100
J.M. Rodríguez-Miguélez
2.11 Embarazo de riesgo elevado 103
J.M. Lailla-Vicens
2.12 Traumatismos fetales y neonatales 104
E. Narbona, I. Claret
2.13 Anoxia del recién nacido. Reanimación neonatal 111
J. Pérez-González
2.14 Lesión cerebral neonatal 117
E. Doménech, J.R. Castro-Conde
2.15 Patología respiratoria del recién nacido (neumopatías neonatales) 128
J. Quero, R. Jiménez
2.16 Síndrome de dificultad respiratoria 139
J. López de Heredia y Goya, A. Valls i Soler
2.17 Trastornos hemorrágicos en el recién nacido 143
E. Doménech
2.18 Ictericia del recién nacido (hiperbilirrubinemia) 152
R. Jiménez, X. Krauel
2.19 Ictericia nuclear 162
M. García del Río
2.20 Colestasis neonatal. Hiperbilirrubinemias conjugadas 165
M. López-Santamaría, J.A. Tovar
2.21 Enfermedad hemolítica del recién nacido 169
S. Ansó-Oliván, M. Ferrer-Arriazu, A. Valls i Soler
2.22 Anemias del recién nacido 175
J.M. Fraga-Bermúdez
2.23 Poliglobulia neonatal 181
M. Iriondo-Sanz
2.24 Etiología y diagnóstico de las infecciones neonatales 182
M. Moro
2.25 Prevención y tratamiento de las infecciones neonatales 189
M. Iriondo-Sanz
2.26 Afecciones umbilicales y de la pared abdominal 191
L. Morales-Fochs, F. Botet-Mussons

Sección 3
Genética. Patología prenatal
Directores Asociados: J. Pérez-González, F. Ballesta

3.1 Conceptos básicos. El genoma humano 199
F. Ballesta, M. Cruz-Hernández
3.2 Asesoramiento genético 211
F.J. Ramos, F. Ballesta
3.3 Terapia génica 215
F.J. Ramos
3.4 Patología prenatal: clasificación, etiología y clínica 219
M. Bueno-Sánchez, J. Pérez-González
3.5 Diagnóstico y tratamiento prenatal 228
A. Albert, A. Vela, L. Morales-Fochs
3.6 Cromosomopatías. Síndromes autosómicos 236
F. Ballesta, M. Cruz-Hernández
3.7 Síndrome de Down 246
F. Ballesta, M. Cruz-Hernández
3.8 Síndromes gonosómicos. Síndrome de Turner 251
F. Ballesta
3.9 Síndrome del cromosoma X frágil 255
F. Ballesta
3.10 Dismorfología. Síndromes malformativos múltiples 258
M. Cruz-Hernández, X. Pastor, F. Ballesta
3.11 Cribado (*screening*) de enfermedades congénitas 268
M. Moya, E. Cortés

Sección 4
Inmunidad. Alergia. Enfermedades reumáticas
Director Asociado: A. Blanco-Quirós

4.1 Fisiología y desarrollo de la inmunidad 275
A. Blanco-Quirós
4.2 Exploración del estado inmunitario 280
A. Blanco-Quirós, F. Lorente-Toledano
4.3 Inmunodeficiencias congénitas o primarias 285
A. Blanco-Quirós

4.4 **Sistema del complemento. Fisiología. Deficiencias congénitas** 293
F. Lorente-Toledano
4.5 **SIDA pediátrico** 299
C. Fortuny, M.A. Martín-Mateos
4.6 **Inmunodeficiencias secundarias** 313
M.A. Martín-Mateos
4.7 **Diagnóstico general de la alergia en pediatría** 317
M.A. Martín-Mateos, F. Muñoz-López
4.8 **Bases terapéuticas de la alergia en pediatría** 322
F. Muñoz-López, M.A. Martín-Mateos
4.9 **Anafilaxia. Urticaria. Enfermedad del suero** 326
M. Herrera-Hernández
4.10 **Alergia alimentaria y digestiva** 332
A.M. Plaza-Martín, F. Muñoz-López, A.E. Cedrato
4.11 **Alergia a fármacos en pediatría** 336
M.T. Giner-Muñoz
4.12 **Enfermedades autoinmunes y reumáticas** 342
MA. Martín-Mateos, M. Cruz-Hernández
4.13 **Artritis idiopática juvenil** 350
A. Blanco-Quirós, P. Solís-Sánchez
4.14 **Enfermedad de Kawasaki** 356
E. González-Pascual, J.B. Ros-Viladoms
4.15 **Lupus eritematoso sistémico** 359
J. Antón-López, M.A. Martín-Mateos
4.16 **Enfermedades inflamatorias musculares idiopáticas. Dermatomiositis** 363
J. Colomer-Oferil
4.17 **Vasculitis** 366
J. Antón-López
4.18 **Amiloidosis. Sarcoidosis** 368
J. Fleta

Sección 5
Enfermedades infecciosas. Aspectos generales

Director Asociado: J. González-Hachero

5.1 **Síndrome febril** 373
X. Pastor, M. Cruz-Hernández, S. Ferrer-Pi
5.2 **Laboratorio en las enfermedades infecciosas** 381
R. González-Montero, T. Revilla-Lorenzo
5.3 **Quimioprofilaxis. Inmunoprofilaxis pasiva** 386
F.A. Moraga-Llop, M. Oliveras
5.4 **Vacunaciones** 393
F.A. Moraga-Llop, M. Cruz-Hernández
5.5 **Infecciones nosocomiales** 403
M. Campins, F.A. Moraga-Llop, A. Gallart-Catalá
5.6 **Infecciones en el niño con inmunodeficiencia y dispositivos médicos** 409
F.J. Cambra, A. Palomeque
5.7 **Infecciones de transmisión sexual** 416
G. Galdó, R. Jiménez
5.8 **Sepsis. Choque séptico** 427
C. Rodrigo-Gonzalo de Liria

Sección 6
Infecciones por virus

Director Asociado: A. Gallart-Catalá

6.1 **Sarampión. Rubéola** 431
M. Casanova-Bellido, M. Cruz-Hernández
6.2 **Diagnóstico diferencial de las enfermedades exantemáticas** 435
M. Casanova-Bellido, M. Cruz-Hernández
6.3 **Infecciones por virus herpéticos** 440
X. Pastor Durán, M. Cruz-Hernández, M. Hernández-Martínez
6.4 **Infecciones por virus varicela-zoster** 445
X. Pastor, M. Cruz-Hernández, M. Hernández-Martínez
6.5 **Infecciones por el virus de Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa** 449
A. Gallart-Catalá
6.6 **Citomegalovirosis** 456
J. Figueras-Aloy, R. Jiménez
6.7 **Parotiditis epidémica** 460
C. Rodrigo-Gonzalo de Liria
6.8 **Poliomielitis** 462
A. Gallart-Catalá
6.9 **Enterovirosis no polio** 467
A. Gallart-Catalá
6.10 **Adenovirosis** 475
E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez
6.11 **Gripe** 478
J. Brines-Solanes, F. Núñez
6.12 **Infecciones por virus lentos y priones** 484
R. Jiménez

Sección 7
Infecciones por bacterias grampositivas

Director Asociado: F.A. Moraga-Llop

7.1 **Infecciones estreptocócicas** 487
V. Salazar, R. Escribano
7.2 **Escarlatina** 494
V. Salazar, R. Escribano
7.3 **Fiebre reumática** 496
A. Gil-Sánchez, V. Salazar
7.4 **Infecciones estafilocócicas** 502
J. Roca-Martínez, S. Ferrer-Pi
7.5 **Síndrome de choque tóxico estafilocócico y estreptocócico** 507
F.J. Ruza-Tarrío, F. Alvarado-Ortega
7.6 **Infecciones neumocócicas** 509
F.A. Moraga-Llop, C. Rodrigo-Gonzalo de Liria
7.7 **Difteria** 514
J. Roca-Martínez
7.8 **Listeriosis** 516
R. González-Montero, T. Revilla-Lorenzo
7.9 **Infecciones por enterococos** 519
F.J. García-Martín, D. Moreno-Pérez
7.10 **Actinomicosis** 521
E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío
7.11 **Nocardiosis** 522
J. Roca-Martínez
7.12 **Carbunco** 523
F.A. Moraga-Llop, J. Roca-Martínez

Sección 8
Infecciones por bacterias gramnegativas y micobacterias

Director Asociado: J.M. Corretger-Rauet

8.1 **Tos ferina** 527
J. Roca-Martínez
8.2 **Tuberculosis pulmonar** 530
A. Nogales-Espert
8.3 **Tuberculosis extrapulmonar** 539
J. Alcaide-Megías (†), M.N. Altet-Gómez
8.4 **Enfermedad de Hansen** 545
J.M. Corretger-Rauet
8.5 **Infecciones por micobacterias no tuberculosas** 546
M.N. Altet-Gómez, J. Alcaide-Megías (†)
8.6 **Salmonelosis** 550
F.A. Moraga-Llop

8.7 **Shigelosis** 555
A.R. Gomà-Brufau
8.8 **Brucelosis** 557
R. Jiménez, J.M. Bertrán-Sangés
8.9 **Legionelosis** 560
E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez
8.10 **Bartonelosis. Enfermedad por arañazo de gato** 561
J. González-Hachero, L. Valdesoiro-Navarrete
8.11 **Infecciones por *Escherichia coli*** 563
J.M. Corretger-Rauet
8.12 **Yersiniosis** 564
N. Lambruschini, J.M. Corretger-Rauet
8.13 **Infecciones por *Haemophilus influenzae*** 566
J.M. Corretger-Rauet
8.14 **Infecciones por *Aeromonas* y *Plesiomonas*** 568
J.M. Corretger-Rauet
8.15 ***Pseudomonas. Burkholderia. Stenotrophomonas*** 569
J.M. Corretger-Rauet
8.16 **Tularemia** 571
J. González-Hachero

Sección 9
Infecciones por anaerobios, espiroquetas, clamidias y rickettsias

Director Asociado: J.J. Cardesa-García

9.1 **Tétanos** 573
J. Escribano-Subías
9.2 **Botulismo** 574
J.M. Corretger-Rauet
9.3 ***Clostridium difficile* y otros anaerobios** 576
J.M. Corretger-Rauet
9.4 **Leptospirosis** 579
C. Rodrigo-Gonzalo de Liria
9.5 **Treponematosis no venéreas** 580
J.A. Pérez-Quintero, S.M. Encinas, J. González-Hachero
9.6 **Borreliosis. Enfermedad de Lyme** 582
C. Rodrigo-Gonzalo de Liria
9.7 **Infecciones por *Chlamydia*** 583
J.M. Corretger, E. Tardío-Torío, E. Sánchez
9.8 **Rickettsiosis** 586
J. Pou-Fernández
9.9 **Fiebre Q** 589
E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío

Sección 10
Infecciones por hongos y protozoos

Directores Asociados: J. Argemí, A. Delgado-Rubio

10.1 **Aspergilosis** 591
E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez
10.2 **Blastomicosis** 593
A. Martínez-Roig
10.3 **Candidiasis** 594
M.T. Guardia-Camí, J.J. García-García
10.4 **Coccidioidomicosis** 597
E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío
10.5 **Criptococosis** 599
A. Mur-Sierra
10.6 **Esporotricosis** 599
A. Martínez-Roig
10.7 **Histoplasmosis** 601
E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez
10.8 **Mucormicosis** 602
E. Sánchez-Sánchez, E. Tardío-Torío
10.9 **Amebiasis** 604
J.J. García-García
10.10 **Babesiosis** 605
A. Mur-Sierra
10.11 **Kala-azar** 606
O. Vall, O. García-Algar
10.12 **Malaria (paludismo)** 608
O. Vall, O. García-Algar
10.13 **Toxoplasmosis adquirida** 610
O. Vall, O. García-Algar
10.14 **Tripanosomiasis** 612
A. Mur-Sierra
10.15 **Patología tropical** 614
O. Vall, O. García-Algar, H. Mendoza

Sección 11
Nutrición

Directores Asociados: R. Tojo, M. Moya

11.1 **Conceptos básicos de nutrición en pediatría** 621
M. Bueno-Sánchez
11.2 **Requerimientos nutricionales** 625
J.L. Olivares, M. Bueno-Sánchez
11.3 **Valoración del estado nutricional** 634
R. Leis, R. Tojo
11.4 **Lactancia natural** 647
J.A. Molina-Font, A. Valenzuela
11.5 **Lactancias artificial y mixta** 660
J.A. Molina-Font, A. Valenzuela
11.6 **Alimentación complementaria del lactante** 669
J. del Pozo-Machuca
11.7 **Terapéutica dietética** 674
A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas
11.8 **Nutrición artificial** 684
C. Martínez-Costa
11.9 **Malnutrición y subnutrición** 691
A. Ballabriga, M. Moya
11.10 **Raquitismo carencial** 694
J. Peña-Guitián, F. Martinón-Torres
11.11 **Raquitismos resistentes a la vitamina D** 701
G. Bueno-Lozano
11.12 **Vitaminas en nutrición y patología** 706
M. Moya
11.13 **Obesidad** 715
M. Bueno-Sánchez

Sección 12
Metabolismo

Directores Asociados: P. Sanjurjo-Crespo, E. Borrajo

12.1 **Metabolismo hidrosalino. Hiponatremias. Hipernatremias** 723
M. García-Fuentes, D. González-Lamuño, J. Rodríguez-Soriano
12.2 **Deshidratación aguda** 728
A. Delgado, J. de Arístegui
12.3 **Equilibrio ácido-básico** 734
A. Delgado, J. de Arístegui
12.4 **Metabolismo general de los aminoácidos. Normas generales de diagnóstico y tratamiento** 737
A. Baldellou, J.A. Prieto, P. Sanjurjo-Crespo
12.5 **Alteraciones del metabolismo de la fenilalanina** 743
A. Gutiérrez-Macías, E. Borrajo
12.6 **Alteraciones del metabolismo de la tirosina** 745
A. Gutiérrez-Macías, E. Borrajo
12.7 **Homocistinuria** 749
V. Bosch-Jiménez, E. Borrajo
12.8 **Enfermedad de la orina del jarabe de arce** 750
J. Dalmau-Serra

12.9 Acidemias orgánicas: metilmalónica, propiónica e isovalérica 751
P. Sanjurjo-Crespo, L. Aldámiz-Echevarría, M. Ibáñez, J.A. Prieto
12.10 Porfirias en pediatría 757
P. Sanjurjo-Crespo, L. Aldámiz-Echevarría, G. Pintos, M. Ibáñez, C. Fernández
12.11 Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas. Hiperuricemia 761
J. Dalmau-Serra, I. Vitoria-Miñana
12.12 Patología del metabolismo de los lípidos. Lipoidosis 763
M. Sánchez-Solís, E. Borrajo
12.13 Hiperlipemias. Hipolipemias 774
M. Moya
12.14 Trastornos de la beta oxidación 781
L. Peña-Quintana, P. Sanjurjo-Crespo
12.15 Mucolipidosis 787
L. García-Marcos, E.M. Strehle, E. Borrajo
12.16 Enfermedades peroxisomales 789
M. Sánchez-Solís, E. Borrajo
12.17 Patología del metabolismo de los hidratos de carbono. Glucogenosis 793
A. Gutiérrez-Macías, E. Borrajo, V. Bosch-Jiménez
12.18 Galactosemia 800
A. Baldellou
12.19 Mucopolisacaridosis 806
M. Bueno-Sánchez, F.J. Ramos-Fuentes
12.20 Diabetes mellitus 813
A. Gutiérrez-Macías, F. Rodríguez-Hierro, E. Borrajo
12.21 Hipoglucemias 828
G. Bueno-Lozano, F. Rodríguez-Hierro
12.22 Patología del metabolismo mineral 835
M. Moya

Sección 13
Crecimiento y desarrollo

Directores Asociados: J. Argente-Oliver, M. Hernández-Rodríguez

13.1 Crecimiento normal 845
R. Tojo, R. Leis
13.2 Valoración del crecimiento 856
R. Leis, R. Tojo
13.3 Desarrollo psicomotor del lactante 865
E. Fernández-Álvarez
13.4 Adolescencia. Características fisiopatológicas generales 872
M. Hernández-Rodríguez
13.5 Desarrollo psicosocial del adolescente 881
J. Callabed
13.6 Examen y entrevista del adolescente 883
J. Cornellà, A. Llusent
13.7 Nutrición en el adolescente 886
C. Marina-López
13.8 Trastornos de la conducta en la adolescencia 888
D. Cruz-Martínez
13.9 Niño de baja talla 890
J. Pozo-Román, J. Argente-Oliver
13.10 Hipercrecimientos 906
M. Hernández-Rodríguez
13.11 Síndromes de ambigüedad genital 913
F. Ballesta, L. Ibáñez-Toda
13.12 Pubertad normal 929
M.V. Marcos, A. Ferrer, L. Ibáñez-Toda
13.13 Pubertad precoz 935
R. Cañete-Estrada, L. Ibáñez-Toda
13.14 Pubertad retrasada 941
L. Moreno-Aznar, L. Ibáñez-Toda
13.15 Patología mamaria 946
M. Cruz-Hernández, F. Rodríguez-Hierro
13.16 Patología ovárica 953
L. Ibáñez-Toda, A. Ferrer, M.V. Marcos

Sección 14
Endocrinología

Directores Asociados: A. Carrascosa, M. Pombo

14.1 Hipopituitarismo 961
L. Castro-Feijóo, M. Pombo
14.2 Hiperpituitarismo 975
M. Pombo, L. Castro-Feijóo
14.3 Desarrollo y exploración del tiroides 979
G.A. Martos-Moreno, J. Argente-Oliver
14.4 Hipotiroidismo congénito 983
J. Argente-Oliver, M.T. Muñoz-Calvo
14.5 Hipotiroidismo adquirido. Tiroiditis 990
M.T. Muñoz-Calvo, J. Argente-Oliver
14.6 Bocio 995
A. Ferrer-Rodríguez
14.7 Hipertiroidismo 1000
J.M. Garagorri
14.8 Carcinoma de tiroides 1004
M.T. Muñoz-Calvo, J. Argente-Oliver
14.9 Paratiroides. Desarrollo y exploración 1009
G. Bueno-Lozano
14.10 Hipoparatiroidismo 1014
G. Bueno-Lozano
14.11 Pseudohipoparatiroidismo 1018
M.F. Rivas-Crespo
14.12 Hiperparatiroidismo 1022
D. Yeste
14.13 Patología suprarrenal 1024
A. Carrascosa, M. Gussinyé
14.14 Síndrome de Cushing 1036
A. Carrascosa
14.15 Tumores suprarrenales 1037
J. Sánchez de Toledo, S. Gallego-Melcón

Sección 15
Aparato digestivo

Directores Asociados: A. Martínez-Valverde, J.C. Vitoria

15.1 Desarrollo anatomofuncional del aparato digestivo 1041
N. Lambruschini-Ferri, M. Cruz-Hernández
15.2 Exploraciones gastroenterológicas 1049
G. Cordeiro-Ferreira, J. Martín de Carpi, I. Afonso
15.3 Anomalías congénitas del aparato digestivo 1060
L. Morales-Fochs, V. Juliá, X. Tarradó
15.4 Hernia diafragmática congénita 1066
J.A. Tovar
15.5 Patología de la boca 1068
M. Martínez-León
15.6 Fisuras labial y palatina. Anomalías maxilares 1075
F.J. Parri, M.A. Sancho, M.E. Muñoz
15.7 Caries y enfermedad periodontal 1078
A. Cahuana-Cárdenas
15.8 Patología de las glándulas salivales 1084
A. Cahuana-Cárdenas, N. Pociello-Albiñana
15.9 Síndromes emetizantes. Diagnóstico diferencial 1087
F. Argüelles-Martín, A.M. Argüelles-Arias
15.10 Estenosis hipertrófica de píloro 1092
V. Varea
15.11 Patología adquirida del esófago. Esofagitis 1095
C. Sierra-Salinas

15.12 Enfermedad por reflujo gastroesofágico 1097
D. Infante-Pina, C. Sierra-Salinas
15.13 Gastritis. Úlcera péptica 1102
V. Varea
15.14 Dolor abdominal agudo. Apendicitis. Invaginación 1104
J. Gaztambide
15.15 Dolor abdominal crónico 1111
A. Lázaro-Almarza, A. Sarría-Chueca
15.16 Afecciones del peritoneo 1118
J.J. Cardesa-García
15.17 Diarrea aguda. Gastroenteritis 1125
A. Delgado-Rubio, J. de Arístegui
15.18 Enfermedad celiaca 1133
J.C. Vitoria, L. Castaño
15.19 Fibrosis quística. Aspectos generales y extrarrespiratorios 1143
J.A. Molina-Font, J. Maldonado
15.20 Afecciones del páncreas exocrino 1150
J.A. Molina-Font, N. Lambruschini
15.21 Patología de la absorción intestinal de los hidratos de carbono 1159
J. González-Hachero
15.22 Diarrea crónica. Diagnóstico diferencial 1168
M. Cruz-Hernández, N. Lambruschini-Ferri
15.23 Hipermotilidad intestinal y diarrea crónica 1174
R. Tormo
15.24 Síndrome de intestino corto 1179
M. Castañón, L. Gómez, X. Tarradó
15.25 Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn 1184
M. Juste
15.26 Hepatopatías agudas 1188
J. Brines-Solanes, P. Codoñer
15.27 Absceso hepático 1201
M. Juste, R. Jiménez
15.28 Fallo hepático agudo 1202
P. Codoñer, J. Brines-Solanes
15.29 Hepatitis crónica 1208
J. Brines-Solanes, P. Codoñer
15.30 Cirrosis hepática 1216
A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas
15.31 Patología de las vías biliares 1220
A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas
15.32 Parasitosis intestinales 1223
A. Martínez-Valverde, C. Sierra-Salinas
15.33 Estreñimiento 1230
M. Juste, M. Moya
15.34 Megacolon 1233
L. Morales-Fochs, V. Juliá
15.35 Patología anorrectal 1236
V. Juliá, L. Morales-Fochs

Volumen II

Sección 16
Aparato respiratorio
Directores Asociados: M. Crespo, L. Morales-Fochs

16.1 Desarrollo anatomo-funcional del aparato respiratorio 1243
E. Tardío-Torío
16.2 Exploración del aparato respiratorio 1249
A. Moreno-Galdó, S. Liñán-Cortés
16.3 Malformaciones broncopulmonares 1260
L. Morales-Fochs, J.M. Ribó, E. Tardío-Torío
16.4 Patología otorrinolaringológica. Otitis 1266
P. Clarós, M. Cruz-Hernández
16.5 Patología de los senos paranasales. Sinusitis 1277
P. Clarós, J. Caritg, M. Cruz-Hernández
16.6 Síndrome de apnea obstructiva del sueño 1280
M. Crespo
16.7 Patología laringo-traqueal 1285
X. Pastor-Durán, M. Hernández-Martínez
16.8 Procesos inflamatorios laringotraqueales. Laringitis 1289
X. Pastor-Durán, M. Hernández-Martínez
16.9 Bronquitis 1295
M. Crespo, E. Tardío-Torío
16.10 Bronquiolitis del lactante 1299
M. Crespo
16.11 Sibilancias en el lactante 1307
M. Cruz-Hernández, F. Muñoz-López
16.12 Asma bronquial infantil 1311
F. Muñoz-López, M. Cruz-Hernández
16.13 Enfisema. Déficit de alfa-1-antitripsina 1321
J. Pérez-Frías
16.14 Neumonías agudas en la infancia 1323
J. Brines-Solanes, R. Hernández-Marco
16.15 Absceso pulmonar 1340
J. Pérez-Frías
16.16 Bronconeumopatías diversas 1342
E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez, M. Cruz-Hernández
16.17 Fibrosis quística. Manifestaciones respiratorias 1356
N. Cobos-Barroso, S. Gartner
16.18 Discinesia ciliar 1362
E. González Pérez-Yarza
16.19 Insuficiencia respiratoria crónica 1364
M. Crespo, A. Medina, M. Pons
16.20 Enfermedades de la pleura 1370
J. Brines-Solanes
16.21 Patología del mediastino 1380
L. Morales-Fochs, E. Tardío-Torío, I. Claret

Sección 17
Aparato cardiocirculatorio
Director Asociado: J. Ardura

17.1 Desarrollo anatomo-funcional del aparato circulatorio 1389
J. Ardura
17.2 Exploración cardiocirculatoria 1393
J. Bartrons, M.J. Rissech
17.3 Cardiopatías congénitas 1405
J. Ardura
17.4 Cardiopatías acianóticas con estenosis 1413
J. Ardura
17.5 Cardiopatías congénitas neonatales 1417
J. Ardura
17.6 Tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas 1421
J.M. Caffarena-Calvar, J. Mayol-Gómez
17.7 Cateterismo cardíaco diagnóstico-terapéutico 1426
C. Mortera
17.8 Trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco en el niño 1433
J. Ardura
17.9a Miocardiopatía dilatada y displasia arritmogénica del ventrículo derecho 1438
C. Maroto
17.9b Otras enfermedades del miocardio 1441
R. Jiménez, J. Bartrons

17.10 Endocarditis infecciosa 1447
P. Malo-Concepción, B. Insa-Albert
17.11 Enfermedades del pericardio 1453
J.I. Zabala-Argüelles
17.12 Insuficiencia cardíaca 1456
J. Ardura
17.13 Angiología pediátrica 1463
R. Jiménez
17.14 Hipertensión en la infancia 1469
M. Bueno-Sánchez
17.15 Hipertensión pulmonar 1475
J.L. Zunzunegui-Martínez
17.16 Choque hipovolémico y cardiogénico 1479
C. Calvo-Macías, G. Milano-Manso

Sección 18
Hematología

Director Asociado: L. Madero

18.1 Desarrollo anatomo-funcional del sistema hematopoyético 1485
M. Ramírez, L. Madero
18.2 Anemias nutricionales 1491
M. Cruz-Hernández
18.3 Anemias hemolíticas 1499
S. Rives
18.4 Anemias hemolíticas por defecto de membrana. Esferocitosis hereditaria 1503
J. Estella-Aguado
18.5 Hemoglobinopatías y síndromes talasémicos 1507
S. Rives
18.6 Anemias aplásicas congénitas (fallo medular congénito) 1512
I. Badell, J. Cubells
18.7 Anemias aplásicas adquiridas (aplasia medular adquirida) 1515
I. Badell, J. Cubells
18.8 Neutropenia 1517
S. Fernández-Plaza, L. Madero
18.9 Disfagocitosis 1521
J. Blumenfeld-Olivares, L. Madero
18.10 Enfermedades hemorrágicas. Exploración 1526
M.T. Toll
18.11 Trombocitopenia. Trombopatías. Trombocitosis 1528
M.T. Toll
18.12 Coagulopatías. Hemofilias 1534
M.T. Toll
18.13 Púrpuras vasculares 1538
M.C. Amigo-Bello, L. Madero
18.14 Bazo. Diagnóstico de las esplenomegalias 1543
M.A. Martín-Mateos
18.15 Afecciones del bazo. Hipertensión portal 1546
M.A. Martín-Mateos
18.16 Diagnóstico diferencial de las adenopatías 1550
O. Cruz-Martínez

Sección 19
Oncología pediátrica

Directores Asociados: O. Cruz-Martínez, L. Sierrasesúmaga

19.1 Terreno de la oncología pediátrica 1557
L. Sierrasesúmaga
19.2 Signos y síntomas en oncología pediátrica 1564
M. Castello, G. Ragni
19.3 Terapéutica oncológica en pediatría 1569
L. Sierrasesúmaga
19.4 Leucemias en niños 1576
J.J. Ortega-Aramburu
19.5 Linfomas infantiles 1585
J. Sevilla, L. Madero
19.6 Tumores abdominales 1591
L. Morales-Fochs, O. Cruz-Martínez, A. Albert
19.7 Tumor de Wilms 1596
L. Morales-Fochs, O. Cruz-Martínez
19.8 Tumores neuroblásticos. Neuroblastoma 1600
J. Mora
19.9 Rabdomiosarcoma 1606
O. Cruz-Martínez, A. Albert
19.10 Histiocitosis 1609
O. Cruz-Martínez, I. Astigarraga

Sección 20
Nefrología

Director Asociado: J. Rodríguez-Soriano

20.1 Desarrollo y exploración del aparato urinario 1619
M. García-Fuentes, D. González-Lamuño
20.2 Glomerulonefritis 1626
G. Gordillo, J. Rodríguez-Soriano
20.3 Síndrome nefrótico 1632
S. Málaga-Guerrero
20.4 Diagnóstico diferencial de la proteinuria 1640
A. Giménez-Llort, J. Vila-Cots
20.5 Diagnóstico diferencial de las hematurias 1644
J. Rodríguez-Soriano
20.6 Tubulopatías 1650
J. Rodríguez-Soriano
20.7 Síndrome hemolítico-urémico 1666
J. Rodríguez-Soriano
20.8 Insuficiencia renal 1669
J. Rodríguez-Soriano

Sección 21
Patología genitourinaria

Director Asociado: M. García-Fuentes

21.1 Malformaciones uronefrológicas 1679
J. Rovira, L. García-Aparicio
21.2 Nefrocalcinosis 1685
A. Giménez-Llort, L. García-García
21.3 Litiasis urinaria 1687
L. García-García, A. Giménez-Llort
21.4 Infecciones del tracto urinario 1692
M. García-Fuentes, D. González-Lamuño
21.5 Reflujo vesicoureteral 1704
D. González-Lamuño, M. García-Fuentes
21.6 Canal inguinal y genitales masculinos 1707
M. Castañón, L. Morales-Fochs
21.7 Anomalías testiculares. Testículos no descendidos 1712
L. Morales-Fochs, M. Castañón, R. Carrasco
21.8 Ginecología pediátrica 1716
J.M. Lailla-Vicens, R. Jiménez

Sección 22
Trastornos psicológicos

Director Asociado: A. Nogales-Espert

22.1 Exploración psicológica 1725
D. Cruz-Martínez, M. Ibáñez-Fanés
22.2 Terreno de la paidopsiquiatría 1731
P. Castells

22.3 Trastorno del desarrollo psicomotor 1741
P. Póo
22.4 Trastornos de ansiedad 1744
J. Toro
22.5 Trastornos depresivos 1746
J. Toro
22.6 Trastornos de la conducta alimentaria 1748
J.J. Cardesa-García, E. Galán
22.7 Encopresis 1756
S. García-Tornel
22.8 Enuresis 1759
S. García-Tornel
22.9 Fracaso escolar 1764
P. Castells
22.10 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad 1767
L.S. Eddy
22.11 Trastornos del sueño 1770
F. Botet-Mussons
22.12 Psicofarmacología pediátrica 1773
M.J. Mardomingo
22.13 Retraso mental 1777
M. Cruz-Hernández, D. Cruz-Martínez

Sección 23
Neuropediatría

Director Asociado: M. Castro-Gago

23.1 Exploración neurológica 1787
M. Castro-Gago, E. Fernández-Álvarez
23.2 Malformaciones del sistema nervioso central 1799
M. Castro-Gago, J.M. Corretger-Rauet
23.3 Convulsiones en la edad pediátrica 1812
R. Palencia-Luaces
23.4 Epilepsia 1816
R. Palencia-Luaces
23.5 Trastornos paroxísticos no epilépticos 1826
A. Jurado-Ortiz
23.6 Espasmo del sollozo o apnea del llanto 1829
M.J. Torregrosa, J.L. Tizón
23.7 Comas en la infancia 1833
F.J. Cambra, X. Pastor
23.8 Meningitis asépticas y encefalitis 1843
A. Palomeque, I. Jordán
23.9 Síndrome de Reye 1852
F. Carratalá
23.10 Meningitis bacterianas 1855
A. Palomeque, E. Esteban
23.11 Absceso cerebral 1862
F. Álvez
23.12 Parálisis cerebral infantil 1865
P. Póo, J. Campistol
23.13 Trastornos del movimiento 1873
E. Fernández-Álvarez
23.14 Ataxia 1885
A.M. Vernet-Bori
23.15 Cefaleas 1890
J.M. Martinón-Sánchez, F. Martinón-Sánchez
23.16 Síndrome hipertensivo endocraneal 1893
J.M. Martinón-Sánchez, F. Martinón-Torres
23.17 Hipertensión intracraneal idiopática 1898
J.M. Martinón-Sánchez, F. Martinón-Torres
23.18 Tumores intracraneales 1901
J.M. Couselo
23.19 Traumatismo craneoencefálico 1911
A. Palomeque, F.J. Cambra
23.20 Afecciones vasculares del encéfalo 1918
A. Palomeque, M. Pons-Odena
23.21 Afecciones de la médula 1923
M. Castro-Gago, L. Morales-Fochs
23.22 Espina bífida 1928
R. Navarro, J.M. Costa, L. Morales-Fochs, M. Castro-Gago
23.23 Patología del sistema nervioso periférico 1934
M. Castro-Gago
23.24 Síndromes neurocutáneos 1944
J. Campistol
23.25 Enfermedades neurodegenerativas 1950
J. Campistol
23.26 Encefalomiopatías mitocondriales 1958
M. Castro-Gago, J. Eirís-Puñal
23.27 Patología del hipotálamo y del sistema nervioso autónomo 1969
M. Cruz-Hernández, X. Pastor-Durán

Sección 24
Patología muscular, ósea y articular

Director Asociado: M. Bueno-Sánchez

24.1 Desarrollo y exploración del aparato locomotor 1977
R. Huguet-Carol
24.2 Ortopedia pediátrica 1981
R. Huguet-Carol, L. Morales-Fochs
24.3 Displasias esqueléticas 1991
M. Bueno-Sánchez, F.J. Ramos-Fuentes
24.4 Infecciones osteoarticulares 2002
J. Sala, J. Brines-Solanes
24.5 Masa ósea 2008
A. Carrascosa, D. Yeste
24.6 Diagnóstico diferencial de las hipotonías 2011
F. Carratalá
24.7 Enfermedades neuromusculares. Miopatías 2015
M. Bueno-Sánchez, O. Bueno-Lozano
24.8 Tumores musculoesqueléticos 2025
L. Sierrasesúmaga, R. Huguet-Carol

Sección 25
Pediatría social. Ecopatología

Directores Asociados: J.A. Molina-Font, I. Gómez de Terreros

25.1 Principales aspectos de la pediatría social 2035
G. Galdó, F. Botet-Mussons
25.2 Adopción 2044
A. González-Meneses González-Meneses (†)
25.3 Separación y divorcio 2047
J. Callabed
25.4 Discapacidad y enfermedad crónica 2049
M. Cruz-Hernández, D. Cruz-Martínez
25.5 Ecopatología pediátrica 2055
J. Argemí-Renom, S. Argemí-Renom
25.6 Tabaquismo 2063
E. de la Cruz-Amorós, R. Monferrer-Fábrega, M. Cruz-Hernández
25.7 Accidentes infantiles. Intoxicaciones 2071
J. Pou, C. Luaces
25.8 Muerte súbita del lactante 2090
J.J. Cardesa-García, E. Galán
25.9 Maltrato y abandono 2096
I. Gómez de Terreros
25.10 Abuso sexual 2107
I. Gómez de Terreros, J. Núñez-Fuster
25.11 Síndrome de Münchausen por poderes 2111
I. Gómez de Terreros
25.12 Síndrome de falta de medro 2113
M. Cruz-Hernández

25.13 Problemas asistenciales en la atención médica a niños de otras etnias 2117
V. Fumadó
25.14 Recomendaciones para el niño que viaja 2121
V. Fumadó

Sección 26
Miscelánea

Director Asociado: M. Casanova-Bellido

26.1 Oftalmología pediátrica 2125
A. Serra, J. Prat, M. Morales
26.2 Dermatología pediátrica 2144
J. Ferrando

Sección 27
Procedimientos diagnósticos y terapéuticos

Director Asociado: J. Brines-Solanes

27.1 Cuidados pre y postoperatorios 2161
A. Albert, L. Morales-Fochs
27.2 Anestesia pediátrica 2164
M.A. Nalda, B. de José María Galve
27.3 Cirugía ambulatoria 2169
C. Aguilar, L. Morales-Fochs
27.4 Dolor: diagnóstico, prevención y tratamiento 2171
M. Cruz-Hernández, O. Cruz-Martínez
27.5 Cuidados paliativos 2181
J.M. Martín Rodrigo
27.6 Pediatría ambulatoria. Normas básicas. Exámenes de salud infantil 2184
E. Ortiz-Gordillo, J. del Pozo-Machuca
27.7 Urgencias: orientación diagnóstico-terapéutica 2190
J. Pou, C. Luaces
27.8 Reanimación cardiopulmonar en pediatría 2199
F.J. Cambra, J. Caritg
27.9 Aerosolterapia 2207
C.D. Kofman
27.10 Hemoterapia 2212
M. Crespo, C. Rey
27.11 Trasplante de órganos 2215
J. Brines-Solanes (coordinador), J. Donat, R. Fernández-Delgado, M. Frías-Pérez, L. Hierro, I. Ibarra, P. Jara, S. Jaraba, M. López-Santamaría, S. Málaga, M.A. Martín-Mateos, J.I. Muñoz, J.L. Pérez-Navero, J.A. Tovar, E. Ulloa, M.J. Velasco
27.12 Empleo y dosificación de los medicamentos en pediatría 2246
F. Botet-Mussons, M.A. Peiré-García
27.13 Valores de referencia de las pruebas de laboratorio 2280
F. Botet-Mussons

Índice alfabético 2293

Abreviaturas y siglas principales

Aparecen aquí únicamente las más frecuentes y que pueden encontrarse en diversos capítulos de la obra.

Las restantes son debidamente *aclaradas en cada tema* cuando se utilizan por primera vez, pidiendo excusas anticipadas por su amplio uso en aras de un necesario ahorro de espacio:

AA o aa: Aminoácidos
AAP: Academia Americana de Pediatría
AAS: Ácido acetilsalicílico (aspirina)
ACP: Analgesia controlada por el paciente
ACTH: Hormona hipofisaria adrenocorticotropa
AD: Herencia autosómica dominante (y aurícula derecha)
ADA: Adenosinadeaminasa
ADH: Hormona antidiurética (vasopresina)
AEP: Asociación Española de Pediatría
AFP: Alfafetoproteína
AI: Aurícula izquierda
AIJ: Artritis idiopática juvenil
AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
AMP: Adenosina monofosfato
ASA: Asociación Americana de Anestesia (grados de riesgo anestésico)
AST, ASTO y ASLO: Antiestreptolisinas
ATP: Adenosina trifosfato
AR: Herencia autosómica recesiva
AV: Agudeza visual
AVP: Arginina vasopresina (vasopresina, ADH)
CC: Cardiopatía congénita
CDC: *Centers for Control Diseases and Prevention*
CE: Comunidad Europea (también UE, Unión europea)
CI: Cociente intelectual
CIA: Comunicación interauricular
CIV: Comunicación interventricular
CID: Coagulación intravascular diseminada
CMV: Citomegalovirus
CPK: Creatina fosfocinasa, enzima
CUMS: Cistouretrografía miccional seriada
DDAVP: Desmopresina (análogo sintético de la vasopresina)
DE: Desviación estándar (DS)
DHA: Docosahexaenoico, ácido
DI: Diabetes insípida
DIT: Triyodotironina
DM: Diabetes mellitus
DSMA: Dimercaptosuccínico, ácido
DTPA: Dietilentriamina, ácido
EAL: Episodio aparentemente letal (ALTE en inglés)
EB: Epstein-Barr, virus
EC: Edad cronológica
ECG: Electrocardiograma
ECM: Error congénito del metabolismo (y músculo esternocleidomastoideo)
ECMO: Oxigenación con membrana extracorporea
ECO: Ecografía (ultrasonidos)
EEC: Espacio extracelular
EEG: Electroencefalograma
EE.UU.: Estados Unidos de América (USA)
EG: Edad gestacional
EGB: Estreptococo del grupo B (*Streptococcus agalactiae*)
EIC: Espacio intracelular
EICH: Enfermedad de injerto contra huésped
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
ELISA: Enzimoinmunoensayo
EMG: Electromiograma
EO: Edad ósea
EPA: Eicosapentaenoico, ácido
EPO: Eritropoyetina, epoetina
ESPGAN: Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición
ESPHGAN: Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición
EV: Vía endovenosa
FA: Fosfatasa alcalina y fenilalanina
FDA: *Food and Drug Administration*
FI: Fallo intestinal
FONO: Fonocardiograma
FQ: Fibrosis quística
FSH: Hormona hipofisaria foliculoestimulante
GA: Glomerulonefritis aguda
G-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas
GGT: Gamma glutamil transpeptidasa
GH: Hormona de crecimiento
GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulociticomacrofágicas
GMP: Guanosina monofosfato
GOT: Glutamato-oxalacetato-transaminasa o aminotransferasa
G6PD: Glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa
GPT: Glutamato-piruvato-transaminasa o aminotransferasa
Hb: Hemoglobina
HDL: Lipoproteína de alta densidad
HE: Hipertensión endocraneal o intracraneal
HRA: Antagonista del receptor de angiotensina
HTA: Hipertensión arterial (también "humo de tabaco ambiental")
ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IFN: Interferón (alfa, beta, gamma)
IgA: Inmunoglobulina A
IgD: Inmunoglobulina D
IgE: Inmunoglobulina E
IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina
IGF1: Factor de crecimiento similar a la insulina-1 (*insulin-like growth factor 1*)
IgG: Inmunoglobulina G (gammaglobulina)
Igs: Inmunoglobulinas
IECA: Inhibidor enzima convertidora de angiotensina
IL: Interleucinas
IM: Vía intramuscular
IMAO: Inhibidor de la monoaminooxidasa
IMC: Índice de masa corporal
INE: Instituto nacional de estadística (España)
IRA: Insuficiencia renal aguda
IRC: Insuficiencia renal crónica
IRT: Insuficiencia renal terminal
ISRS: Inhibidor de recaptación de serotonina
ITU: Infección del tracto urinario (vías urinarias)
L: Litro
l: Latido
LCR: Líquido cefalorraquídeo
LCT: Triglicéridos de cadena larga
LDH: Láctico deshidrogenasa
LDL: Lipoproteína de baja densidad
LED, LES: Lupus eritematoso diseminado o sistémico
LH: Hormona hipofisaria luteotropa o luteinizante
LLA, LAL: Leucemia linfoblástica aguda
LMA: Leucemia mieloide aguda
MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial

MBG: Membrana basal glomerular
MBE: Medicina basada en la evidencia
MC: Muerte cerebral
MCT: Triglicéridos de cadena media
MEN: Neoplasia endocrina múltiple
min: Minuto
MIT: Monoyodotironina
MO: Médula ósea
NE: Nutrición enteral
NK: Células *natural killer*
NP: Nutrición parenteral
NPT: Nutrición parenteral total
OMA: Otitis media aguda
OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man* (herencia mendeliana en el hombre on-line)
OMS: Organización Mundial de la Salud
ORL: Otorrinolaringología
PAAF: Punción aspiración con aguja fina (en inglés FNA: *fine needle aspiration*)
PAF: Factor activador de plaquetas
PBR: País de baja renta
PCI: Parálisis cerebral infantil
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
PEA: Potenciales evocados auditivos
PESS: Potenciales evocados somatosensoriales
PEV: Potenciales evocados visuales
PGE: Prostaglandina E
PIC: Presión intracraneal
PIV: Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
PKU: Fenilcetonuria
PTH: Parathormona
PTI: Púrpura trombocitopénica inmune
RAN: Recuento absoluto de neutrófilos
RCP: Reanimación cardiopulmonar
RGE: Reflujo gastroesofágico
RM: Resonancia nuclear magnética
RN: Recién nacido
RNT: Recién nacido a término
RNPT: Recién nacido pretérmino
ROT: Reflejos osteotendinosos
RVU: Reflujo vésico-ureteral
SC: Vía subcutánea
SHU: Síndrome hemolítico urémico
SIADH: Secreción inadecuada de hormona antidiurética
SIC: Síndrome de intestino corto
SMD: Síndrome mielodisplásico
SMSL: Síndrome de muerte súbita del lactante
SN: Síndrome nefrótico (y sistema nervioso)
SNA: Sistema nervioso autónomo
SNC: Sistema nervioso central
SNCM: Síndrome nefrótico con cambios mínimos
SNP: Sistema nervioso periférico
SP: Sangre periférica
SRE: Sistema reticuloendotelial
TAR: Trombocitopenia con aplasia de radio (síndrome)
T3: Triyodotironina
T4: Tiroxina
TA: Tensión arterial
TBG: Globulina transportadora de hormonas tiroideas
TC: Tomografía axial computarizada (TAC)
Tg: Tiroglobulina
TP: Tiempo de protrombina
TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado
TPH: Trasplante de precursores hematopoyéticos (médula ósea)
TRH: Hormona hipotalámica liberadora de tirotropina
TSH: Hormona hipofisaria tireotropa o estimulante del tiroides
TV: Televisión
UCI: Unidad de cuidados intensivos
UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales
UE: Unión Europea (antes CEE)
UIV: Urografía intravenosa
US: Ultrasonidos (ecografía)
USP: *United States Pharmacopea*
UV: Ultravioleta
VC: Velocidad de conducción (nerviosa)
VD: Ventrículo derecho
VEB: Virus de Epstein Barr
VI: Ventrículo izquierdo
VO: Vía oral
VR: Vía rectal
VSG: Velocidad de sedimentación globular
WHO: Organización Mundial de la Salud (OMS)

Para unidades y símbolos del sistema métrico, véase también el capítulo 27.13.

SECCIÓN 16. APARATO RESPIRATORIO

16.1 Desarrollo anatomo-funcional del aparato respiratorio

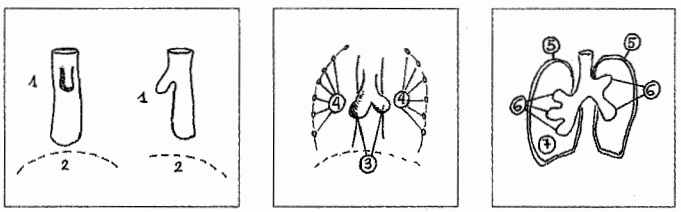
E. Tardío-Torío

Como se advirtió desde el comienzo de esta obra, la patología respiratoria ocupa un destacado lugar en la morbilidad infantil. Al mismo tiempo, es la que presenta más dificultades de interpretación clínica, lo que induce al abuso de sus diagnósticos, incertidumbre a la hora de establecer un pronóstico correcto y los consiguientes errores terapéuticos, tanto por déficit, como por exceso. Esto es debido, en gran parte, al insuficiente conocimiento de las características anatomofisiológicas del aparato respiratorio en los distintos períodos de la infancia y, por otro lado, a las dificultades de la exploración clínica y funcional en el niño. De ahí el interés, al comenzar la revisión de los principales cuadros clínicos, de un previo recuerdo de estas características. El aparato respiratorio ofrece en la edad infantil una serie de peculiaridades, que van desde la distinta morfología del tórax y la mayor frecuencia de los movimientos respiratorios a la debilidad de cartílagos y musculatura, la facilidad para el edema y la tendencia al espasmo, así como otra serie de datos que, tanto en las neumopatías del RN, como en las más frecuentes del lactante, son también evocados como destacados factores predisponentes y patogénicos.

EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

El desarrollo y crecimiento del pulmón se efectúa en dos fases (Fig. 16.1.1):

1. *Fase intrauterina.* Se forma el sistema de conducción y se desarrollan las unidades de intercambio gaseoso. Se distinguen, a su vez, dos etapas: 1ª) embrionaria o de organogénesis; 2ª) desarrollo pulmonar fetal, con los períodos: a) pseudoglandular, en el que se originan las vías aéreas; b) canalicular, con maduración de las vías de conducción y desarrollo de las unidades respiratorias terminales; c) formación de los sacos terminales y alveolares, continuando el desarrollo de las unidades de intercambio de gases hasta quedar el pulmón en condiciones para efectuar su normal función.



22-24 días | 26-28 días | 30-32 días

1. Esbozo canal respiratorio
2. Inicio diafragma
3. Esbozo bronquios
4. Inicio formación ósea y muscular de la pared torácica
5. Esbozo cavidad pleural
6. Esbozo de los bronquios lobares
7. Vascularización doble: sistémica y pulmonar

Figura 16.1.1. Esquema del desarrollo embriológico broncopulmonar.

2. *Fase postnatal o alveolar.* El pulmón crece y los alvéolos aumentan su superficie hasta la edad de 18-20 años en que alcanza el volumen y tamaño del adulto.

La mayoría de los órganos se desarrollan entre las 4ª y 8ª semanas después de la fecundación por diferenciación de los estratos germinales (Fig. 16.1.2). En esta época también se desarrolla el aparato respiratorio, que a los 22 días es sólo una *evaginación del tubo digestivo primitivo procedente del endodermo.* A los 26 días de la gestación el primordio experimenta divisiones que acaban por convertirse en tráquea, bronquios, otras vías aéreas conductivas y la unidad de intercambio gaseoso. A medida que el esbozo pulmonar crece se introduce en el tejido mesenquimatoso, que es de *origen mesodérmico*, formando la pleura, tejido subpleural, tabiques interlobares, músculo liso, armazón cartilaginoso del árbol respiratorio, colágeno y vasos sanguíneos. En la 6ª semana se produce la *conexión de los vasos arteriales y venosos pulmonares* con las cavidades cardíacas derecha e izquierda. A la 7ª-8ª semana están completas las ramificaciones de este sistema.

CRONOLOGÍA DE LAS ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

Es difícil establecer una clasificación teniendo en cuenta el momento en que aparece la alteración del desarrollo y tampoco es fácil basarse en la estructura alterada. A continuación se expone un intento de clasificación, teniendo en cuenta que no existe un apartado estanco (las fases se solapan) y que durante la embriogénesis se inician el desarrollo de todos los tejidos y órganos que componen el aparato respiratorio. En el capítulo siguiente se expondrán las características de la exploración especializada y en el capítulo 16.3, los datos clínicos de las principales malformaciones.

Alteración del desarrollo bronquial. Es causada por la interrupción del desarrollo de un bronquio y la continuación del mismo en su parte distal. La falta de comunicación puede ser completa (atresia segmentaria bronquial), o, por el contrario, existir solamente una estenosis del bronquio. Más allá de la zona atrésica el bronquio es quístico y lleno de moco (mucocele). La *estenosis bronquial congénita* puede obedecer, tanto a la existencia de una compresión extrínseca, como a una lesión intrínseca y suele establecerse en períodos avanzados de este período.

Desarrollo deficiente del pulmón. Se produce durante el 26º día del período embrionario, cuando se forma el pulmón primitivo. En la *agenesia pulmonar* no existe desarrollo del árbol bronquial, ni del tejido pulmonar, ni de los vasos pulmonares. En la *aplasia pulmonar* se observa un saco bronquial rudimentario, pero faltan el tejido pulmonar y los vasos correspondientes. La agenesia y aplasia pulmonar bilaterales son incompatibles con la vida. La agenesia puede ser de un solo pulmón o estar localizada en un lóbulo o en una porción menor (segmento); en estas circunstancias es difícil de diagnosticar y no peligra la función respiratoria. Entre las 22 y 26 semanas pueden surgir alteraciones en el desarrollo del esbozo pulmonar con aparición de brotes adicionales del intestino anterior, que siguen un desarrollo independiente del aparato respiratorio principal, convirtiéndose en pulmones supernumerarios, *secuestro pulmonar* (si aparece vascularización independiente), o *lóbulo pulmonar ectópico*, dependiendo del momento en que se altera el desarrollo.

Malformaciones no pulmonares con repercusión en la función respiratoria. Entre los 22 y 24 días se inicia el desarrollo del diafragma y a los 26-28 días el de la pared torácica (hueso y músculo). Las malformaciones diafragmáticas congénitas son consecuencia de un defecto o falta de soldadura de los pliegues pleuroperitoneales. Las *hernias diafragmáticas congénitas verdaderas* corresponden a un defecto en la

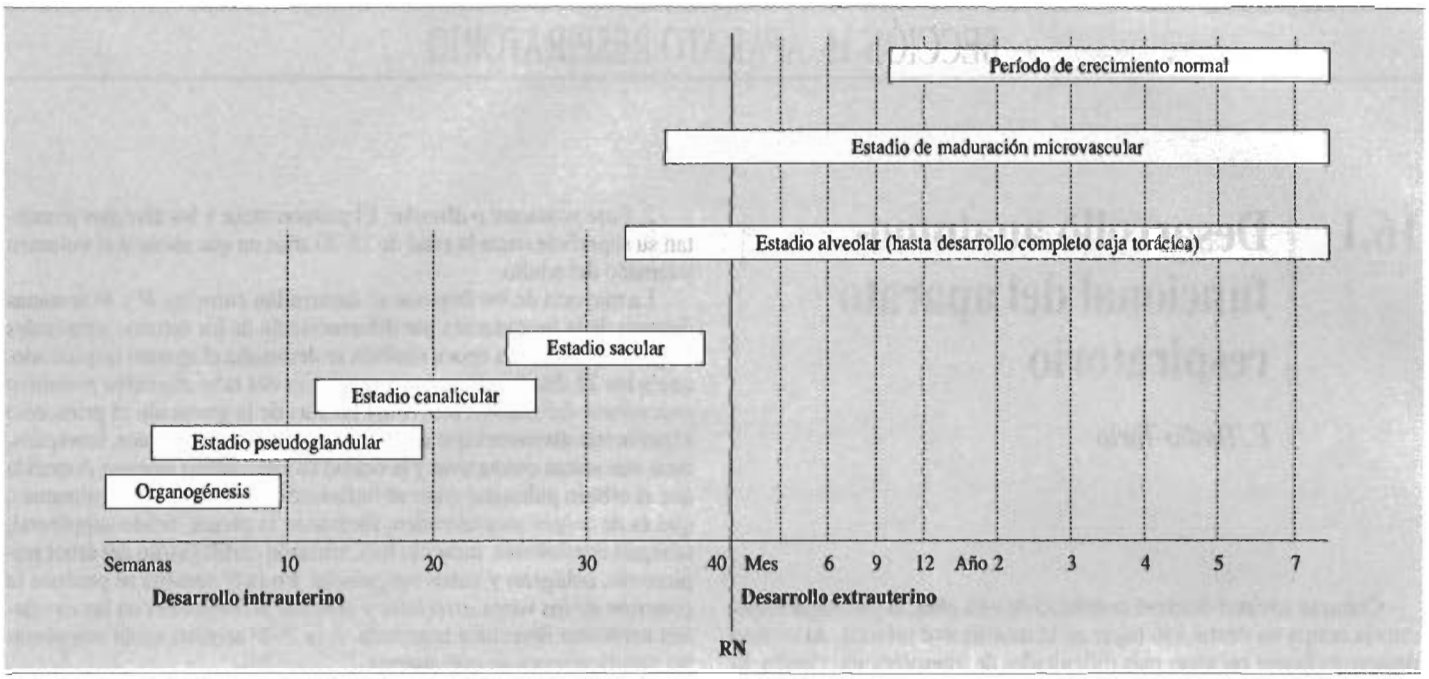


Figura 16.1.2. Distintos períodos del desarrollo y crecimiento del aparato respiratorio.

embriogénesis y se producen a través de: a) hiato pleuroperitoneal (agujero de Bochdaleck) sin saco herniario; b) la cúpula del diafragma; c) agujero de Morgagni; d) defecto causado por la ausencia de la mitad izquierda del diafragma. En estos días de embriogénesis aparecen igualmente las alteraciones de los componentes de la caja torácica, columna vertebral, costillas, esternón y alteraciones musculares.

Quistes broncógenos y pulmonares. Suelen producirse entre los 26 y 40 días de la vida intrauterina, que es cuando tiene lugar el desarrollo traqueobronquial. Si la noxa actúa al inicio del desarrollo, los quistes se localizan en el mediastino y pueden estar revestidos de mucosa gástrica; si, por el contrario, es tardía, aparecerá en la periferia. Los quistes de localización periférica suelen ser únicos, no tienen comunicación bronquial y están cubiertos de epitelio bronquial, glándulas mucosas, con placas de cartílago y fibras elásticas. Nunca tienen en su interior tejido alveolar, porque se separan del bronquio antes de la formación de los alvéolos.

Fístula traqueoesofágica y atresia esofágica. Se considera que esta anomalía resulta de la desviación espontánea del tabique traqueoesofágico en dirección posterior, o de algún factor mecánico que empuja la pared dorsal del intestino hacia adelante. Este fallo en el desarrollo del tabique esófago-respiratorio (canal traqueobronquial) se produce en el intervalo que va desde la cuarta a la sexta semanas de desarrollo embrionario. La porción proximal del esófago queda reducida a un bolsón ciego y la parte distal se comunica con la tráquea o está unida por un cordón fibroso. La forma más sencilla es la dehiscencia esofágica.

DESARROLLO PULMONAR FETAL O PRENATAL

Dura esta fase del desarrollo hasta el momento del nacimiento se establecen tres estadios o períodos de desarrollo:

Período pseudoglandular

Abarca desde la 5ª a la 16ª semanas. Durante el mismo se desarrollan los bronquios y bronquiolos no respiratorios; al finalizar la 16ª semana se inician los bronquiolos respiratorios y acini (Cuadro 16.1.1). A partir de la 7ª semana se diferencia el músculo liso. Al mismo tiempo van apareciendo las glándulas mucosas y las células caliciformes: en la semana 10ª-12ª de gestación en la tráquea y, con posterioridad, en los bronquios. Algunos autores detectan moco al final de la semana 14ª. En la misma época aparece el cartílago en la tráquea y, seguidamente, en los bronquios. El epitelio que recubre las vías primitivas del aparato respiratorio es de tipo columnar elevado, adoptando forma cuboidal a medida que se extiende a la periferia. En este período se inicia la formación del sistema arterial pulmonar. El primitivo sistema arterial pulmonar tiene crecimiento y ramificación paralela a las dicotomías del árbol bronquial. Al finalizar la semana 16ª el pulmón presenta un aspecto lobular y el feto tiene ya desarrolladas por completo las vías aéreas.

Cuadro 16.1.1. Desarrollo pulmonar fetal de la 5ª a la 16ª semanas (período pseudoglandular)

Desarrollo árbol bronquial
• Laringe
• Tráquea (10-12 semanas)
• Bronquios segmentarios
• Pulmón lobulado (16 semanas)
Diferenciación del músculo liso
Epitelio de recubrimiento
• Vías altas columnar; vías distales cuboide
• Aparición de cilios
• Glándulas mucosas
• Células caliciformes
• Presencia de moco
Vascularización
• Se inicia desarrollo a lo largo del árbol bronquial
• Desarrollo del sistema linfático

Alteración en el desarrollo vascular. Se inicia en este período la conexión de los vasos arteriales y venosos pulmonares con las cavidades cardíacas. Su interferencia dará lugar a la aparición de drenajes pulmonares anómalos.

Alteración del desarrollo linfático. La *linfangiectasia pulmonar congénita*, consecuencia de un desarrollo embrionario irregular del sistema linfático del pulmón, aparece a la 16ª semana. Por causa desconocida se altera su desarrollo mientras continúa el desarrollo normal del pulmón. Puede presentarse en forma de quistes pequeños de tamaño no superior a 5 mm o formando cavidades linfáticas dilatadas a nivel del tejido conectivo sin conexión con vasos o bronquios. La forma más grave es la linfangiectasia pulmonar.

Patología mucociliar. Dentro de este período del desarrollo se inician las alteraciones de la mucosa y de los cilios que la recubren, resul-

Cuadro 16.1.2. Desarrollo pulmonar fetal de la 16ª a la 28ª semanas (período canalicular)

Desarrollo árbol bronquial • Bronquios respiratorios • Conductos alveolares • Tejido pulmonar subyacente
Vascularización por el desarrollo capilar
Cambios del epitelio • Aplanamiento • Diferenciación de células: – Células I – Células II • Formación de los neumocitos I y II
Tejido de soporte • Cartílago en vías aéreas grandes • Colágeno en vías medianas • Fibras elásticas en bronquiolos terminales • Glándulas submucosas

tando el síndrome del cilio inmóvil y su forma más grave, el síndrome de Kartagener.

Período canalicular

Comprende desde la semana 16ª a la 28ª del desarrollo fetal (Cuadro 16.1.2). Durante el mismo se inicia la formación de los sáculos, que están constituidos por bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, alvéolos y el tejido pulmonar subyacente, elementos que se vascularizan por el desarrollo de capilares. En esta etapa del desarrollo sólo los bronquiolos respiratorios permiten el intercambio de gases. Durante este período evoluciona el epitelio que recubre el aparato respiratorio en desarrollo. De las semanas 20ª-24ª ocurre el aplanamiento del epitelio cuboide a nivel del acino y aparece la diferenciación celular en tipos I y II; ambas tienen cuerpos lamerales. Las células tipo I dan lugar a la futura membrana alveolocapilar. Las de tipo II evolucionan hasta la formación de células secretoras, productoras del factor tensoactivo. En la semana 24ª estas células están diferenciadas en dos tipos: neumocitos I y neumocitos II. Entre las semanas 20ª y 22ª de éste período aparece el desarrollo de la circulación pulmonar distal. Ya es posible el intercambio gaseoso, aunque la superficie que se produce no ha terminado su evolución. El tejido de soporte, sostén o conjuntivo, sigue también su desarrollo. A las 24 semanas las glándulas submucosas y el cartílago están presentes hasta las vías aéreas distales. En las vías aéreas grandes predomina el cartílago; en las medianas, el colágeno, y en los bronquiolos terminales, las fibras elásticas.

Anomalías de la vascularización. La fístula arteriovenosa indica una conexión intrapulmonar de la vena y la arteria pulmonar sin que haya un lecho capilar entre ambos. En el retorno venoso anómalo, se complementan las anomalías de la desembocadura de las venas de retorno al corazón en puntos diferentes a los normales. Es el drenaje anómalo de las venas pulmonares que, a su vez, puede ser completo o parcial.

Anomalías de la estructura del órgano y del cartílago. Pueden verse afectadas distintas estructuras, tráquea (traqueomalacia), bronquios (broncomalacia), pulmón (enfisema lobar, malformación adenomatoidea quística).

Período sacular o del saco terminal

Entre las semanas 26ª y 36ª del desarrollo fetal, predomina la subdivisión de los sáculos (Cuadro 16.1.3). Son los "sacos terminales", que dan lugar a la formación de las últimas porciones de las vías aéreas, constituidas por tres generaciones de conductos alveolares y sus sacos alveolares. Al aumentar los sacos o alvéolos, sobreviene el crecimiento de los capilares alveolares y se adelgaza la barrera de separación entre las zonas aérea y sanguínea. En el lado vascular de la barrera hay endotelio capilar y, en el lado pulmonar, epitelio alveolar. Por el interior de los tabiques intersticiales se sitúa el desarrollo de nervios y linfáticos. La mayoría de las células que existen en los alvéolos son neumocitos II, productores del agente tensoactivo (surfactante), tienen forma cuboidea y

Cuadro 16.1.3. Desarrollo pulmonar fetal de la 26ª a la 36ª semanas (período sacular)

Sáculos terminales • Conductos alveolares (3 generaciones) • Sacos alveolares
Desarrollo de los capilares alveolares • Zona vascular = endotelio capilar • Zona alveolar = endotelio pulmonar
Células alveolares • Neumocitos I • Neumocitos II (surfactante)

protruyen en la luz alveolar. Estas células pueden convertirse en neumocitos tipo I o dividirse para originar otros neumocitos tipo II. Los neumocitos tipo I son similares a las células del endotelio capilar, están unidos herméticamente con los neumocitos II y aparecen en menor cantidad, pero ocupan mayor extensión de la superficie alveolar (97%), debido a que su citoplasma se debe adelgazar para permitir el intercambio gaseoso. Se cree que los neumocitos I no son capaces de reproducirse, que su génesis está a cargo de los neumocitos de tipo II, por haber sido observados en fase de mitosis. En esta fase las zonas de intercambio gaseoso van creciendo, incrementan su superficie, el intersticio cada vez es más delgado y la red capilar, más compacta. Este aumento prosigue hasta los 18 meses de vida postnatal. Este período se conoce como alveolar.

El período sacular es de maduración y aparición de los caracteres típicos que definen los alvéolos con sus células alveolares, así como las características propias de los capilares alveolares. Cuanto más al principio del desarrollo aparece la alteración, mayor es la lesión y la gravedad de la misma.

REMODELACIÓN POSTNATAL. DESARROLLO EN LA FASE ALVEOLAR

Se inicia en el momento del nacimiento y dura hasta los 18 ó 20 años. Es una fase en la que continúa el desarrollo y crecimiento de los alvéolos y se completa la maduración microvascular. Las ramificaciones bronquiales no sufren ningún cambio: en el período pseudoglandular, ya revisado, quedan formadas todas las bifurcaciones, sólo continúa su crecimiento y aumenta la distancia que existe entre el bronquiolo terminal y el saco alveolar.

Con el incremento del número de alvéolos, aumenta la *superficie alveolar* para el intercambio gaseoso. En el momento del nacimiento se considera que la superficie alveolar es aproximadamente de 3 m^2; a los ocho años ha aumentado hasta 30-32 m^2 y en el adulto es de 75-80 m^2. Esta superficie varía según la fase de la respiración: aumenta considerablemente en la inspiración y disminuye con la espiración. El *peso del pulmón* pasa desde los 60 gramos en el RN a los 750 g del adulto. La *capacidad residual funcional* aumenta de 80 mL en el RN a 3.000 mL en el adulto. En el período neonatal persiste el desarrollo de la ventilación colateral, que en el momento del nacimiento es mínimo o no ha empezado. Aparecen los *poros de Kohn*, sin poder precisar el momento de su iniciación y llegan a tener su máximo desarrollo en el adulto. Los *canales de Lambert* no aparecen hasta los 7-8 años.

Condicionantes del desarrollo del pulmón. El desarrollo del pulmón se efectúa bajo tres condicionantes: 1ª) el árbol bronquial está desarrollado hacia la 16ª semana de la vida intrauterina; 2ª) los alvéolos se desarrollan después del nacimiento, aumentando el número hasta la edad de los ocho años y el tamaño hasta que se completa el crecimiento de la caja torácica; 3ª) los vasos preacinares siguen el desarrollo de las vías aéreas y los intraacinares, el desarrollo de los alvéolos.

SURFACTANTE

Está formado por *fosfolípidos y proteínas* en proporción relativamente estable. Hay dudas sobre si los carbohidratos también intervienen, aun-

que en proporciones mínimas. Destacan la lecitina y fosfatidilcolina, pero también forman parte otras lipoproteínas: fosfatidilglicerol (4%), fosfatidiletanolamina (5%) fosfatidilinositol, colesterol, ácidos grasos y glicéridos (12%), proteínas del surfactante (10%), esfingomielina (3%). La proporción principal corresponde, por tanto, a dipalmitoilfosfatilcolina (66%) y los fosfolípidos (78%). Se acumula sobre la superficie del alvéolo, disminuye la tensión superficial e impide que se colapse durante la espiración completa. Así como los lípidos del surfactante tienen una acción inmunodepresora, algunas proteínas del surfactante ejercen acción inmunitaria (A, D), estimulando la quimiotaxis y la fagocitosis, además de regular la producción de citocinas

Biosíntesis del surfactante. A las 26-28 semanas se pone en marcha. La cortisona circulante se transforma en cortisol, que estimula los fibroblastos para producir el "factor fibroblástico pulmonar", que actúa a nivel de los neumocitos II, aumentando la actividad de la vía de incorporación de la colina y, por tanto, la formación de surfactante. La activación se hace mediante la estimulación de la colina-fosfato-citidiltransferasa, enzima de la vía de la fosfatidilcolina. El surfactante formado se almacena en los cuerpos lamelares o cuerpos de inclusión osmófila de los neumocitos tipo II, siendo, posteriormente, liberado al espacio alveolar y de allí al líquido amniótico. También se sintetiza, aunque en menor proporción, en las células de Clara. La administración de corticoides incrementa su producción y favorece la maduración pulmonar.

La presencia de surfactante en el líquido amniótico permite el diagnóstico prenatal de maduración pulmonar mediante: a) *relación lecitina/esfingomielina.* Cuando es superior a 2 indica madurez pulmonar. Por el contrario, valores inferiores a 1,5 significan inmadurez pulmonar y, por tanto, existe riesgo de membrana hialina; b) *fosfatidil-colina.* Su valoración está indicada cuando es imposible la determinación anterior (madre diabética). Cifras superiores a 1.000 mg/dL corresponden a madurez pulmonar normal; c) la ausencia de fosfatidilglicerol se asocia a enfermedad de la membrana hialina. La vida media del surfactante en el pulmón oscila entre 12 y 14 horas, siendo reabsorbido por los macrófagos del alvéolo. En su eliminación influye, asimismo, la actividad celiar normal.

El papel estimulante de los glucocorticoides, tanto para los lípidos como para las apoproteínas del surfactante, es muy conocido y es el fundamento de la prevención neonatal de distrés respiratorio del prematuro, mientras otras hormonas (andrógenos, insulina) y metabolitos (hiperglucemia, acidosis) tienen una influencia negativa. Diferente es la acción de los betaadrenérgicos (aumentan la síntesis de apoproteínas y la secreción de fosfatidilcolina) y de la tiroxina, que incrementan sólo la síntesis de fosfolípidos.

Déficit y exceso de surfactante. Su ausencia o déficit destaca en la enfermedad de la membrana hialina. La *deficiencia* puede estar causada por: a) defecto de síntesis secundaria a disfunción o ausencia de neumocitos II; b) inhibición de la síntesis; c) ausencia de precursores; d) rápida metabolización del surfactante alveolar (en el adulto tiene una velocidad de metabolización entre 4 horas y 2 días); y e) por inhibición de su acción. En el feto de 32-34 semanas de edad gestacional, en el que los índices de maduración pulmonar indican que no está desarrollada por completo, la administración de corticoides previene la aparición de la enfermedad de la membrana hialina (véase cap. 2.16), como se ha indicado. Después del nacimiento es posible la terapia sustitutiva.

La sustancia que llena los alvéolos en la proteinosis alveolar está compuesta por lípidos y proteínas. Esta circunstancia hace pensar que la enfermedad es producida por *exceso de surfactante* consecutiva a disfunción de los neumocitos II y de las células de Clara, pero no se ha comprobado tal relación. Para otras posibilidades etiopatogénicas, véase el capítulo 16.16.

DESARROLLO FUNCIONAL PULMONAR

Diversos factores influyen en la etapa del desarrollo intrauterino: a) *propios del desarrollo fetal:* genéticos, movimientos respiratorios (pueden ser apreciados en la 28ª semana), oligoamnios, líquido pulmonar fetal, capacidad de la caja torácica, desarrollo anómalo del diafragma (hernia diafragmática), atresia laríngea, factores de crecimiento (Cuadro 16.1.4); b) *dependientes del estado de la madre:* desnutrición, hipoxia, hipoglucemia, hábitos de la madre (drogadicción, hijos de madre fumadora, abuso del alcohol, etc.). Déficit de hormonas tiroideas. Distrofia miotónica; c) *acción de determinadas sustancias:* glucocorticoides (disminuyen el crecimiento y, al mismo tiempo, maduran los neumocitos tipo II), hormonas sexuales, insulina. Catecolaminas y prostaglandinas; d) *desarrollo anómalo postnatal.* A los trastornos previos se pueden sumar: cifoescoliosis, tetralogía de Fallot, síndrome de Down, radiaciones y procesos crónicos (bronquiolitis), entre otros.

Cuadro 16.1.4. Factores de crecimiento en el desarrollo del aparato respiratorio (Cruz M, Brines J)

- Factor de crecimiento del endotelio vascular
- Factor estimulante de la formación de granulocitos y monocitos (GM-CSF)*
- Factores de crecimiento derivados de las plaquetas
- Factores de crecimiento epidérmicos
- Factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF)**
- Factor beta-transformante
- Proteínas morfogenéticas del tejido óseo

*La deficiencia de GM-CSF estaría en la génesis de la proteinosis alveolar.
**En la malformación adenomatoide quística existiría un bloqueo del receptor FGF-R2.

Inicio de la respiración. Los movimientos respiratorios prenatales aparecen a partir del séptimo mes de vida intrauterina. Con ellos penetra líquido amniótico en las vías respiratorias, siendo bien tolerado cuando no contiene gérmenes o meconio. Los pulmones, aparte de aspirar líquido amniótico, contribuyen también a su producción; se calcula que un 1/3 de éste es originado por *secreción pulmonar.* Los pulmones, durante la vida intrauterina, constituyen un gran *depósito de glucógeno* sin función respiratoria, pero en cuanto sale a la luz el feto y se liga el cordón umbilical, se distiende el pulmón en pocos minutos, proporcionando al RN todo el oxígeno necesario para su intenso metabolismo. Una serie de estímulos ponen en marcha la función respiratoria: a) el estímulo esencial está constituido por las características de la sangre neonatal al ligar el cordón umbilical: desciende la tensión de oxígeno y aumenta la de carbónico, lo que activa la función de los distintos centros respiratorios; b) reflejos periféricos procedentes de la piel, articulaciones y vísceras; c) la contracción uterina.

Adaptación circulatoria. Durante la vida fetal la resistencia vascular pulmonar es más elevada que la sistémica. Al nacer tiene lugar la expansión pulmonar y la oxigenación de la sangre que perfunde los pulmones. Ambos mecanismos reducen la resistencia vascular pulmonar. Las situaciones que aumentan la resistencia vascular pulmonar (hipoxia) o disminuyen la resistencia periférica (hipotensión) motivan la persistencia de la circulación fetal. En condiciones normales la transformación de vaso pulmonar de tipo fetal a tipo adulto se realiza en la primera semana de vida (véase cap. 17.1).

Control neuromuscular. La acción de los músculos del diafragma, de la caja torácica y del abdomen, es básico para la ventilación. Todo lo que les afecta, sea de tipo anatómico o funcional, lo mismo que en la etapa prenatal o después del nacimiento, alterará la normal ventilación. Igual cabe recordar sobre su inervación espinal. También influye en gran parte la propia musculatura de la vía aérea. Se trata de músculo liso, que recibe diversos estímulos en sus receptores, que le llegan, por ejemplo, por las fibras mielínicas y amielínicas del parasimpático para producir, según los casos, broncodilatación o broncoconstricción. Existen igualmente receptores en la pared de los alvéolos y en el epitelio de las vías aéreas extrapulmonares (véase cap. 16.17), interesando ahora dejar constancia del papel del SNA y de los correspondientes receptores (véase cap. 23.27).

Fisiología respiratoria y hematosis en el recién nacido. A los pocos minutos de vida, gran parte del líquido pulmonar es reabsorbido, el flujo sanguíneo aumenta 8-10 veces al disminuir el tono arterial pulmonar y se alcanza una capacidad residual funcional adecuada. La adaptabilidad

Cuadro 16.1.5. Frecuencia respiratoria por minuto

Prematuro	40-90
Recién nacido	30-65
1 año	20-40
2 años	20-30
5 años	20-25
10 años	16-23
15 años	15-20

pulmonar específica (distensibilidad pulmonar/volumen pulmonar), equivalente a la distensibilidad (compliancia) (volumen pulmonar, unidad de presión) y la capacidad vital, aumentan mucho en las primeras horas de vida, llegando a valores proporcionales a los del adulto a las 8-12 horas. El oxígeno es transportado en la sangre químicamente combinado con la hemoglobina y en solución física. El oxígeno captado con estos dos procesos es proporcional a la presión arterial de oxígeno (PaO_2), saturándose por completo a una PaO_2 de 90-100 mmHg. La cantidad de oxígeno fijada a la hemoglobina depende de la presión parcial y se representa mediante la *curva de disociación* de dicho gas, que en la sangre fetal está desplazada hacia la izquierda por lo que, ante cualquier PaO_2 menor de 100 mmHg, fija más oxígeno que la sangre adulta; este desplazamiento se debe al menor contenido de 2-3-difosfoglicerato. Aunque esto supone una ventaja al contener una mayor cantidad total de O_2, tiene el inconveniente de que se cede menos oxígeno a los tejidos, por lo cual la aparición clínica de la cianosis tendrá lugar con cifras de PaO_2 inferiores al niño mayor (32-42 mmHg). Las cifras de PaO_2 dependen, tanto de la difusión y ventilación pulmonar, como del cortocircuito pulmonar o cardíaco de sangre venosa. De ahí que, si se respira una FiO_2 (fracción inspirada de O_2) del 100%, mejora la PaO_2 cuando su alteración es motivada por un trastorno pulmonar, pero no se modifica si es debida a un cortocircuito venoso (prueba de la hiperoxia). La frecuencia respiratoria varía con la edad (Cuadro 16.1.5).

RECUERDO ANATÓMICO

Los pulmones ocupan la mayor parte de la caja torácica, con forma de semicono, en cuya cara interna está situado el hilio anatómico, por el cual penetran los bronquios, nervios y vasos. Cada pulmón está constituido por varios lóbulos divididos, a su vez, en segmentos.

Pulmón derecho. Comprende el *lóbulo superior* con tres segmentos: (1) apical, (2) posterior y (3) anterior (en ocasiones puede encontrarse uno externo, inconstante); el *lóbulo medio* con dos segmentos: (4) externo y (5) interno, y el *lóbulo inferior* con cinco segmentos: (6) apical, (7) interno, (8) anterior, (9) externo y (10) posterior.

Pulmón izquierdo. El *lóbulo superior* está formado por cinco segmentos agrupados en dos partes, la parte del culmen, que corresponde al lóbulo superior, con tres segmentos: superior (1), anterior (2), posterior y (3) la língula (homólogo del lóbulo medio, no separada del superior), compuesta de dos segmentos: externo (4) e interno (5). El *lóbulo inferior* comprende cinco segmentos: apical (6), interno, también denominado paracardíaco (7), anterior (8), externo (9) y posterior (10).

La importancia de estas divisiones está centrada en la posibilidad de localizar las alteraciones radiológicamente (Fig. 16.1.3). Cada pulmón, lóbulo y segmento reciben un *pedículo broncovascular autónomo* que puede ser aislado, ligado y seccionado quirúrgicamente. La tráquea se divide en bronquio derecho (ángulo de 20 a 30° con la vertical) y el izquierdo (30 a 50° de inclinación). Estas ramas iniciales hasta la bifurcación del bronquio lobar superior reciben el nombre de bronquio principal; en las radiografías de perfil se visualiza como una imagen hiperclara redondeada (Fig. 16.1.4). A partir de la bifurcación del lóbulo superior y hasta el inferior reciben el nombre de bronquio intermediario o tronco común. Los bronquios lobares de ramificación de los lóbulos y los bronquios de los segmentos se denominan segmentarios (Fig. 16.1.5).

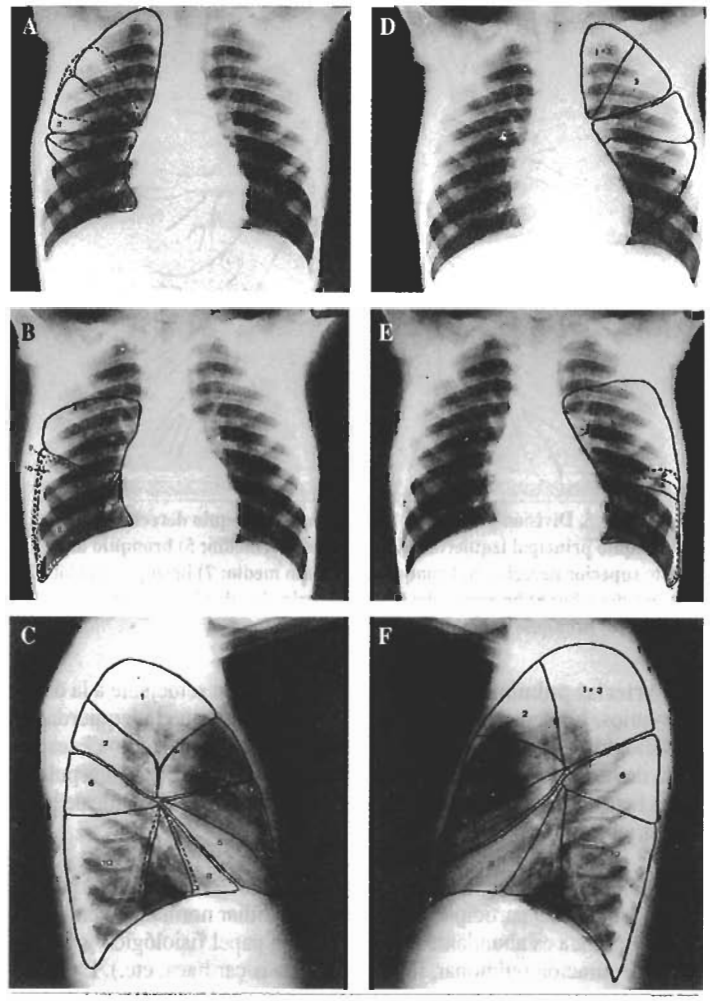


Figura 16.1.3. Localización de los diferentes lóbulos y segmentos pulmonares. Pulmón derecho. A) Lóbulos superior y medio. B) Lóbulo inferior. C) Proyección lateral. 1) Segmento posterior. 3) Segmento anterior. 4) Segmento interno lóbulo medio. 5) Segmento externo lóbulo medio. 6) Segmento apical inferior. 7) Segmento paracardíaco. 8) Segmento basal anterior. 9) Segmento basal lateral. 10) Segmento basal posterior. Pulmón izquierdo. D) Lóbulo superior. E) Lóbulo inferior. F) Proyección lateral. 1) Segmento apical. 2) Segmento anterior. 3) Segmento superior. 4) Segmento superior de la língula. 5) Segmento inferior de la língula. 6) Segmento apical inferior. 7) Segmento medial basal. 8) Segmento anterior basal. 9) Segmento lateral basal. 10) Segmento posterior basal.

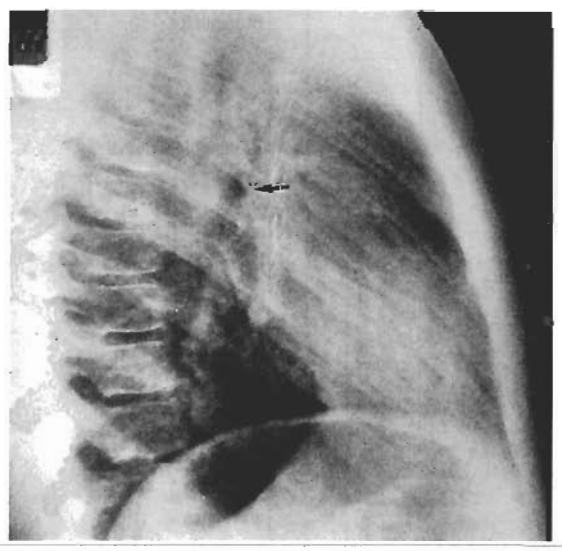


Figura 16.1.4. Proyección radiológica de un bronquio principal (la flecha señala la imagen redondeada hiperclara).

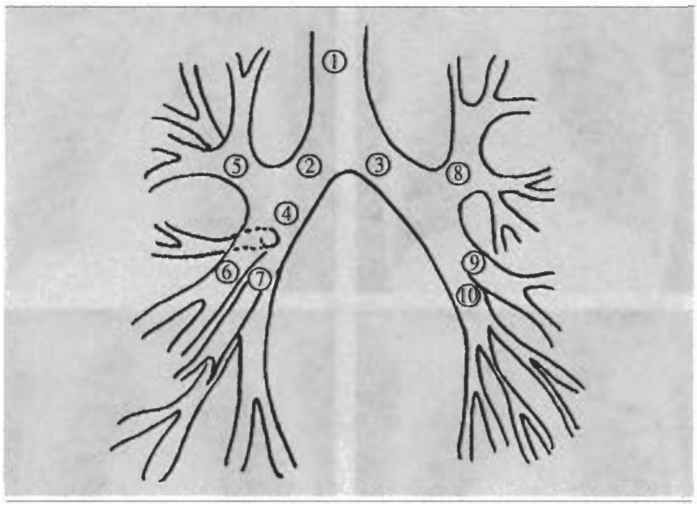


Figura 16.1.5. División bronquial: 1) tráquea; 2) bronquio derecho; 3) bronquio principal izquierdo; 4) bronquio intermedio; 5) bronquio del lóbulo superior derecho; 6) bronquio del lóbulo medio; 7) bronquio del lóbulo inferior derecho; 8) bronquio del lóbulo superior izquierdo; 9) bronquio de la língula; 10) bronquio del lóbulo inferior derecho.

Arterias pulmonares. Tienen una distribución semejante a la de los bronquios. La derecha es más larga y voluminosa que la izquierda; en la radiografía anteroposterior se visualiza en forma de "coma" desplegada de la sombra cardíaca en mayor o menor grado. Las venas pulmonares tienen menor relieve que las arterias y convergen directamente hacia las aurículas.

Sistema linfático. En estado normal no tiene repercusión radiológica, aparte de su participación en la imagen hiliar normal; sin embargo, la red linfática es abundante y juega un gran papel fisiológico y patológico (depuración pulmonar, linfangitis, estasis cardíaca, etc.). La repercusión radiológica se establece en los casos patológicos, principalmente a nivel de ganglios, pudiéndose afectar a los siguientes grupos: paratraqueales, derechos e izquierdos (1), localizados a los lados de la tráquea; grupos intertraqueobronquiales o carinales en la parte inferior de la división de la tráquea (2), los interbronquiales situados a nivel de los bronquios principales y en la bifurcación de los mismos (3); otros grupos de situación subpleural no tienen importancia ni trascendencia patológica. El drenaje linfático es homolateral con la excepción del lóbulo inferior izquierdo, que drena en el lado derecho. El *mediastino* será estudiado en el capítulo 16.21.

Zonas pulmonares. Se pueden distinguir tres: a) *zona de conducción:* se extiende desde las vías aéreas superiores a los bronquiolos. El aire circula por ella debido a la mecánica respiratoria; b) *zona de intercambio o respiratoria:* formada por los alvéolos, en donde los gases se intercambian con los de la sangre. Alvéolos y capilares están estrechamente adosados y su misión es la de favorecer la respiración; c) zona de transición: establece la comunicación entre las anteriores, está mal definida y se caracteriza por la presencia de zonas de conducción y alveolares. En ellas tienen lugar tres funciones: 1) respiratoria o hematosis con una etapa de función ventilatoria (ventilación respiratoria), otra función de intercambio (difusión) y una tercera de transporte (hemodinámica); 2) función metabólica; y 3) función defensiva del propio órgano, que tiene relación con cierta patología respiratoria. En la Figura 16.1.6 aparece un resumen esquemático de la constitución del aparato respiratorio, una vez terminado el desarrollo.

Pleura. Véase el capítulo 16.20.

MECANISMOS DEFENSIVOS

El pulmón está expuesto de manera singular al ambiente, ya que cada 24 horas se ponen en relación 2.500 litros de aire con una media de 100 m² de superficie pulmonar. Tal agresión requiere que sus *sistemas defen-*

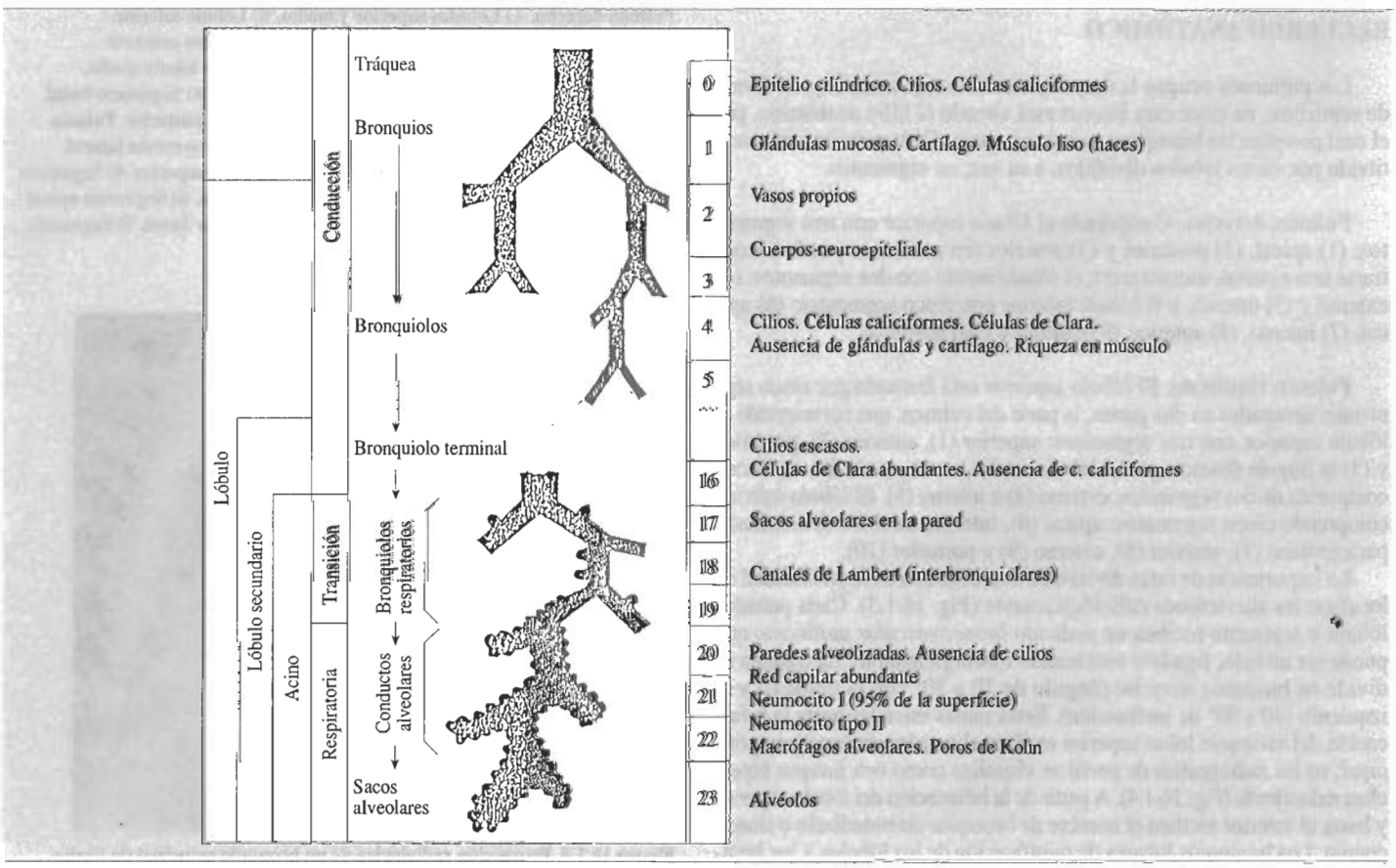


Figura 16.1.6. Esquema de la estructura del aparato respiratorio una vez terminado su desarrollo. En el adulto, las divisiones bronquiales pueden llegar a 25.

sivos sean numerosos, complejos y activos. Las partículas inhaladas deben ser depuradas, para que no interfieran la función respiratoria: en medio urbano se calculará 0,2 mL por día. En la depuración intervienen tres factores: 1) *tamaño de la partícula:* cuanto mayor sea, menos penetrará, depositándose en la pared por impactación o sedimentación, de donde será eliminada por la cadena mucociliar o por fagocitosis. Las partículas que llegan a los alvéolos permanecen animadas por el movimiento browniano hasta ser expulsadas por la espiración normal o forzada (golpes de tos); 2) *condiciones anatómicas:* las acodaduras de 90° (nasofaríngea) y las bifurcaciones bronquiales favorecen la impactación; 3) *eliminación de las partículas:* a nivel de la tráquea y los bronquios se efectúa por medio de la cadena mucociliar y las condiciones reológicas que intervienen en la depuración, así como el estornudo, la tos y la broncoconstricción, como factores defensivos mecánicos.

En los alvéolos y conductos respiratorios se suma la fagocitosis, a cargo de los macrófagos, que son normalmente eliminados a nivel del bronquiolo terminal, si bien algunos pueden penetrar en el sistema linfático. El *macrófago* es capaz de secretar sustancias que inducen y regulan la inflamación, destruir gérmenes y lesionar el tejido alveolar. El macrófago alveolar produce cierto número de metabolitos del ácido araquidónico, como diversas prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos e interleucinas. Cuando ambos sistemas fallan o son desbordados, las partículas penetran directamente en el tejido conjuntivo y, posteriormente, en el linfático desde donde serán transportadas a los ganglios linfáticos. La actividad defensiva propia del pulmón está realizada, principalmente, por los macrófagos alveolares y sustancias presentes en el moco: lactoferrina, fibronectina, α-1-antitripsina, interferón, inmunoglobulinas, lisozima, complemento, etc. Si fracasan estos mecanismos se pone en funcionamiento la reacción granulomatosa que envuelve y encapsula las partículas nocivas. Las defensas inmunológica humoral y celular intervienen cuando son superadas las barreras defensivas de superficie. La fibronectina, producida por diversas células, ejerce un mecanismo protector al impedir la adherencia bacteriana. La *lactoferrina* tiene actividad bacteriostática al combinarse con el hierro impidiendo que sea asequible a las bacterias, función semejante a la efectuada por la transferrina en el plasma. La *α-1-antitripsina* inactiva diversas enzimas que participan en la reacción antiinflamatoria (proteasas colagenasas, elastasas, etc.); su ausencia se asocia a destrucción alveolar (enfisema), un proceso excepcional en los primeros años de la vida, aunque se ha asociado a bronquitis obstructiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brines J et al. Tratamiento de las enfermedades respiratorias en niños y adolescentes. Barcelona, Espaxs, 2001.
- Cruz M, Brines J. Perspectivas en Neumología Pediátrica. En: Brines J et al. Tratamiento de las enfermedades del aparato respiratorio en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 2001.
- Dinddie R, Saglani S. Desarrollo de los pulmones. En: Cobos N, G. Pérez-Yarza E et al. Tratado de Neumología infantil. Madrid: Ergon, 2003. p. 1-6.
- García de Lorenzo A, Añón JM, Álvarez-Sala R. Mecanismos defensivos y de reparación del pulmón. En: Cobos N, G. Pérez-Yarza E et al. Tratado de Neumología pediátrica. Madrid: Ergon, 2003. p. 7-18.
- Haddad GG, Abman SH, Chernick V. Chernick-Mellins basic mechanisms of pediatric respiratory disease. Filadelfia: BC Decker, 2002.
- Kotecha S. Lung growth for beginners. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 308-13.
- López-Herce J, Rupérez M, García Sanz C et al. Fisiología de la respiración. En: Cobos N, G. Pérez-Yarza E et al. Tratado de Neumología pediátrica. Madrid: Ergon, 2003. p. 19-41.
- Palomero Domínguez G. Embriología del aparato respiratorio. *PAR* 1997; 1: 15-26.
- Sandiford TJ. Cytokines and pulmonary host defenses. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 81-8.
- Schultz MJ, Knapp S, Van der Poll T. Regulatory role of alveolar macrophages in pulmonary host defense. *Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine* 2002. p. 65-76.
- Tardío E. Desarrollo anatomofuncional del aparato respiratorio. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1180.
- Vázquez Sagra C. Embriología del aparato respiratorio. En: Reyes MA, Aristazábal G, Leal FJ. Neumología Pediátrica. Bogotá. Ed. Panamericana. 1998: 23-8.
- Ware LB, Mathay MA. The acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.

16.2 Exploración del aparato respiratorio

A. Moreno-Galdó, S. Liñán-Cortés

En el estudio de las enfermedades del aparato respiratorio, la historia clínica y la exploración clínica permiten orientar hacia cuál es la enfermedad que presenta el paciente y, en muchas ocasiones, llegar a un diagnóstico. No obstante, disponemos de un amplio abanico de técnicas que nos pueden ayudar a definir mejor la patología y su repercusión funcional: técnicas de exploración funcional, técnicas de imagen, técnicas broncoscópicas y biopsia pulmonar. En este capítulo revisaremos los fundamentos y principales aplicaciones de estas técnicas en los niños con patología respiratoria.

EXPLORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

La función más importante del aparato respiratorio es el intercambio de gases. Para ello es necesaria la renovación constante del gas alveolar, que se produce gracias a la ventilación. Con el estudio de la función pulmonar es posible definir la normalidad o anormalidad de todos los factores implicados en estos procesos, orientar la alteración fisiopatológica que condiciona una enfermedad, valorar su gravedad, la respuesta terapéutica y la evolución. Las pruebas de función pulmonar se pueden clasificar de la siguiente manera:

1. Maniobras espiratorias forzadas: espirometría. Pico de flujo espiratorio. Compresión toraco-abdominal.
2. Estudio de volúmenes pulmonares estáticos: técnicas de dilución de gases. Pletismografía.
3. Resistencias pulmonares: resistencia pulmonar (RL). Medición con balón esofágico. Resistencia de las vías aéreas (Raw). Medición con pletismografía. Resistencia total del sistema respiratorio. Medición mediante oscilación forzada Rrs), o mediante un sistema de interrupción (Rint).
4. Pruebas broncodinámicas: broncodilatadora. Medida de la hiperrespuesta bronquial.
5. Capacidad de difusión de monóxido de carbono (CO).
6. Monitorización de la inflamación mediante marcadores no invasores.

ESPIROMETRÍA

Es una prueba básica para el estudio de la función pulmonar. Mide el volumen de aire que un individuo inhala o exhala en función del tiempo, y la rapidez con que este volumen puede ser movilizado (flujo aéreo). Para su realización inicialmente se utilizaban espirómetros, instrumentos diseñados para medir volúmenes con un sistema de recogida de aire de fuelle o de campana, pero actualmente se utilizan neumotacográfos. Los neumotacógrafos

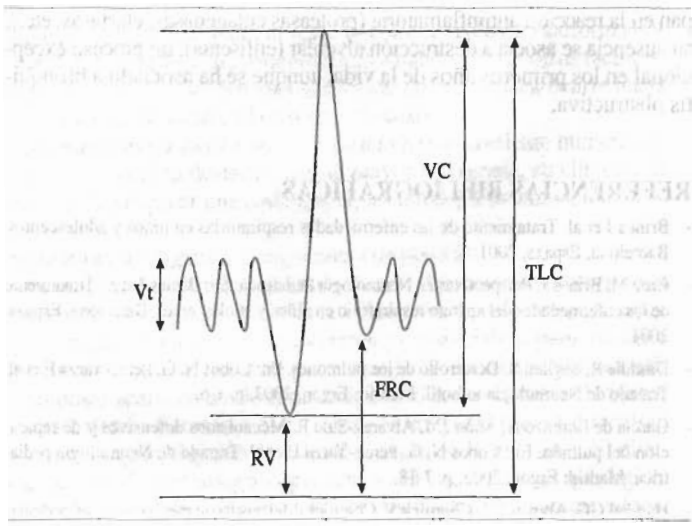


Figura 16.2.1. Volúmenes y capacidades pulmonares. Vt: volumen corriente; RV: volumen residual; FRC: capacidad residual funcional; VC: capacidad vital; TLC: capacidad pulmonar total.

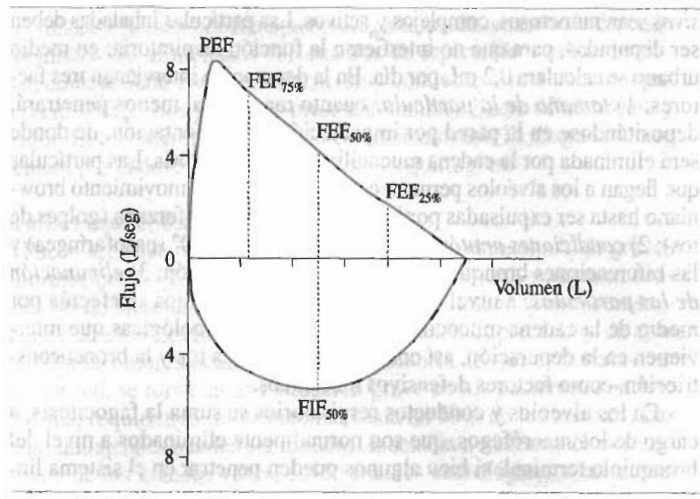


Figura 16.2.3. Curva flujo-volumen. PEF: pico de flujo espiratorio; $FEF_{75\%}$ $FEF_{50\%}$ $FEF_{25\%}$: flujo espiratorio forzado al 75, 50 y 25% de la capacidad vital forzada; $FIF_{50\%}$: flujo inspiratorio forzado al 50% de la capacidad vital forzada.

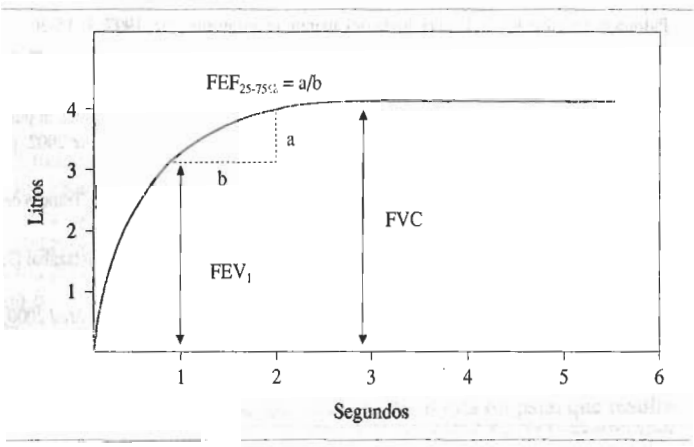


Figura 16.2.2. Curva volumen-tiempo. FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; $FEF_{25\text{-}75\%}$: flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC.

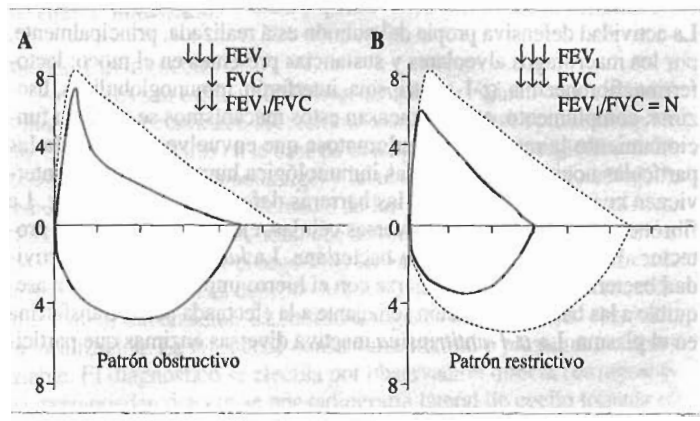


Figura 16.2.4. Curva flujo-volumen indicativa de patrón obstructivo (A-línea sólida) y de patrón restrictivo (B-línea sólida). La línea discontinua representa la morfología de la curva flujo-volumen normal. FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

son instrumentos diseñados para medir flujos aéreos y, mediante la integración electrónica del valor del flujo, proporcionan el volumen movilizado. Existen diferentes tipos de neumotacógrafos: de Fleisch (tubos capilares), de malla, de alambre caliente, de turbina y de ultrasonidos.

Hay dos tipos de espirometría: simple y forzada.

Espirometría simple. Permite la medida de algunos volúmenes y capacidades pulmonares, mediante maniobras respiratorias lentas no dependientes del tiempo. Su objetivo básico es la determinación de la capacidad vital lenta o no forzada (VC) (Fig. 16.2.1).

Espirometría forzada. Se analizan el volumen espirado y los flujos aéreos en relación al tiempo, durante una maniobra espiratoria con esfuerzo máximo, desde la capacidad pulmonar total (TLC), obteniéndose 2 curvas: volumen-tiempo y flujo-volumen.

Mediante el análisis de la curva volumen-tiempo es posible estudiar la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1 o VEMS), la relación entre ambos (cociente FEV_1/FVC) y el flujo espiratorio medio entre el 25 y el 75% de la FVC ($FEF_{25\text{-}75\%}$) (Fig. 16.2.2).

Mediante el análisis de la curva flujo-volumen se estudia el pico de flujo espiratorio (PEF) y los flujos al 75, 50 ó 25% de la espiración total ($FEF_{75\%}$, $FEF_{50\%}$, $FEF_{25\%}$) (Fig. 16.2.3).

La FVC es un indicador de capacidad pulmonar, siendo sus valores en individuos normales similares a los de la capacidad vital lenta (VC). Disminuye en la patología restrictiva y, de forma menos importante, cuando existe una obstrucción (Fig. 16.2.4).

El FEV_1 es el parámetro más empleado de función pulmonar. Es dependiente del esfuerzo y tiene una reproducibilidad elevada. Su disminución puede reflejar patología obstructiva o restrictiva (Fig. 16.2.4). Se utiliza también para valorar la respuesta a las pruebas broncodilatadoras y broncoconstrictoras.

El cociente FEV_1/FVC (valor normal 80%) permite definir, cuando está disminuido (< 70%), la existencia de obstrucción bronquial al flujo aéreo. En los procesos restrictivos la FVC disminuye en igual medida que el FEV_1 y el cociente no varía (Fig. 16.2.4). Hay que tener en cuenta, no obstante, que la espirometría permite únicamente sospechar la existencia de una patología restrictiva y que este dato se debe confirmar con la demostración de una capacidad pulmonar total (TLC) disminuida mediante la pletismografía.

El $FEF_{25\text{-}75\%}$ se mide en la parte central de la curva (mesoflujo). Es la relación entre el volumen expulsado entre el 25 y el 75% de la FVC y el tiempo que se ha tardado en expulsarlo (Fig. 16.2.2). Es, por tanto, un parámetro de flujo y se expresa en L/seg. Este parámetro es más sensible y específico de obstrucción de vías aéreas pequeñas (< 2 mm de diámetro), que el FEV_1 o que el FEV_1/FVC, aunque es menos reproducible. Se considera alterado cuando es inferior al 65% del valor teórico.

Interpretación de la espirometría

En primer lugar, se debe estudiar la morfología de la curva flujo-volumen y volumen-tiempo, de acuerdo con la siguiente secuencia:

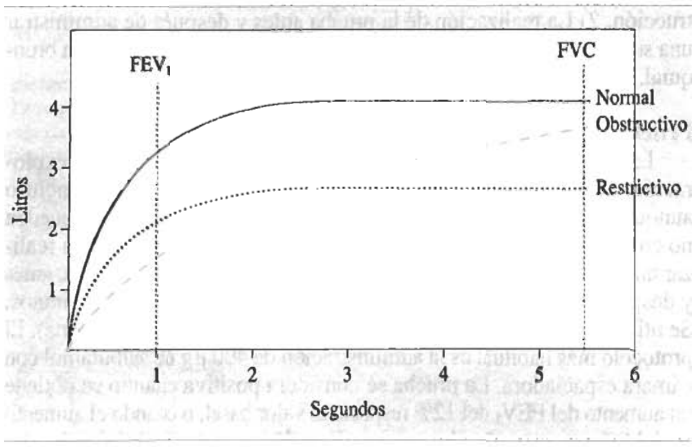


Figura 16.2.5. Morfología de la curva volumen-tiempo normal, indicativa de patrón obstructivo y de patrón restrictivo. FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

1. Analizar si es una curva técnicamente adecuada o no, con errores en la ejecución correcta de la maniobra tales como finalización precoz de la espiración, tos, fugas o esfuerzo variable.
2. Diferenciar, mediante la morfología de la curva, si se trata de una curva normal, con patrón obstructivo (curva cóncava) o restrictivo (curva con morfología normal, pero de tamaño reducido) (Figs. 16.2.4 y 16.2.5).
3. El análisis de las curvas espiratorias e inspiratorias nos puede permitir la detección de obstrucciones intratorácicas o extratorácicas de la vía aérea superior (Fig. 16.2.6).

En segundo lugar, se analizan los valores obtenidos:

1. Si el FVC y el FEV_1 son superiores al 80% de los valores teóricos, la espirometría se considera dentro del rango normal.
2. Si el FVC o el FEV_1 están disminuidos, se debe valorar el cociente FEV_1/FVC. Si es inferior al 70%, es diagnóstico de obstrucción de la vía aérea. Si es superior al 85%, es sugestivo de restricción (que se debe confirmar mediante pletismografía) y, si está entre el 70 y el 85%, se considera indeterminado.
3. Si el $FEF_{25-75\%}$ es inferior al 65%, es sugestivo de obstrucción de la vía aérea pequeña.

Realización y valoración de la calidad de la espirometría

La espirometría se puede realizar con los niños sentados o de pie. La utilización de pinzas nasales, aunque generalmente recomendada y tolerada por la mayoría de los niños, no es obligatoria para obtener un registro aceptable. Los niños deben efectuar una inspiración máxima, rápida y no forzada, hasta la situación de capacidad pulmonar total (TLC). A continuación hay que animar al niño a expulsar todo el aire que sea capaz, lo más rápidamente posible y hasta que cese el flujo. Los valores obtenidos se tienen que comparar con los valores de referencia para la edad, peso, talla, sexo y grupo étnico, y se expresan como valor absoluto y como porcentaje respecto al valor teórico.

Aunque los principios generales de la espirometría forzada en los niños son los mismos que en los adultos, se deben tener en cuenta algunas *características especiales*: hay que ajustar los criterios de reproducibilidad para unos flujos y volúmenes más pequeños en valor absoluto, se pueden necesitar más intentos para aprender a realizar una curva flujo-volumen adecuada, y hay que considerar que el vaciado pulmonar puede ocurrir de una manera mucho más rápida que en los adultos, pudiendo estar completada la espiración en los niños preescolares en 1 segundo. Los criterios recomendados para considerar adecuada una espirometría en niños incluyen: la duración total de la espiración forzada puede ser menor que los 6 segundos recomendados para los adultos. La duración debe ser mayor de 1 segundo en los niños entre 6 y 7 años y, al menos 2 segundos, en niños de 8 o más años, siempre que haya un acercamiento asintótico entre la curva del flujo y la del volumen o la curva del volumen y la del tiempo. En los niños preescolares la duración puede ser menor de 1 segundo (se valoran el volumen espiratorio forzado a los 0,5 segundos, 0,75 segundos y 1 segundo; $FEV_{0,5}$, $FEV_{0,75}$ y FEV_1). Para considerar una reproducibilidad adecuada, la diferencia entre la primera y la segunda mejor lectura de FVC y FEV_1 debe ser inferior al 5% en los escolares y, en los niños preescolares, al 10%. El número de maniobras a realizar no debe ser superior a 8 en los niños mayores, y puede ser de hasta 25 en los niños preescolares, mientras no muestren signos de fatiga. Hay que obtener 3 curvas técnicamente adecuadas.

ÁPICE O PICO DE FLUJO ESPIRATORIO

El pico de flujo espiratorio (PEF) es el flujo espiratorio máximo (FEM) obtenido durante una espiración forzada desde la máxima inspiración. Se puede medir durante la maniobra de espirometría forzada, en la que se registra durante la primera décima de segundo y corresponde al vértice de la curva flujo-volumen (Fig. 16.2.3), o mediante la utilización de medidores portátiles con los que no es preciso la realización de una maniobra completa espiratoria sino únicamente 1 ó 2 segundos de máxima espiración. La medida del PEF es muy "esfuerzo-dependiente", y su alteración refleja la obstrucción de las vías aéreas de mayor calibre, pudiendo ser normal en casos de obstrucción de las vías aéreas de calibres pequeño y mediano. La variabilidad intersujeto, dentro de un grupo específico de edad o altura, es muy grande, por lo que la única valoración fiable del resultado obtenido es la comparación con el mejor valor personal.

Los *medidores portátiles* del pico de flujo espiratorio se han usado de forma bastante generalizada como un método económico para valorar la función pulmonar de los niños con asma en su domicilio y ajustar, en función de los resultados obtenidos, el tratamiento del paciente. Sin embargo, la validez de estos registros domiciliarios se ha puesto en entredicho, debido al escaso cumplimiento de los pacientes a la hora de realizar un registro prolongado y a la pobre correlación que existe entre los valores del PEF y la función de las vías aéreas pequeñas. No obstante,

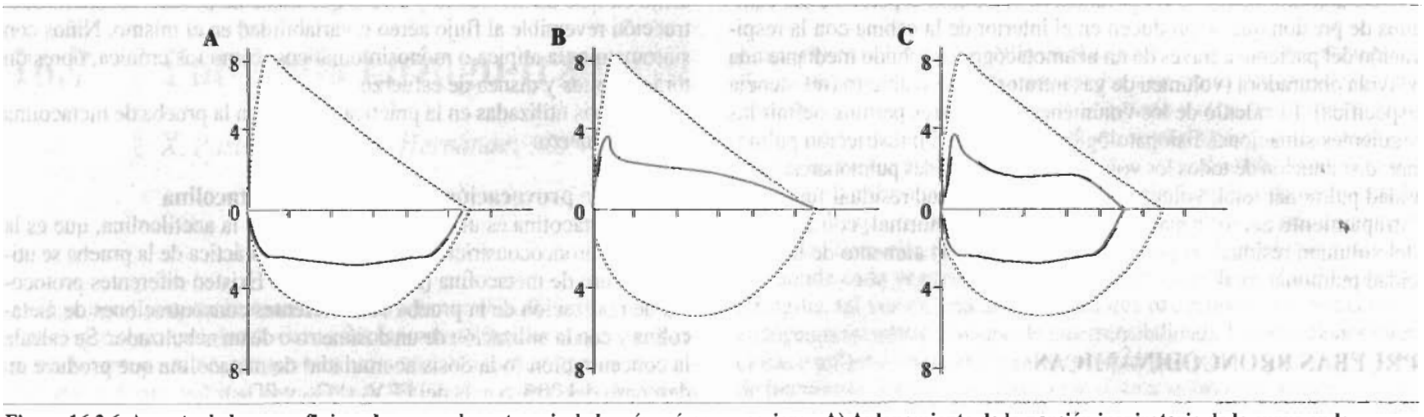


Figura 16.2.6. Aspecto de la curva flujo-volumen en las estenosis de las vías aéreas superiores. A) Aplanamiento de la porción inspiratoria de la curva en la estenosis variable extratorácica con aumento de la obstrucción en la inspiración. B) Aplanamiento de la fase espiratoria de la curva en la estenosis variable intratorácica con aumento de la obstrucción en la espiración. C) Aplanamiento tanto de la fase inspiratoria, como de la fase espiratoria en la estenosis fija.

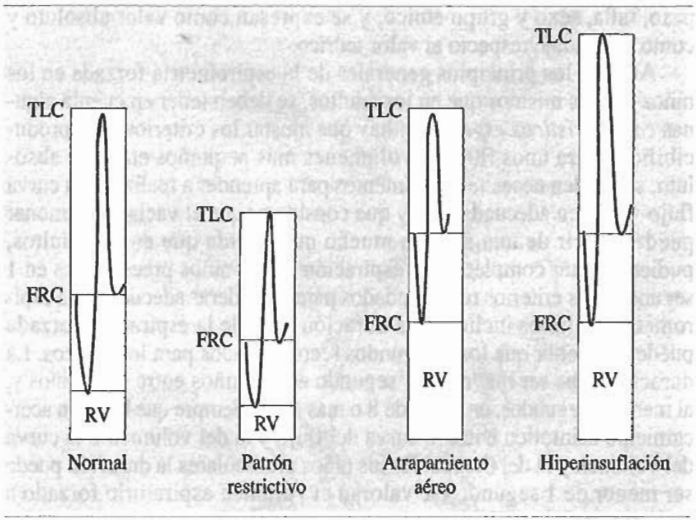


Figura 16.2.7. Aspecto comparativo de los volúmenes pulmonares en la patología restrictiva (disminución de todos los volúmenes), atrapamiento aéreo (aumento del volumen residual) e hiperinsuflación pulmonar (aumento del volumen residual y de la capacidad pulmonar total). RV: volumen residual; FRC: capacidad residual funcional; TLC: capacidad pulmonar total.

la medición domiciliaria del PEF puede ser útil, utilizada en intervalos de tiempo corto, en algunos casos aislados: pacientes malos perceptores de síntomas y pacientes con asma grave.

MEDIDA DE VOLÚMENES PULMONARES ESTÁTICOS. PLETISMOGRAFÍA CORPORAL

Pletismógrafo

Es un aparato concebido para el cálculo del volumen de gas intratorácico (TGV), volumen que no puede ser medido mediante una espirometría. Con esta técnica se puede medir de forma precisa la capacidad residual funcional (FRC) lo que, unido a la práctica previa de una espirometría lenta, permite la determinación de todas las capacidades y volúmenes pulmonares estáticos (véase antes Fig. 16.2.1). También permite el cálculo de la resistencia específica de la vía aérea (sRaw) y su inverso, la conductancia específica (sGaw).

La pletismografía mide todo el volumen de gas contenido dentro del tórax, a diferencia de otras técnicas de exploración funcional, como la técnica de lavado de nitrógeno o la dilución de helio que infraestiman la capacidad residual funcional ya que no miden los espacios aéreos mal ventilados. El pletismógrafo es una cabina hermética, con paredes de plástico trasparentes, existiendo modelos para niños mayores y adultos, y modelos para lactantes. En estos últimos, dado que no se puede realizar la espirometría lenta, únicamente se puede determinar la capacidad residual funcional, y no la capacidad pulmonar total.

La determinación de los parámetros se obtiene a partir de los cambios de presión que se producen en el interior de la cabina con la respiración del paciente a través de un neumotacógrafo, ocluido mediante una válvula obturadora (volumen de gas intratorácico), o abierto (resistencia específica). El cálculo de los volúmenes pulmonares permite definir las siguientes situaciones fisiopatológicas (Fig. 16.2.7): restricción pulmonar: disminución de todos los volúmenes y capacidades pulmonares: capacidad pulmonar total, volumen residual y capacidad residual funcional. Atrapamiento aéreo: capacidad funcional total normal, con aumento del volumen residual. Hiperinsuflación pulmonar: aumento de la capacidad pulmonar total.

PRUEBAS BRONCODINÁMICAS

Comprenden dos tipos de exploraciones: 1) la realización de una prueba funcional respiratoria antes y después de administrar un fármaco broncodilatador para cuantificar la reversibilidad de una posible obstrucción. 2) La realización de la prueba antes y después de administrar una sustancia broncoconstrictora como medida de la hiperrespuesta bronquial.

Prueba broncodilatadora

La realización de una prueba broncodilatadora debe ser una exploración habitual en el estudio de los pacientes. Hay que hacerla incluso aunque los valores basales estén dentro del rango normal, ya que pueden no corresponder a los valores máximos del paciente. Consiste en realizar una prueba de función pulmonar, habitualmente la espirometría, antes y después de administrar un broncodilatador, transcurridos 15 minutos. Se utiliza un agonista β-2 de duración corta (salbutamol, terbutalina). El protocolo más habitual es la administración de 400 µg de salbutamol con cámara espaciadora. La prueba se considera positiva cuando se obtiene un aumento del FEV_1 del 12% respecto al valor basal, o cuando el aumento es del 9% respecto al valor teórico. Esta última valoración es más adecuada, ya que la primera, por un artificio matemático, sobrevalora la respuesta en los casos en que el FEV_1 inicial está muy disminuido (< 60%). Cuando se utiliza la conductancia específica (sGaw) el aumento debe ser del 35% (véase cap. 16.12).

Estudio de la hiperrespuesta bronquial

Se entiende por hiperrespuesta bronquial un aumento en el grado de obstrucción de las vías aéreas en respuesta a estímulos broncoconstrictores. La hiperrespuesta bronquial (HRB) acompaña al asma formando parte de su tríada diagnóstica. Más del 80% de los pacientes con historia de asma y el 98-100% de aquellos con asma sintomática presentan HRB. También se observa HRB, aunque en general en grado leve, en otros procesos, como la fibrosis quística, bronquiectasias, infecciones víricas, displasia broncopulmonar y rinitis alérgica. Además, los estudios epidemiológicos han comprobado que existe un porcentaje importante de niños normales asintomáticos que presentan HRB. Su medición se efectúa mediante la práctica de una prueba de provocación, exponiendo al paciente a dosis crecientes de un estímulo broncoconstrictor mientras se mide un índice de función pulmonar. Según la naturaleza del estímulo broncoconstrictor, la HRB se puede clasificar en específica e inespecífica:

La *HRB específica* es la respuesta de las vías aéreas frente a sustancias sensibilizantes específicas (alergenos).

La *HRB inespecífica* expresa la tendencia de las vías aéreas a reaccionar ante una serie de estímulos físicos, químicos o farmacológicos. Los estímulos broncoconstrictores se clasifican en: *estímulos directos:* actúan sobre los receptores del músculo liso bronquial (metacolina, carbacol, histamina, prostaglandina D_2 y cisteinil-leucotrienos). *Estímulos indirectos:* actúan en células distintas a la musculatura lisa (células inflamatorias, células epiteliales y nervios) estimulando la liberación de mediadores celulares o neurotransmisores que provocan la contracción del músculo liso. Puede tratarse de estímulos físicos (ejercicio, soluciones hipo o hiperosmolares, hiperventilación con aire frío, manitol) o farmacológicos (adenosina, bradicinina, taquicininas).

La medición de la HRB puede tener interés desde el punto de vista clínico en las siguientes situaciones: pacientes con historia sugestiva de asma en fase asintomática y en los que no se ha podido constatar obstrucción reversible al flujo aéreo o variabilidad en el mismo. Niños con sintomatología atípica o monosintomáticos, como tos crónica, opresión torácica o tos y disnea de esfuerzo.

Las más utilizadas en la práctica clínica son la prueba de metacolina y la de esfuerzo.

Prueba de provocación bronquial con metacolina

La metacolina es un derivado sintético de la acetilcolina, que es la sustancia broncoconstrictora natural. Para la práctica de la prueba se utiliza cloruro de metacolina (Provocholine®). Existen diferentes protocolos de realización de la prueba con diferentes concentraciones de metacolina y con la utilización de un dosímetro o de un nebulizador. Se calcula la concentración (o la dosis acumulada) de metacolina que produce un descenso del 20% o más del FEV_1 (PC_{20} y PD_{20}).

Además del FEV_1, se han utilizado otros parámetros para valorar la respuesta a la metacolina. Así, se ha utilizado la medida de las resistencias de la vía aérea, valoradas mediante pletismografía, oclusión simple

o técnicas de oscilación forzada. Con estas técnicas es necesario un aumento de las resistencias superior al 45%, para considerarla positiva. La prueba también se puede realizar en niños no colaboradores mediante técnicas que precisan sedación, como la determinación del flujo máximo a volumen corriente (VmaxFRC) mediante el método de la compresión torácica rápida, o técnicas sin sedación, como la medida de la presión transcutánea de oxígeno y la auscultación de sibilantes en la tráquea y campos pulmonares.

La distribución de la hiperrespuesta bronquial en la población es unimodal y no hay un valor de PC_{20} o de PD_{20} que separe nítidamente a las personas normales de los pacientes con asma, por lo que escoger un punto que defina un aumento de la hiperrespuesta bronquial es, de alguna forma, arbitrario. A partir de los estudios epidemiológicos, se suele considerar que es normal una PC_{20} superior a 8 mg/mL o una PD_{20} superior a 7,8 µmol.

Prueba de esfuerzo

El esfuerzo físico es un estímulo broncoconstrictor habitual para muchos niños asmáticos. La realización de una prueba reglada de esfuerzo, valorando la presentación de una broncoconstricción, permite establecer el diagnóstico de asma inducida por esfuerzo. La prueba es muy específica para el asma, aunque su sensibilidad no es muy alta (en torno al 60%), por lo que una prueba negativa no descarta el diagnóstico de asma inducida por esfuerzo. Existen varios protocolos para su realización. Los más habituales son: el test de carrera libre, que se realiza en el exterior, y la prueba en tapiz rodante en el laboratorio de función pulmonar, realizando espirometrías a los 5, 10 y 15 minutos de finalizada la carrera. Se considera positiva la prueba cuando se obtiene una caída ≥ al 15% del FEV_1 respecto al valor basal.

CAPACIDAD DE DIFUSIÓN DEL MONÓXIDO DE CARBONO

El estudio de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) valora la integridad de la barrera alveolo-capilar. Representa la superficie alveolar disponible para realizar el intercambio gaseoso. La medición de la DLCO se realiza habitualmente con la técnica de la respiración única, haciendo al sujeto realizar una inspiración máxima desde el volumen residual hasta la capacidad pulmonar total, manteniendo una apnea entre 9 y 11 segundos y exhalando de nuevo hasta el volumen residual. Durante esta prueba el paciente respira una mezcla de CO (0,3%), He (10%), O_2 (21%) y N_2. El problema principal para su realización en los niños es la dificultad para mantener la apnea durante 10 segundos. La DLCO disminuye con la pérdida de unidades alveolares (enfisema pulmonar), descenso de la llegada de volumen de sangre a la unidad alvéolo-capilar (anemia, embolia pulmonar), y en la alteración de la barrera alvéolo-capilar (neumopatías intersticiales, edema pulmonar).

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS NO COLABORADORES

Se han desarrollado técnicas especiales de función pulmonar aplicables a lactantes y niños de menos de 2 años de edad (véase cap. 16.12). Dado que a esta edad los niños no colaboran en la realización de las pruebas, es preciso aplicar sedación (hidrato de cloral), aunque algunas de ellas se pueden realizar durante el sueño espontáneo. En los lactantes, como en los adultos, la resistencia nasal representa el 50% de la resistencia total de las vías aéreas, pero los lactantes respiran preferentemente por la nariz y, además, las pruebas funcionales en este grupo de edad se realizan a través de una mascarilla nasobucal. Por ello, los cambios en las resistencias de las vías aéreas intratorácicas se podrían ver enmascarados en caso de obstrucción nasal. Esto hace que sea necesario posponer la realización de los estudios al menos 3 semanas después de una infección respiratoria. Los niños preescolares son demasiado mayores para sedarlos para realizar las pruebas de función pulmonar y pueden no tener la capacidad de coordinación o concentración necesaria para realizar las maniobras. No obstante, es posible conseguir la colaboración de los niños si se trabaja en un ambiente adecuado, con incentivos y juegos adaptados a su edad y personal entrenado y amigable, sobre todo a partir de los 3 años. El grupo de niños entre 2 y 3 años de edad sigue siendo un grupo muy difícil de estudiar. En el Cuadro 16.2.1 se resumen las principales pruebas aplicables en los diferentes grupos de edad.

Cuadro 16.2.1. Técnicas de función pulmonar aplicables a cada grupo de edad (modificado de: Merkus PJFM, 2005)

Técnica	*0-2 años*	*2-3 años*	*3-6 años*	*6-18 años*
Maniobras espiratorias forzadas				
• Espirometría (curvas flujo-volumen)			X	X
• Compresión toracoabdominal con o sin insuflación previa (curvas flujo-volumen)	X			
• FEM (flujo espiratorio máximo)			(X)	X
Difusión				X
Mecánica respiratoria (Rrs, distensibilidad, constante de tiempo)	X	X	X	X
Resistencias				
• Raw	X			X
• sRaw	X	X	X	X
• Rint	(X)	(X)	X	X
• Oscilación forzada	X	(X)	X	X
Volúmenes pulmonares				
• FRC (pletismografía)	X			X
• FRC (helio)	X	(X)	X	X
• TLC y RV				X
Análisis asa-volumen corriente	X	X	X	X
Técnica de lavado de gas con respiraciones múltiples: eficiencia de mezcla de gas	X	(X)	X	X
Comentarios	Sueño espontáneo o sedación	Cooperación pasiva-mínima	Alguna cooperación activa posible	Cooperación activa total

Rrs: resistencia respiratoria; PEF: pico de flujo espiratorio; Raw: resistencia de la vía aérea; sRaw: resistencia específica de la vía aérea; Rint: resistencias por interrupción; FRC: capacidad residual funcional; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; Paréntesis: se pueden realizar las mediciones, pero no se ha establecido su validez y/o la probabilidad de tener éxito en su realización es relativamente baja.

El asa flujo-volumen a respiración corriente

Es una técnica que analiza la curva flujo-volumen durante la respiración normal y la reposada, usando una mascarilla y un neumotacógrafo. La prueba se puede realizar sin sedación en los niños pequeños. Se analiza la morfología de la curva, y diversos parámetros entre los que el más importante es la relación entre el tiempo al flujo espiratorio máximo tidal (t_{PTEF}) y el tiempo espiratorio total (t_E). La disminución de este cociente se relaciona con obstrucción de la vía aérea.

Resistencias por oscilometría de impulsos

Esta técnica permite la medición de la resistencia total del sistema respiratorio (Rrs) de forma no invasora durante la respiración espontánea. Consiste en la aplicación de una oscilación de presión de pequeña amplitud en la entrada de la vía aérea mediante un altavoz y una cámara, mientras el paciente respira tranquilamente. La presión y el flujo en la boca son medidos, respectivamente y de forma continua, mediante un transductor de presión y un neumotacógrafo de presión diferencial. Ambas señales se acondicionan, filtran e introducen en el ordenador para el cálculo de la Rrs.

Resistencias por interrupción

En esta prueba se hace respirar al paciente a volumen corriente a través de un neumotacógrafo con un obturador que se dispara al inicio de la espiración ocluyendo la vía aérea. Durante la oclusión se produce una relajación de los músculos respiratorios (reflejo de Herin-Breuer) y se

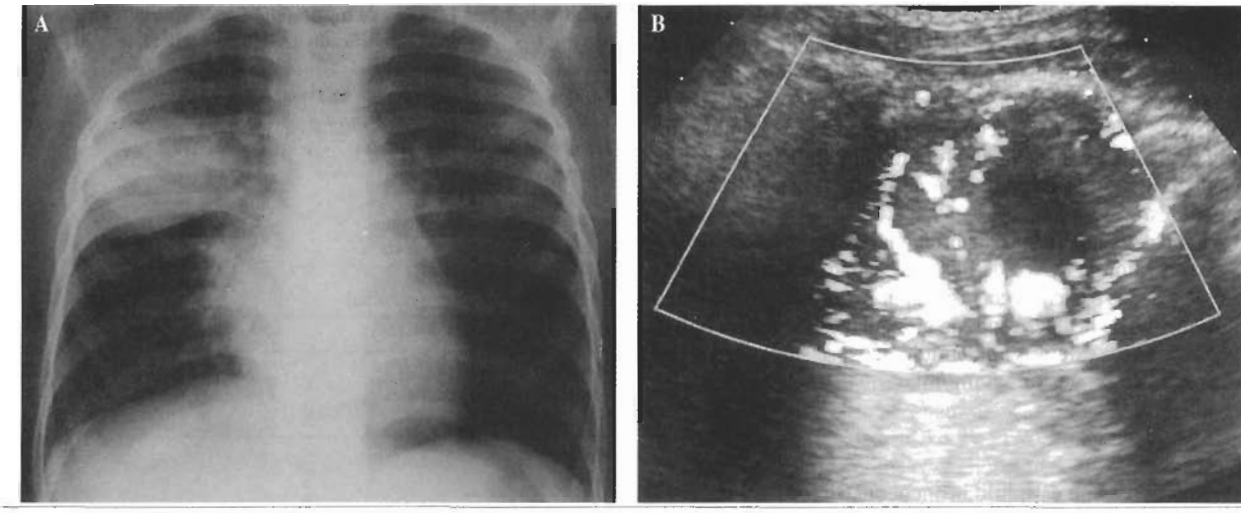


Figura 16.2.8. A) Radiografía de tórax con aumento de densidad por consolidación pulmonar en lóbulo superior derecho, en un niño con neumonía de evolución tórpida. B) Ecografía Doppler del mismo paciente con señal muy heterogénea, por la existencia de necrosis del parénquima pulmonar.

equilibra la presión en la boca con la alveolar; el flujo que se produce al abrir el oclusor se debe a la espiración pasiva. El sistema mide la presión en la boca durante la oclusión y el flujo tras liberar ésta, calculándose la resistencia (Rint). Si la interrupción es demasiado corta, no se llega al equilibrio entre presión alveolar y bucal, con lo que obtendríamos una presión y una resistencia por debajo de lo real; esto sucede especialmente en niños con obstrucción bronquial.

Compresión toracoabdominal rápida

Es una técnica que imita la espirometría de los niños mayores. Tras sedar a los niños con hidrato de cloral, se les coloca una chaquetilla neumática y se aplica a la cara una mascarilla almohadillada que selle bien; ésta va unida a un neumotacógrafo que mide el flujo, y los datos se registran mediante un sistema informático. La chaquetilla se infla a diferentes presiones para producir la espiración. Existen dos variantes: la realizada a volumen corriente y la que se realiza con hiperinsuflación previa, lo que mejora la repetibilidad de la prueba. Cuantifica el flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional (Vmax FRC), valor muy sensible para detectar la obstrucción, que correspondería al mesoflujo de una espirometría normal.

TÉCNICAS DE IMAGEN

El estudio del tórax con técnicas de imagen es de gran ayuda en los pacientes con sospecha de enfermedad respiratoria. Además de la radiografía de tórax, disponemos de varias técnicas, que nos van a poder proporcionar una información muy valiosa: TC, ecografía, RM y gammagrafía.

Radiografía de tórax

Utiliza radiaciones ionizantes, lo mismo que la TC. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para minimizar la exposición a la radiación, especialmente en los pacientes pediátricos, ya que dosis altas de radiación pueden ocasionar leucemia, neoplasias o generar cataratas. Por ello es muy importante, además de limitar el número de exposiciones innecesarias, valorando muy bien la indicación de las exploraciones, la utilización de técnicas depuradas (utilizando los miliamperios, kilovoltios y filtros adecuados, la colimación del rayo sólo en el territorio a radiografiar y la protección de las gónadas y otros territorios con bandas plomadas). Además, las técnicas modernas de radiología digital pueden permitir una exposición mucho menor que los sistemas convencionales que utilizan película fotográfica.

El estudio básico inicial comprende la realización de una radiografía de tórax inspiratoria antero-posterior (AP) en los niños pequeños en decúbito supino, o postero-anterior (PA) en los niños mayores en bipedestación.

Una radiografía espiratoria aumenta el tamaño cardíaco, aumenta la densidad pulmonar simulando patología intersticial o alveolar, y puede enmascarar la patología existente. Sólo estará indicado realizar una radiografía espiratoria en algunas situaciones muy concretas: valoración del atrapamiento aéreo en la sospecha de cuerpo extraño bronquial, y estudio de neumotórax de pequeño tamaño no visibles en el estudio convencional.

La realización de una radiografía lateral es fundamental en el estudio de la patología mediastínica para ayudarnos a localizar la patología en uno de los compartimentos mediastínicos, o para valorar el tamaño de los hilios pulmonares ante la sospecha de adenopatías (por ejemplo, de origen tuberculoso), ya que la superposición de los hilios potenciará el aumento de los mismos, y en la diferenciación de una seudocardiomegalia debida a un timo grande. Además, la radiografía lateral proporciona información de algunas zonas anatómicas que no se visualizan bien en la proyección AP o PA: espacios retrotraqueal y retroesternal, zonas retrocardíaca y paravertebral y porciones posterobasales de los pulmones.

Ecografía

Su utilidad está limitada en el estudio de la patología torácica debido a la dificultad de propagación de las ondas de ultrasonidos a través del aire y del hueso, por lo que sólo puede valorar la zona de partes blandas y las zonas anormalmente densas o con predominio líquido. En pediatría tiene algunas indicaciones importantes: es la exploración más importante a realizar después de la radiografía simple, en el estudio de las neumonías complicadas con derrame pleural. La ecografía permite definir las características del líquido pleural, que puede estar libre, sin ecos en su interior, con bandas libres flotando o con múltiples estructuras lineales correspondientes a septos, lo que va a condicionar la decisión terapéutica. También la ecografía Doppler y la Doppler-color van a poder definir la vascularización de la condensación pulmonar (bien vascularizada, poco vascularizada sin zonas de necrosis, y poco vascularizada con zonas necróticas o neumonía necrosante) (Fig. 16.2.8). Ayuda a precisar la localización para realizar una punción pleural. Es de utilidad en el estudio de las masas torácicas al diferenciar estructuras quísticas de sólidas. Valoración de la movilidad diafragmática. Estudio del mediastino (adenopatías, masas). Permite el diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas (hernia diafragmática, malformación adenomatoidea quística, secuestro pulmonar, etc.), que posteriormente se confirmarán tras el nacimiento con la TC.

Tomografía computarizada

La TC constituye, después de la radiografía de tórax, el estudio de elección para estudiar la patología pulmonar. Es una técnica muy sensible que permite documentar, en ocasiones, patologías no visibles en la radiografía de tórax, y que aporta un detalle anatómico muy importante. Es fundamental su realización por técnicos entrenados en el manejo de

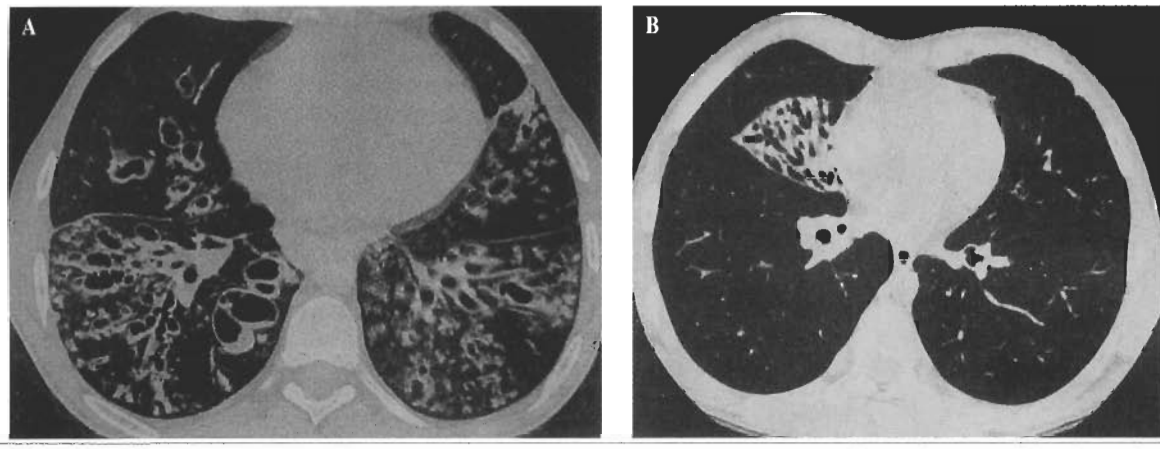


Figura 16.2.9. TC de alta resolución (TCAR) que muestra: A) Bronquiectasias quísticas difusas en un paciente afecto de inmunodeficiencia común variable, y B) Atelectasia con bronquiectasias cilíndricas en su interior, localizadas en el lóbulo medio, en un paciente afecto de discinesia ciliar primaria.

Figura 16.2.10. TCAR en una paciente afecta de displasia broncopulmonar que muestra un patrón seudoquístico, con engrosamiento de septos que llegan hasta la periferia.

Figura 16.2.11. TCAR en un niño afecto de histiocitosis X, con múltiples quistes en ambos parénquimas pulmonares.

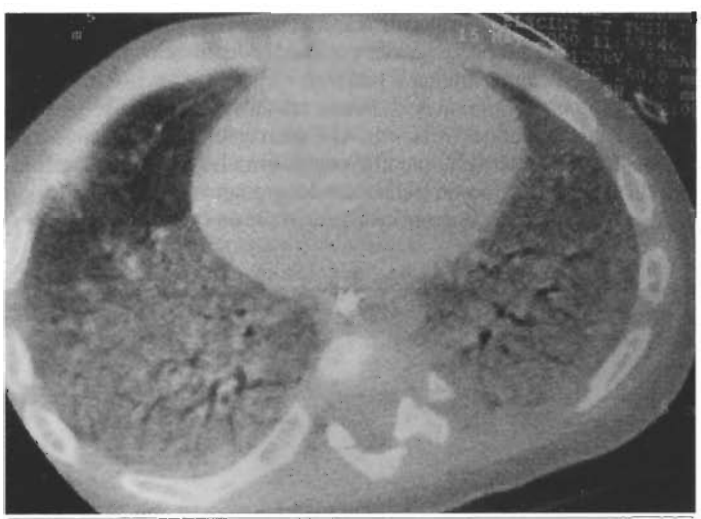


Figura 16.2.12. TCAR que muestra un patrón de vidrio esmerilado (*ground-glass*), en una niña de 6 meses de edad con neumonitis crónica de la infancia secundaria a déficit de proteína C del surfactante.

pacientes pediátricos para minimizar la radiación y el uso de sedación. En manos experimentadas, se puede conseguir reducir el uso de sedación en niños menores de 6 años a menos del 3% de los TC de alta resolución, menos del 10% de los TC helicoidales y menos del 20% de los casos cuando se utiliza contraste endovenoso. Existen diversas modalidades de TC: convencional, de alta resolución, helicoidal y helicoidal con multidetectores. Esta última permite adquirir hasta 40 imágenes por segundo, lo que hace que se puedan realizar reconstrucciones de mayor calidad, coronales o sagitales.

TC de alta resolución (TCAR). Ha sustituido a la TC convencional por su mayor rapidez, mayor detalle y tener las mismas aplicaciones clínicas. En los estudios convencionales se utiliza un grosor de corte de 8-10 mm y, en los estudios de alta resolución, un grosor de 1-2 mm. La TCAR es la técnica de elección para el estudio del parénquima pulmonar, que tiene un contraste natural alto. Se estudia el tórax en inspiración y se completa la exploración con la realización de algunos cortes espiratorios que permiten poner de manifiesto la existencia de enfermedad de la vía aérea pequeña. La TCAR está indicada en el estudio de enfermedades que afectan a la vía aérea, como las bronquiectasias (Fig. 16.2.9), fibrosis quística, bronquiolitis obliterante. También es útil en el estudio del parénquima pulmonar en pacientes inmunodeprimidos con sospecha clínica de infección pulmonar, en los que la radiografía de tórax muchas veces es poco demostrativa e incluso puede ser normal, en el estudio de neonatos o lactantes con sospecha de displasia broncopulmonar (Fig. 16.2.10) y en todos los niños con sospecha de patología intersticial (alveolitis alérgica extrínseca, histiocitosis X, neumonías intersticiales idiopáticas, linfangiectasia, etc.) (Figs. 16.2.11 y 16.2.12).

TC helicoidal. Obtiene los datos de imagen de forma continua, sin intervalos de corte, con lo que se obtiene un gran volumen de datos que luego se pueden procesar. Con esta técnica se pueden realizar reconstrucciones bidimensionales o tridimensionales. Es la técnica que se uti-

Figura 16.2.13. TC helicoidal. Reconstrucción bidimensional que muestra un secuestro pulmonar con su vascularización anómala a partir de la aorta.

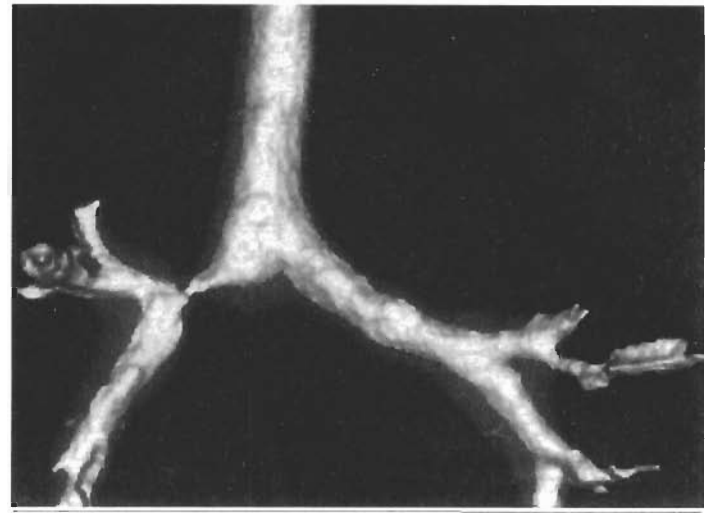


Figura 16.2.14. TC helicoidal. Reconstrucción tridimensional en superficie del árbol bronquial que muestra estenosis del bronquio principal derecho en una niña de 10 años de edad trasplantada de pulmón.

liza para el estudio de las estructuras mediastínicas y las partes blandas, que tienen un contraste y definición bajos en el niño, y no se visualizan bien en la TCAR. Los cortes bidimensionales (2D), o cortes multiplanares, pueden ser coronales, sagitales, oblicuos o curvos, permitiendo seguir la morfología de las estructuras anatómicas (Fig. 16.2.13).

Las imágenes tridimensionales (3D) más comunes son la imagen de superficie (SSD: *shaded-surface-display*) (Fig. 16.2.14), que dibuja la superficie de una estructura, la imagen MIP (*Maximun/Minimun Intesity Projection*), que permite distinguir estructuras densas (vasos sanguíneos) o poco densas (vía aérea) y la imagen de VR (*Volumen Rendering*) (Fig. 16.2.15), en la que las imágenes se procesan con diferentes densidades y transparencias, por lo que se puede ver a través de estructuras y órganos, con una visión intraluminal se obtienen imágenes similares a las de la broncoscopia (broncoscopia virtual).

En los estudios de TC helicoidal es frecuente en los niños utilizar *contraste endovenoso*, para facilitar la diferenciación de algunas estructuras anatómicas, como las adenopatías y el estudio de masas, debido a la poca grasa que tienen los pacientes pediátricos, y para el estudio de las estructuras vasculares (angio TC).

Principales indicaciones del TC helicoidal. Son: estudio de nódulos pulmonares y masas torácicas, evaluación de la vía aérea central (malformaciones congénitas de la vía aérea o relacionadas con anillos vasculares, patología endobronquial, complicaciones pos cirugía de la vía aérea), evaluación de áreas difíciles: cérvico-torácica, diafragmática/peridiafragmática y pared torácica, evaluación de la infección pleuro-pulmonar complicada y evaluación de patología vascular (angio-TC). Aunque la resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para la evaluación de las anomalías de los grandes vasos, la TC helicoidal puede ser muy útil en niños cuyas condiciones clínicas hagan que no sea recomendable una sedación.

Resonancia magnética

Su realización requiere más tiempo que la TC, lo que hace obligatoria la sedación en los niños pequeños.

Utilidad en la patología pulmonar. Es limitada. Tiene interés, sobre todo, en el estudio de las estructuras vasculares (anillos vasculares, retorno venoso anómalo, vaso anómalo en el secuestro pulmonar, etc.), masas mediastínicas, sobre todo de mediastino posterior, para valorar la invasión del canal medular, masas quísticas dudosas y estudio de partes blandas de la pared torácica y diafragma.

Gammagrafía pulmonar

La *gammagrafía pulmonar* de ventilación y perfusión proporciona información sobre la distribución relativa de la perfusión y la ventilación de los pulmones a través de la detección de la distribución pulmonar de radiofármacos administrados al paciente.

En la *gammagrafía de perfusión* se administran por vía EV macroagregados de albúmina (^{99m}TC-MAA) o microesferas (^{99m}TC-microesferas) marcados con ^{99m}TC, que microembolizan las arteriolas y capilares, distribuyéndose por el lecho vascular pulmonar según la perfusión regional de cada zona. Durante la realización de una gammagrafía de per-

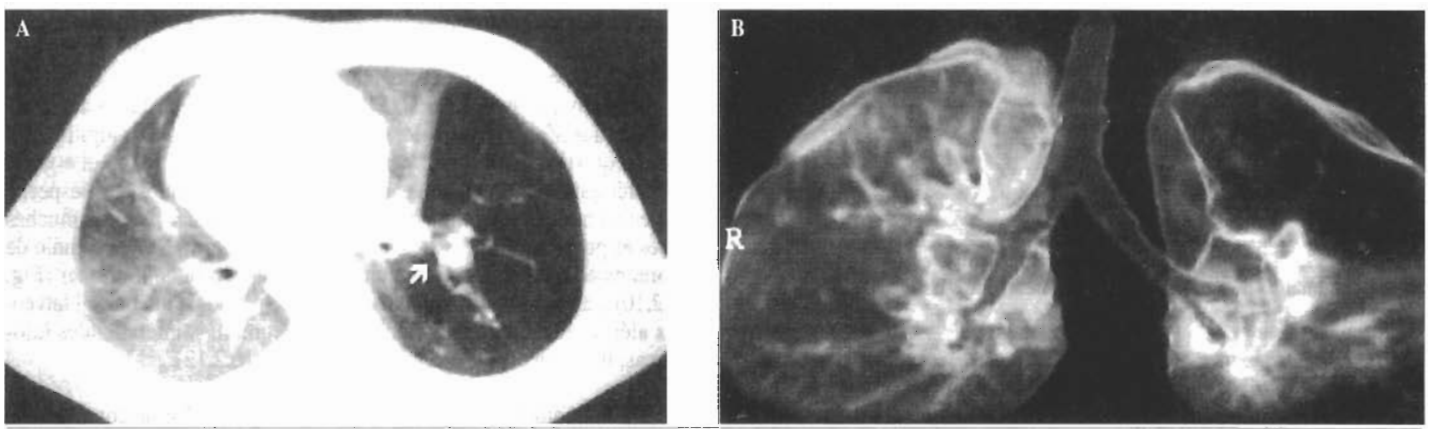


Figura 16.2.15. A) TC de alta resolución que muestra atrapamiento aéreo con mucocele (flecha) en su interior, correspondiente a atresia bronquial segmentaria. B) Tomografía computarizada helicoidal con reconstrucción tridimensional (*Volume Rendering*), del mismo paciente en la que se aprecia la hiperclaridad del lóbulo superior izquierdo y la ausencia del bronquio del lóbulo superior izquierdo.

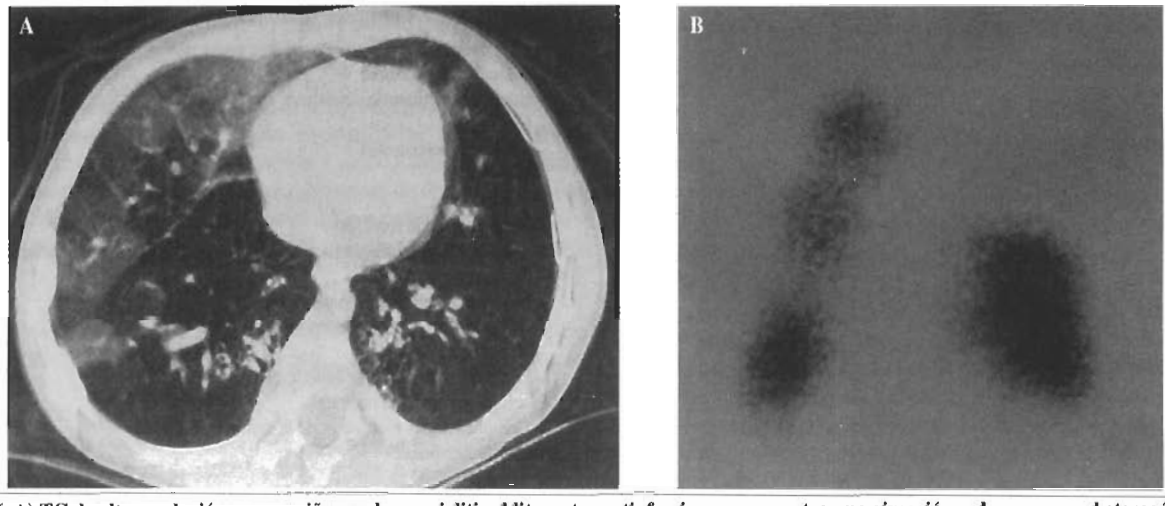


Figura 16.2.16. A) TC de alta resolución en una niña con bronquiolitis obliterante postinfecciosa que muestra una aireación pulmonar muy heterogénea, con patrón en mosaico. B) Gammagrafía pulmonar de perfusión de la misma paciente que muestra perfusión pulmonar muy heterogénea en parénquima pulmonar izquierdo y ausencia de perfusión en lóbulo superior derecho (imagen postero-anterior).

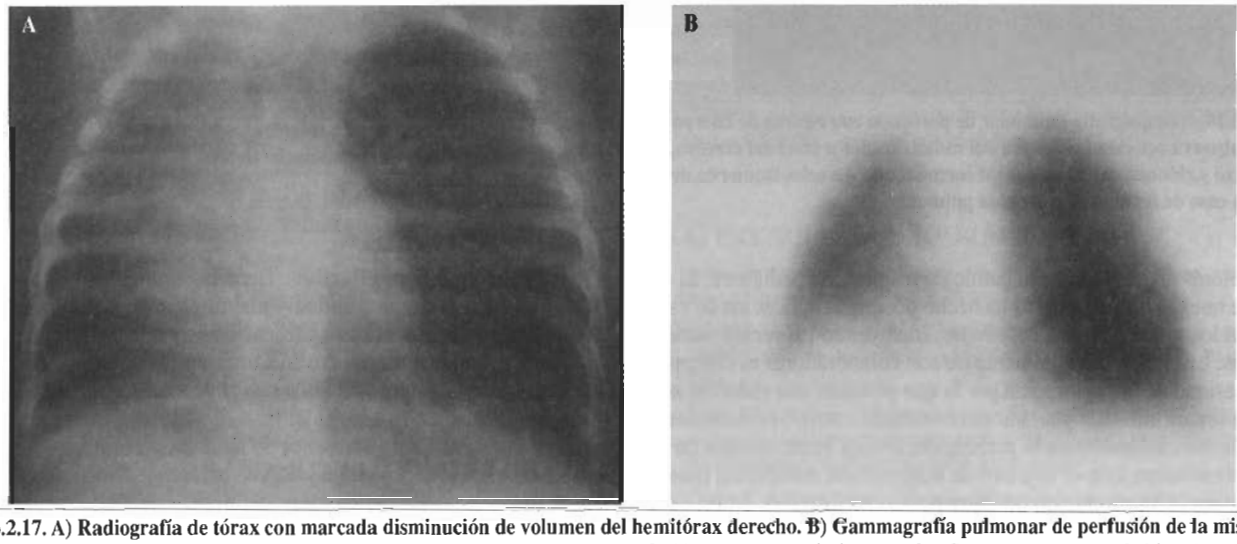


Figura 16.2.17. A) Radiografía de tórax con marcada disminución de volumen del hemitórax derecho. B) Gammagrafía pulmonar de perfusión de la misma paciente que muestra hipoperfusión de todo el pulmón derecho, con ausencia de perfusión del lóbulo inferior derecho. Se trata de un caso de hipoplasia pulmonar derecha asociada a fístula sistémico pulmonar en el lóbulo inferior derecho.

fusión se ocluyen menos del 1% de los segmentos vasculares, sin ninguna consecuencia para la perfusión pulmonar. Posteriomente, las partículas de MAA se fragmentan espontáneamente y se fagocitan, desapareciendo de los pulmones en 4-8 horas.

La *gammagrafía de ventilación* se puede practicar con xenon (^{133}Xe), o con kripton (^{81m}Kr). En niños pequeños, menores de 3-4 años, sólo se puede practicar con kripton, ya que la exploración con ^{133}Xe requiere la colaboración activa del niño al practicarse con un espirómetro, con boquilla y circuito cerrado de xenon. La gammagrafía con ^{133}Xe proporciona más información que la que se obtiene con ^{81m}Kr, ya que consta de las fases de llenado pulmonar, equilibrio y vaciado, que pone de manifiesto las áreas con retención aérea.

Indicaciones. La gammagrafía de ventilación y perfusión tiene numerosas indicaciones en la patología broncopulmonar en pediatría. La sensibilidad de la gammagrafía es muy elevada y permite detectar lesiones antes incluso de su manifestación radiológica. Una gammagrafía de ventilación y perfusión normal descarta la existencia de patología broncopulmonar. Es importante realizar la exploración cuando el paciente se encuentra en fase estable o en la mejor situación broncopulmonar posible ya que, si está en una fase de agudización respiratoria, puede dar un resultado falso positivo dada su elevada sensibilidad. Las principales indicaciones de la gammagrafía pulmonar en pediatría son:

Seguimiento de niños con enfermedades broncopulmonares graves, como fibrosis quística o bronquiolitis obliterante (Fig. 16.2.16). Cuantificar la afectación relativa de cada pulmón. Evaluación prequirúrgica de bronquiectasias y de otras lesiones pulmonares, permitiendo detectar lesiones en otros lóbulos o afectación del pulmón contralateral. Diagnóstico de embolia pulmonar. Una gammagrafía de perfusión con uno o más defectos de perfusión segmentarios en presencia de gammagrafía de ventilación normal es altamente específica de tromboembolismo pulmonar. Una gammagrafía de perfusión y ventilación normal excluye el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar. La presencia de defectos concordantes de perfusión y ventilación excluyen una embolia reciente e indican procesos parenquimatosos (en presencia de historia clínica que sugiera embolia previa pueden corresponder a un infarto pulmonar). Diagnóstico de hipoplasia pulmonar (Fig. 16.2.17). Diagnóstico de fístulas arteriovenosas pulmonares. Los macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc pasan a través de la fístula a la circulación sistémica y microembolizan en los territorios con una microcirculación más rica (cerebro, tiroides, bazo, riñones). Se puede cuantificar el *shunt* mediante la relación entre la perfusión pulmonar y el paso de actividad a la circulación sistémica (QP/QS). La zona en que se localiza la fístula está hipoperfundida (Fig. 16.2.18).

BRONCOSCOPIA

La exploración directa de las vías respiratorias mediante la broncoscopia constituye actualmente una de las técnicas que proporciona más

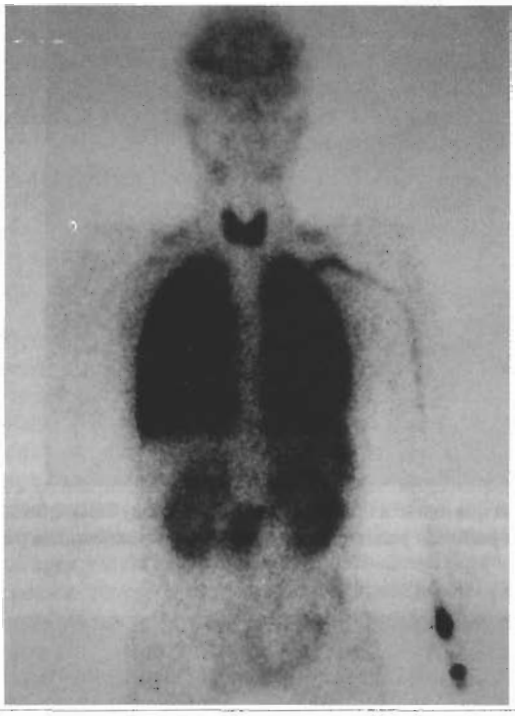


Figura 16.2.18. Gammagrafía pulmonar de perfusión con rastreo de cuerpo entero. Se observa actividad sistémica del radiotrazador a nivel del cerebro, tiroides, bazo y riñones, calculándose un cortocircuito derecha-izquierda del 36%, en un caso de fístula arteriovenosa pulmonar.

Cuadro 16.2.2. Indicaciones de la broncoscopia en pediatría

Broncoscopia diagnóstica
- Semiología respiratoria persistente o preocupante
  - Estridor
  - Sibilantes persistentes
  - Tos crónica
  - Hemoptisis
  - Anomalías de la fonación
- Hallazgos radiológicos persistentes pulmonares de etiología no aclarada
  - Atelectasias persistentes
  - Neumonías recurrentes o persistentes
  - Neumonía en el paciente inmunodeprimido
  - Neumonía intersticial
  - Hiperclaridad pulmonar localizada
- Patología respiratoria neonatal
  - Complicaciones mecánicas de la ventilación asistida
  - Malformaciones
  - Malacia
- Situaciones patológicas específicas
  - Tuberculosis pulmonar
  - Fibrosis quística
- Seguimiento de los pacientes trasplantados de pulmón

Broncoscopia terapéutica
- Extracción de cuerpo extraño
- Dilatación de estenosis bronquiales
- Colocación de prótesis traqueobronquiales
- Resección de lesiones con láser
- Extracción de tapones de moco o coágulos
- Lavado broncopulmonar en la proteinosis alveolar
- Intubación traqueal difícil

datos de interés diagnóstico en la patología respiratoria pediátrica. El desarrollo de nuevos broncoscopios ha hecho posible la aplicación de estas técnicas en los niños de todas las edades, incluyendo los recién nacidos prematuros. Los niños habitualmente no son colaboradores ni comprenden la necesidad de la exploración por lo que precisan una sedación adecuada. En los últimos años se ha incrementado considerablemente el espectro de indicaciones para la realización de una broncoscopia en los niños, especialmente con el objetivo de diagnosticar numerosas patologías. También se ha producido un incremento considerable en las posibilidades terapéuticas de la broncoscopia. En el Cuadro 16.2.2 se resumen sus principales indicaciones.

Broncoscopios. Existen actualmente cuatro tamaños de broncoscopios flexibles disponibles para su utilización en niños:
- de 4,8-4,9 mm de diámetro externo con canal de trabajo de 2 a 2,2 mm.
- de 3,5 a 3,6 mm de diámetro externo con canal de trabajo de 1,2 mm.
- de 2,8 a 3,1 mm de diámetro externo con canal de trabajo de 1,2 mm.
- de 2,2 mm de diámetro externo sin canal de trabajo.

El broncoscopio de 3,5-3,6 mm (*broncoscopio pediátrico estándar*) se puede utilizar en recién nacidos a término (peso a partir de 3,5 kg). En niños intubados se precisa un diámetro mínimo del tubo endotraqueal de 5 mm. El broncoscopio de 4,8-4,9 mm se puede utilizar en niños mayores de 4 años de edad (peso superior a 20-25 kg). En niños intubados se precisa diámetro mínimo del tubo endotraqueal de 6,5 mm.

Broncoscopio rígido. Con diámetros internos de 2,5 mm a 7 mm y longitud de 20 a 50 mm, que permiten utilizarlo en todas las edades pediátricas. El broncoscopio rígido tiene un canal de trabajo grande que permite la ventilación del paciente y el empleo de instrumentos grandes para realizar maniobras terapéuticas. También tiene una mayor resolución de imagen y permite una mejor visión de la parte posterior de la laringe y tráquea cervical. Por ello es más útil en la evaluación de hendiduras laringoesofágicas o fístula traqueoesofágica. Además de la evaluación de las patologías laríngea y subglótica, las principales indicaciones para el empleo del broncoscopio rígido son: extracción de cuerpos extraños, realización de maniobras que precisan instrumentación tales como biopsias o dilatación neumática en niños pequeños, empleo de láser y las hemoptisis masivas en niños pequeños.

Fibrobroncoscopio flexible. Tiene las siguientes ventajas respecto al rígido: fácil maniobrabilidad y mayor alcance hasta bronquios segmentarios y subsegmentarios. Utilización en pacientes ventilando espontáneamente, con lo que requiere únicamente sedación y no anestesia general. Posibilidad de introducción a través de vías aéreas artificiales.

LAVADO BRONCOALVEOLAR

Es una técnica que permite la recuperación de componentes celulares y no celulares de la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior. Generalmente se realiza a través del broncoscopio (lavado broncoalveolar broncoscópico), aunque en ocasiones se practica directamente con una sonda a través de un tubo endotraqueal (lavado broncoalveolar no broncoscópico). En caso de afectación pulmonar localizada se realiza el lavado en la zona afecta y, en caso de afectación pulmonar difusa, en el lóbulo medio ya que en esta zona se obtiene una mayor recuperación de líquido. Para el lavado se utiliza suero fisiológico (ClNa al 0,9%) estéril. Se recomienda emplearlo a temperatura de 37 °C, lo que disminuye la tos y el broncoespasmo secundario, produce un menor deterioro de la función pulmonar y favorece una mayor recuperación de líquido. No obstante, bastantes grupos utilizan suero salino a temperatura ambiente. El protocolo más empleado utiliza un volumen total de lavado de 3 mL/kg de peso, repartiéndolo en tres fracciones iguales en niños de menos de 20 kg de peso y en fracciones de 20 mL en niños de más de 20 kg. Una vez obtenido el líquido del lavado, se realizan estudios citológicos y microbiológicos.

Estudios citológicos. Los procedimientos citológicos de aplicación clínica rutinaria en el líquido de lavado broncoalveolar incluyen el contaje celular, la fórmula diferencial de los diferentes tipos celulares presentes y la visualización de gérmenes en la tinción realizada. En ocasiones, según la patología sospechada, es útil la práctica de tinciones de PAS (*periodic acid-Schiff*) si se sospecha una proteinosis alveolar, de Pearls (para el estudio de macrófagos cargados de hemosiderina, en la sospecha de hemorragia pulmonar) y *oil-red* (para el estudio de macrófagos cargados de lípidos). También en algunas patologías puede ser de interés el estudio de poblaciones linfocitarias o de algunos marcadores tumorales (proteína S-100 en la histiocitosis X) (Cuadro 16.2.3).

Cuadro 16.2.3. Utilidad del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares (Blic, 2000, de Gracia, 2003, modificado)

	BAL útil en el diagnóstico diferencial			
BAL diagnóstico	***↑ linfocitos T (predominio CD4)***	***↑ linfocitos T (predominio CD8)***	***↑ eosinófilos***	***↑ neutrófilos***
Proteinosis alveolar	Enfermedad de Crohn	Neumonitis por hipersensibilidad	Neumonía eosinofílica aguda	Neumopatías intersticiales (FPI)
Hemorragia alveolar	Sarcoidosis	BONO	Neumonía eosinofílica crónica	Enfermedades del colágeno
Histiocitosis X	Artritis reumatoide	Vasculitis	Churg-Strauss	Wegener
Neumonía lipídica		Histiocitosis X	Aspergilosis broncopulmonar alérgica	SDRA
		Neumonitis inducidas por fármacos	Reacciones a fármacos	Asma (crisis aguda)
			Asma	Infección

BAL: lavado broncoalveolar; BONO: bronquiolitis obliterante neumonía organizativa; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Estudios microbiológicos. Debido a la contaminación bacteriana orofaríngea que ocurre inevitablemente durante la recogida de muestras broncoscópicas, es necesario realizar cultivos cuantitativos de las muestras obtenidas. Se considera que el límite de positividad para el lavado broncoalveolar es $\geq 10^4$ UFC/mL. El aislamiento de patógenos en el líquido de lavado broncoalveolar, que no se encuentran habitualmente en las vías respiratorias, se considera diagnóstico de infección por estos microorganismos. Éstos incluyen: *Pneumocystis carinii, Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophila, Nocardia, Histoplasma, Blastomyces, Virus influenza*, y virus respiratorio sincitial. En cambio, el aislamiento de otros microorganismos que pueden ser contaminantes o comensales de las vías aéreas no establece una relación causal: virus *Herpes simplex*, citomegalovirus, *Aspergillus*, micobacterias atípicas y *Candida*.

BIOPSIAS

Biopsia transbronquial o biopsia pulmonar broncoscópica. Constituye un método relativamente no invasor y seguro de obtener parénquima pulmonar para su estudio, pudiendo evitar la necesidad de realizar una toracotomía. La *indicación general* para su realización es la investigación de infiltrados pulmonares localizados o difusos, con patrón intersticial, alveolar, miliar o nodular fino, tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos, siempre que no sea posible su diagnóstico por otros métodos. La biopsia transbronquial es la técnica de elección para el diagnóstico y la vigilancia de los episodios de rechazo agudo en los niños trasplantados de pulmón. Se realiza introduciendo unas pinzas a través del canal de trabajo del broncoscopio, llegando hasta la porción más distal posible. Es conveniente realizarla con control de fluoroscopia para visualizar la localización de las pinzas en el momento de hacer la biopsia y la distancia de éstas con la pleura. El tejido que se obtiene consiste en varias muestras de pulmón de 1-2 mm de longitud. Las complicaciones específicamente asociadas con la biopsia transbronquial son el neumotórax y la hemorragia.

Biopsia bronquial o mucosa. Se incluye la biopsia de lesiones endobronquiales o de la mucosa bronquial. Puede ser indicación de biopsia bronquial cualquier alteración de la pared bronquial, desde engrosamientos o irregularidades de la mucosa, hasta la presencia de masas. En niños se puede utilizar para el diagnóstico de enfermedades granulomatosas (tuberculosis o sarcoidosis). Otras indicaciones menos frecuentes en niños son: tumores endobronquiales, sarcoma de Kaposi y enfermedades crónicas fúngicas, y estudio del asma de control difícil. La maniobra se repite en la misma zona hasta lograr 3 a 5 muestras óptimas. En ocasiones se pueden obtener estudios negativos en lesiones accesibles debido a la presencia de necrosis o inflamación superficial, o a tratarse de lesiones muy sangrantes que impiden repetir la toma.

Biopsia pulmonar. La biopsia pulmonar abierta tiene varias indicaciones en pediatría: enfermedades intersticiales, enfermedades pulmonares en pacientes inmunodeprimidos y enfermedades pulmonares en niños críticamente enfermos. Conlleva una morbilidad significativa y debe realizarse sólo si el diagnóstico no se ha podido efectuar con métodos menos invasores. Las complicaciones de la biopsia son mayores en los pacientes críticamente enfermos, siendo las principales: neumotórax y necesidad de soporte ventilatorio prolongado. Se puede realizar a cielo abierto, mediante una minitoracotomía, o mediante toracoscopia, que permite una amplia exploración del hemitórax intervenido, pudiéndose establecer bajo visión directa la extensión de las lesiones y tomar muestras de todos los lóbulos afectados.

Biopsia pulmonar percutánea. Se han publicado algunos estudios pediátricos con resultados positivos con la utilización de esta biopsia guiada por TC, mostrándose especialmente útil para el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar, y en el estudio de nódulos pulmonares en niños de probable origen maligno. Las complicaciones son hemorragia y neumotórax, que en general es de pequeño tamaño y de resolución espontánea.

ESPUTO INDUCIDO

El examen del esputo permite determinar los agentes causales de algunas infecciones pulmonares y, por otro lado, proporciona un método directo de estudiar, de forma no invasora, la inflamación de las vías aéreas. La inducción del esputo en los niños, que normalmente no expectoran, facilita la obtención de esta muestra para su procesamiento y análisis. En los niños inmunocomprometidos, esta técnica se ha mostrado particularmente útil en el diagnóstico de la infección por *Pneumocystis carinii*. Se ha utilizado también para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis pulmonar en niños pequeños, obteniendo un resultado superior al del lavado gástrico, y en niños con fibrosis quística, obteniendo resultados positivos y, de una forma segura, en niños a partir de 4 años de edad. Ya que muchos niños pequeños con fibrosis quística no producen esputo y el aspirado nasofaríngeo tiene un valor predictivo positivo pobre, esta técnica puede facilitar el tratamiento adecuado de la infección en los niños con fibrosis quística.

Además de en la investigación de las infecciones pulmonares, la técnica del esputo inducido ha experimentado un auge muy importante en los últimos años en el estudio de la inflamación pulmonar en el asma, estudiando el recuento celular y los niveles de mediadores inflamatorios en el sobrenadante del esputo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carrió I. Técnicas de imagen. Gammagrafía pulmonar. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J. Medicina Respiratoria. Madrid: Aula Médica, 2005. p. 157-64.
- De Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Broncoalveolar lavage in children. ERS Task Force on broncoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2000; 15: 217-31.
- De Gracia J. Lavado broncoalveolar. En: Morell F. Pneumológica. Pautas, exploraciones y datos en medicina respiratoria. SCM 2002. p. 180-3.
- Escribano Montaner A, Moreno Galdó A, Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Técnicas fibrobroncoscópicas especiales: lavado broncoalveolar, biopsia bronquial y biopsia transbronquial. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 352-66.
- Franquet T. Técnicas de imagen. Radiología y resonancia nuclear magnética. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J. Medicina Respiratoria. Madrid: Aula Médica, 2005. p. 111-43.

- García-Peña P, Lucaya Layret J. Exploraciones con técnicas de imagen. En: Cobos Barroso N, González Pérez-Yarza E. Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon, 2003. p. 103-50.
- Liñán Cortés S, Reverté Bover C, Cobos Barroso N. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: Cobos Barroso N, González Pérez-Yarza E. Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon, 2003. p. 151-82.
- Lucaya J, Strife JL. Pediatric Chest Imaging: Chest imaging in infants and children. Berlin: Springer-Verlag, 2002.
- Merkus PJFM, de Jongste JC, Stocks J. Respiratory function measurements in infants and children. *Eur Respir Mon* 2005; 31: 166-94.
- Moreno Galdó A, de Gracia Roldán J, Liñán Cortés S. Exploraciones directas. Broncoscopia. Lavado broncoalveolar. Biopsia pulmonar. Esputo inducido. En: Cobos Barroso N, González Pérez-Yarza E. Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon, 2003. p. 193-212.
- Pérez Ruiz E, Barrio Gómez de Agüero MI y Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Broncoscopia flexible en el niño: Indicaciones y aspectos generales. *An Pediatr* (Barc) 2004; 60: 354-66.

16.3 Malformaciones broncopulmonares

L. Morales-Fochs, J.M. Ribó, E. Tardío-Torío

La patología respiratoria ocupa el primer lugar en la clínica pediátrica actual, tanto en sus trastornos agudos, como en las crecientes enfermedades crónicas. Es evidente que, en unos y otras, las infecciones son el responsable etiológico principal. En segundo lugar, en los países industrializados el clínico conoce bien la intervención etiopatogénica de los procesos inmunoalérgicos. Sin embargo, no se debe olvidar que en la edad pediátrica desempeñan un papel no despreciable las alteraciones estructurales congénitas presididas por las malformaciones. La ecografía prenatal permite el diagnóstico de algunas, como la hipoplasia pulmonar, los quistes, la malformación adenomatoidea quística o el secuestro pulmonar, lo mismo que las diafragmáticas (hernia, eventración diafragmática).

MALFORMACIONES POR DEFECTO

Dentro del grupo de las malformaciones mayores del aparato respiratorio se incluyen (Cuadro 16.3.1) unas por defecto, como agenesia, aplasia o hipoplasia, y otras por exceso, en especial el secuestro pulmonar. En la agenesia pulmonar hay ausencia completa de bronquios, tejido pulmonar y vasos. Aplasia indica falta de tejido pulmonar y vasos, pero existe un esbozo bronquial. En la hipoplasia hay anomalía del desarrollo del árbol bronquial y el tejido pulmonar existe en cantidad variable.

Agenesia y aplasia pulmonar

Ambos trastornos se distinguen por la ausencia o presencia del esbozo bronquial. La bilateralidad es excepcional e incompatible con la vida. Predominan en el lado izquierdo (Fig. 16.3.1) y es mayor la incidencia en el varón. Es constante la ausencia de la arteria pulmonar, de los plexos nerviosos (simpático, parasimpático) y de la pleura parietal. La morfología traqueal se altera, tanto por el número, como por la morfología de los anillos cartilaginosos. El pulmón opuesto es hiperplásico, compensador y, en ocasiones, anormal en su lobulación. Si no existen otras malformaciones suele ser bien tolerada y diagnosticada a raíz de un cuadro de *infecciones pulmonares* de repetición. Existe una serie de *malformaciones asociadas* que ensombrecen el pronóstico. Puede descubrirse en una exploración rutinaria, en un proceso de infección aguda o bien por un cuadro de disnea moderada e intermitente más acusada al esfuerzo. La morfología torácica es normal en el RN, pero en el niño mayor el hemitórax afecto está reducido de volumen. En caso de infección se añadirá tos y, a veces, expectoración. A la exploración se puede comprobar una disminución en la amplitud inspiratoria, escoliosis, matidez a la percusión del hemitórax afecto y abolición del murmullo vesicular. Radiológicamente se aprecia el desplazamiento del mediastino, corazón y grandes vasos hacia el hemitórax afecto, con disminución de los espacios intercostales y elevación del diafragma. El lado sano aparece distendido; la práctica de RM confirmará el diagnóstico y establecerá la diferenciación entre aplasia y agenesia. La ausencia o hipoplasia de la arteria pulmonar del lado afecto se evidencia por angio-resonancia o TC con contraste. El pronóstico depende de la edad de inicio de la sintomatología, la localización de la afección, las malformaciones asociadas y la existencia de sobreinfección o lesiones en el lado opuesto.

Agenesias y aplasias lobulares. Son menos frecuentes y pueden pasar inadvertidas o ser erróneamente calificadas como hipoplasias. Se asocian anomalías bronquiales. El diagnóstico de imagen suele ser confirmatorio. El tratamiento quirúrgico es solamente recomendable en casos de vascularización anómala o por infecciones repetidas de las zonas malformadas.

Hipoplasia pulmonar

Corresponde a una reducción del tejido pulmonar con disminución del número de ramificaciones bronquiales o a una diferenciación insuficiente del parénquima pulmonar. El pulmón es pequeño, pero los bronquios principales están básicamente conservados (Fig. 16.3.2). Se presenta aislada o asociada a otros defectos como disgenesia renal, o anomalías cardiovasculares. Su *manifestación clínica* corresponde a infecciones pulmonares de repetición. La hernia diafragmática congénita y la eventración diafragmática pueden impedir el desarrollo pulmonar y condicionar la aparición de hipoplasia.

Tipos de hipoplasia global. a) Sin malformaciones parenquimatosas, donde existe disminución en el número de divisiones bronquiales,

Cuadro 16.3.1 Clasificación de las malformaciones del aparato respiratorio

Por defecto o malformaciones mayores
- Agenesia. Aplasia. Hipoplasia

Por exceso
- Anomalías de las cisuras
  - Lóbulos supernumerarios (pulmón en espejo, lóbulo paracardíaco, lóbulo medio izquierdo)
  - Falsas cisuras (lóbulo ácigos)
- Secuestros (intralobar y extralobar)

De las estructuras orgánicas
- Tráquea
  - Traqueomalacia. Anomalías cartilaginosas
  - Fístula traqueoesofágica
- Bronquios
  - Broncomalacia. Anomalías de anillos cartilaginosos
  - Atresia segmentaria bronquial. Fístula broncobiliar
  - Enfisema lobar. Bronquiectasias congénitas
- Pulmón
  - Quistes. Malformación adenomatoidea quística
- Vasculares
  - Fístula arteriovenosa
  - Síndrome de la cimitarra
- Linfáticas
  - Linfangiectasias pulmonares

Malformaciones de la caja torácica

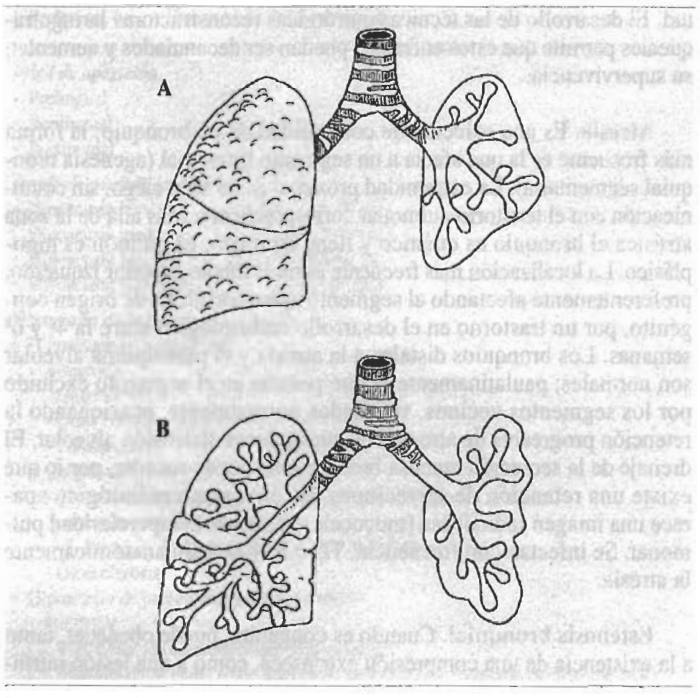


Figura 16.3.1. Esquema de la hipoplasia unilateral (A) y aplasia de predominio en pulmón izquierdo (B) pulmonares. En la hipoplasia el pulmón contralateral es de mayor tamaño.

Figura 16.3.2. Secuestro pulmonar situado en la base pulmonar izquierda. A) Radiología simple. B) Delimitación mediante TC. C) Angiorresonancia que demuestra una arteria sistémica procedente de la aorta (flecha densa) hacia el secuestro y un drenaje hacia las venas pulmonares (flecha vacía).

sin alteración histológica importante; b) quística, con ausencia de estructura alveolar y anomalías del desarrollo en el sistema bronquial que condicionan la existencia de quistes y bronquiectasias.

Hipoplasias parciales. También pueden ser puras (sin modificación parenquimatosa) o quísticas. En ocasiones van asociadas con otras malformaciones; así, la hipoplasia del pulmón derecho suele formar parte del "síndrome de la cimitarra" (véase más adelante) y del "síndrome de Potter": agenesia renal, facies peculiar, implantación auricular baja, junto con otros síntomas (véase cap. 10.3).

MALFORMACIONES POR EXCESO

Anomalías de las cisuras. Carecen de importancia y repercusión patológica. Acostumbran a ser de cuatro tipos: a) variaciones de cisuras normales; b) cisuras que diferencian territorios pulmonares aéreos correspondientes a bronquios ectópicos; c) cisuras suplementarias limitando territorios parenquimatosos autónomos, aislados por tejido conjuntivo; y d) falsas cisuras caracterizadas por una depresión en surco, producida por la impronta de un vaso y tapizada por cuatro hojas, dos parietales y dos viscerales; esta última modalidad corresponde a la cisura o lóbulo ácigos.

Pulmón en espejo. Es una anomalía excepcional, que puede aparecer en los dos lados. El llamado tipo derecho presenta dos lóbulos en el lado derecho. En el tipo izquierdo, el pulmón presenta dos cisuras y, por lo tanto, tres lóbulos. Puede ir asociado con anomalías esplénicas, como el síndrome de Ivemark.

Secuestro pulmonar

Presenta la tríada anatómica "anomalía vascular, bronquial y parenquimatosa". Se trata de un territorio pulmonar aislado, sin sus conexiones normales; no tiene comunicación con el sistema bronquial, ni con la circulación pulmonar. Está irrigado por una o varias arterias sistémicas procedentes de la aorta. Existen rastros de árbol bronquial, pero sin relación con la vía bronquial normal. El secuestro extralobar está situado fuera del tejido pulmonar. El secuestro intralobar es más frecuente y está constituido por un lóbulo o segmento localizado dentro de los límites de la pleura visceral. El drenaje venoso se hace a la circulación general (*shunt* izquierda-derecha).

Secuestro intralobar. Es una malformación relativamente frecuente, hallándose en el 1,8% de las piezas de resección pulmonar. Se descubre casualmente por examen radiológico o por manifestación de alguna de sus complicaciones, como la infección o la hemorragia. En el 50% de los casos se manifiesta en las dos primeras décadas de la vida y, con mayor frecuencia, a nivel del segmento posterobasal del lóbulo inferior. Generalmente, se trata de un niño afecto de una infección pulmonar persistente con episodios de agudización o bien neumonías de repetición, con mayor frecuencia en las bases pulmonares. Tos, dolor torácico, fiebre y hemoptisis se presentan de forma variable. A veces cursa de forma asintomática o monosintomática (tos rebelde).

Secuestro extralobar. Presenta dos variedades: pulmón accesorio en conexión con el aparato respiratorio y pulmón aberrante que no tiene conexión con el aparato respiratorio y está incluido en otros tejidos. Suele ser asintomático y de diagnóstico fortuito. Se trata de una masa de morfología redondeada con un pedículo que nace del mediastino y que en su interior contiene un canal de estructura semejante a la bronquial, que se une al esofágo o estómago a través del diafragma. Existen también vasos de origen sistémico, que nacen de la aorta torácica o abdominal. Se localiza en el lado izquierdo en el 90% de los casos (el intralobar en el 60%). Se asocia con mayor frecuencia a malformaciones, como hernia diafragmática, dehiscencia pericárdica y anomalías vertebrales. El estudio ecográfico prenatal puede detectar la malformación.

Diagnóstico. La *radiografía* es el primer paso, apareciendo como una masa densa, localizada en la base pulmonar. Si contiene aire ofrece un aspecto quístico, incluso con la presencia de algún nivel líquido. La práctica de una TC con contraste puede evidenciar el vaso aberrante. Con la broncoscopia y broncografía no se obtienen datos de valor: el contraste no penetra en las zonas del secuestro, salvo en las raras ocasiones en que hay una comunicación con el árbol bronquial por infecciones previas. La angio-resonancia permite establecer el diagnóstico exacto, conocimiento que es de gran ayuda para el momento operatorio. La vascularización anómala del secuestro se visualiza bien con *eco-Doppler*, ya que permite ver la arteria aberrante (Fig. 16.3.2).

Tratamiento. Para la cirugía debe recordarse la gran variabilidad de la vascularización aberrante que puede existir. Aunque la arteria anómala no se visualice, la ausencia de irrigación de la zona sospechosa debe

ser siempre considerada como signo de probabilidad. Se deben resecar todos los casos, incluso los asintomáticos, para evitar complicaciones, si bien se han detectado pacientes en los que el secuestro ha disminuido y es bien tolerado.

ANOMALÍAS DE LAS ESTRUCTURAS ORGÁNICAS

Como se indicó en el cuadro inicial, pueden verse implicadas diversas estructuras: tráquea, bronquios, pulmón, vasos y linfáticos.

Traqueomalacia

Se trata de una debilidad anatómico-funcional de la pared bronquial o traqueal, por lo que se usa también el término de disquinesia o disfunción traqueobronquial. No es más que una exageración de un fenómeno fisiológico, perturbando con ello la ventilación y la eficacia del reflejo de la tos, ya que con la espiración forzada o la tos el calibre traqueal puede disminuir en un 50%. La discinesia traqueal puede definirse como una disminución del calibre espiratorio superior a la mitad de su calibre inicial, lo que produce el colapso brusco antes de finalizar la espiración, adoptando la luz traqueal una morfología de "cuarto de luna". En estas condiciones, el niño emite un ruido anormal o estridor. Puede ser secundaria a alteraciones funcionales o bien por displasia cartilaginosa. En ocasiones se tratará de anomalías vecinas o secuelas de procesos quirúrgicos regionales. En la mitad de los casos se inicia la *sintomatología* durante el período de la 16ª a la 28ª semanas de vida intrauterina. En el 50% restante aparece entre los 2 y los 12 meses, generalmente con ocasión de una infección respiratoria común. El estridor casi siempre es espiratorio, rara vez se aprecia en ambos tiempos de la respiración y excepcionalmente en la inspiración. Suele existir tos rebelde y a veces crisis de cianosis durante las comidas, atribuibles a la compresión traqueal por el bolo alimenticio. Secundariamente aparecen manifestaciones broncopulmonares e incluso episodios de bronquitis disneizante. *Diagnóstico.* La alteración traqueal puede ponerse en evidencia practicando radiografías en inspiración y espiración, así como las alteraciones secundarias pulmonares variables según el grado de las complicaciones infecciosas. Para establecer el diagnóstico diferencial puede ser necesaria la broncoscopia. *Evolución.* Es favorable en el curso del primer año de vida, pero rara vez existen casos desfavorables que cursan con crisis de apnea graves. El *pronóstico* está en función de las anomalías asociadas y de la propia intensidad del defecto anatómico. *Tratamiento.* Se basa en la fisioterapia respiratoria, profilaxis de las infecciones respiratorias y precauciones durante las comidas. Es similar al del estridor laríngeo congénito (véase cap. 16.7). En ocasiones puede ser necesaria la instrumentación quirúrgica, bien efectuando una pexia traqueal, bien con la colocación de endoprótesis a nivel traqueal, mediante broncoscopio.

Broncomalacia

Corresponde a variables alteraciones anatómicas de la pared bronquial, congénitas, adquiridas o bien por retraso en la maduración del cartílago. Existe un colapso excesivo de las paredes bronquiales en la espiración (en los primeros momentos), en la que el bronquio se aplana de forma transversal, en lugar de cerrarse en forma concéntrica. Un trastorno similar se puede producir por compresión extrínseca (adenopatías, vasos anómalos, etc.), o bien por obstáculos localizados en la propia luz bronquial (granulomas, tumores, cuerpo extraño). *Sintomatología.* Se manifiesta clínicamente por tos espasmódica, crisis de bronquitis obstructiva e infecciones respiratorias frecuentes. Radiológicamente se observan trastornos de la ventilación y refuerzo de la trama bronquial, aunque en ocasiones la radiología es completamente normal. Complicación frecuente son las bronquiectasias y la consiguiente sobreinfección de las mismas. En el RN puede obligar a la instauración de ventilación asistida. *Pronóstico y tratamiento.* Son básicamente superponibles a lo indicado antes para la traqueomalacia. La corticoterapia no está indicada más que en casos de intensa inflamación objetivada por broncoscopia.

Atresia, estenosis y fístula traqueobronquial

La *agenesia traqueal* es incompatible con la vida. La *estenosis traqueal* congénita puede afectar desde dos segmentos hasta toda su longitud. El desarrollo de las técnicas quirúrgicas reconstructoras laringotraqueales permite que estos enfermos puedan ser decanulados y aumenten su supervivencia.

Atresia. Es una solución de continuidad de un bronquio; la forma más frecuente es la que afecta a un segmento bronquial (agenesia bronquial segmentaria). La extremidad proximal es un saco ciego, sin comunicación con el territorio pulmonar correspondiente. Más allá de la zona atrésica el bronquio es quístico y lleno de moco. El pulmón es hipoplásico. La localización más frecuente es en el lóbulo superior izquierdo, preferentemente afectando al segmento apicodorsal. Es de origen congénito, por un trastorno en el desarrollo embriológico entre la 4ª y 6ª semanas. Los bronquios distales a la atresia y el parénquima alveolar son normales; paulatinamente el aire penetra en el segmento excluido por los segmentos vecinos, ventilados normalmente, ocasionando la retención progresiva de aire con la consiguiente distensión alveolar. El drenaje de la secreción mucosa bronquial no puede suceder, por lo que existe una retención de secreciones. En el examen radiológico aparece una imagen radiodensa (mucocele) dentro de la hiperclaridad pulmonar. Se infectan con frecuencia. TC o RM definen anatómicamente la atresia.

Estenosis bronquial. Cuando es congénita, puede obedecer, tanto a la existencia de una compresión extrínseca, como a una lesión intrínseca. La existencia de una anomalía intrínseca de la pared bronquial es excepcional: puede tratarse de un diafragma que ocluye un bronquio principal. La posibilidad de una compresión extrínseca es mucho más frecuente y, en general, es de origen vascular. La presentación de estenosis bronquial sin causa extrínseca presupone una alteración de base en el soporte cartilaginoso: anillos cartilaginosos incompletos, malformación de los mismos o la secuela de un cuadro inflamatorio local prolongado. La estenosis provoca la aparición de infecciones repetidas del tracto respiratorio, con la aparición de bronquiectasias y trastornos de la función respiratoria, confirmándose por broncoscopia y broncografía. *El tratamiento* es quirúrgico.

Fístula traqueobronquial. Es consecuencia de un fallo en el desarrollo del tabique esofágico-respiratorio (canal traqueobronquial) dentro del intervalo que va desde la cuarta a la sexta semanas de desarrollo embrionario. Presenta distintas formas cuyas manifestaciones clínicas obedecen principalmente a la aspiración de material alimentario extraño en el interior del árbol bronquial. La atresia esofágica, asociada o no a fístula, provoca de manera típica la presentación de neumonías, atelectasias o ambos procesos. La neumonía aspirativa es más grave a nivel de los segmentos apical y posterior del lóbulo superior derecho y del segmento superior del lóbulo inferior derecho.

Fístula broncobiliar. Con sintomatología similiar a la anterior, la endoscopia confirma esta grave y rara anomalía, que requiere tratamiento quirúrgico.

Enfisema lobar congénito

Es una de las causas de trastorno respiratorio en los primeros meses de vida, cuya importancia radica en su frecuente gravedad de ser la malformación pulmonar más frecuente.

Etiopatogenia. El *origen de los trastornos* es el enfisema obstructivo existente en un lóbulo pulmonar, que actúa perturbando también los lóbulos sanos, ya que la enorme expansión del primero dificulta la expansión de los segundos, así como la circulación venosa de retorno y la función cardíaca. Este trastorno no depende de ninguna de las variadas neumopatías, infecciosas o no, conocidas en el RN, no se puede demostrar aspiración, infección, cuerpo extraño, etc., ni siquiera la broncoscopia ha evidenciado estenosis orgánica o tumoral. Aparentemente no existe un factor causal evidente, aunque se admite que segmentos cartilaginosos bronquiales anómalos se aplastan en la espiración, efectuando un mecanismo de válvula, de modo que el aire consigue penetrar en la inspiración, pero no salir en la espiración, quedando acumulado en el lóbulo correspondiente, cuya tensión aumenta progresivamente.

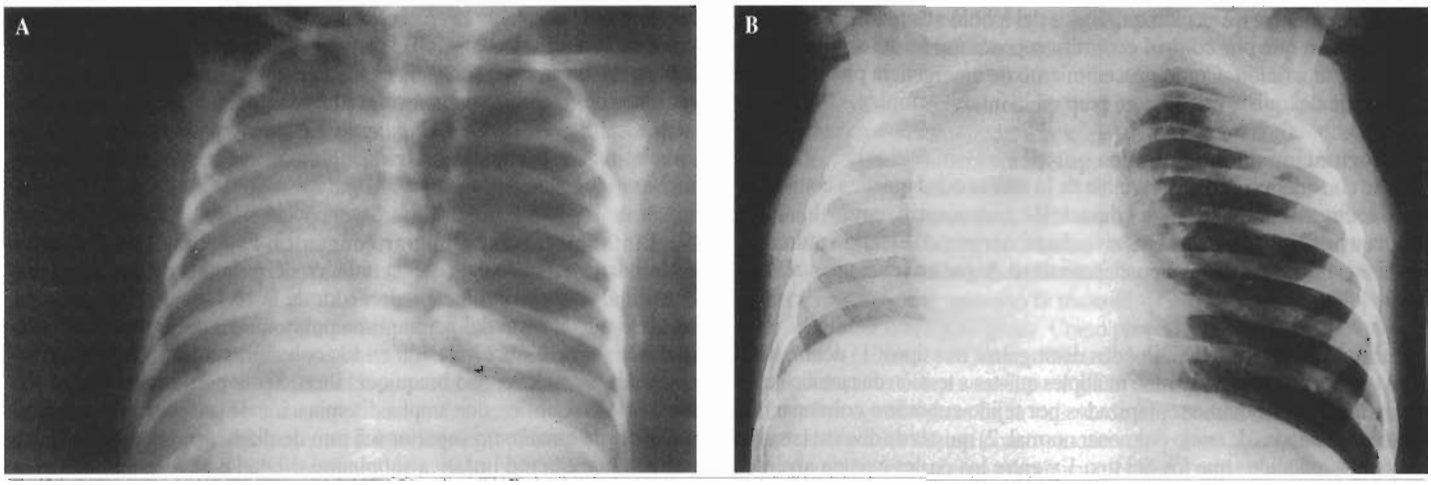


Figura 16.3.3. A) Enfisema lobar congénito. B) Imagen radiológica comparativa con el enfisema lobar valvular por cuerpo extraño.

En algunos casos se puede admitir un mecanismo parecido puesto en marcha por un vaso anómalo, pliegues de mucosa o un tapón mucoso. Asociada a esta alteración pueden existir anomalías del tejido elástico del pulmón, aunque no haya sido demostrada una deficiencia franca del mismo.

Sintomatología. Se trata de RN (a veces lactantes pequeños) que presentan un cuadro de insuficiencia respiratoria grave, con taquipnea y cianosis; la exploración muestra signos indudables de insuflación y atrapamiento aéreo en un hemitórax inmóvil, hipersonoridad a la percusión, desviación del mediastino al lado opuesto y, por auscultación, disminución del murmullo vesicular. Estos síntomas son orientadores, pero no patognomónicos; a veces hay signos sobreañadidos (sobre todo en la auscultación), dificultando aún más el diagnóstico, que es función inicialmente de la radiografía. Sólo ha sido descrito en los lóbulos superiores de ambos lados y en el lóbulo medio (zona de hiperclaridad), con estructura pulmonar conservada, ensanchamiento de los espacios intercostales, aplanamiento del diafragma, desviación del mediastino hacia el lado menos claro con hernia a través del mediastino anterior, triángulo basal como consecuencia de la compresión de los lóbulos adyacentes y disminución de los movimientos respiratorios (a radioscopia) en el lado afecto (Fig. 16.3.3). Al inicio, si la obstrucción no permite el drenaje de las secreciones bronquiales, se aprecia imagen densa.

Diagnóstico. Es fácil con los datos reseñados (hiperaireación de un hemitórax, broncoscopia negativa); el *diagnóstico diferencial* se establece con el neumotórax, quistes pulmonars congénito y adquirido, pulmón poliquístico, malformación adenomatoidea quística, enfisema compensador, enfisema obstructivo adquirido.

Tratamiento. La lobectomía del lóbulo afecto es la solución en la mayoría de los casos. En algunos enfisemas secundarios a procesos inflamatorios intrabronquiales, sobre todo en prematuros intubados, el tratamiento cortisónico puede ser curativo.

Quistes pulmonares

Los quistes congénitos de pulmón son muy raros y pueden producir cuadros de dificultad respiratoria en el RN. Se trata de formaciones con una pared especial, que les limita o separa del parénquima pulmonar. Pueden contener líquido y aire, o los dos elementos, y a veces están en comunicación con el árbol bronquial. Pueden ser solitarios (uniloculados o multiloculados) y múltiples, incluyendo la malformación adenomatoide quística y las formaciones quísticas adquiridas: neumatoceles postinfecciosos, síndrome de Mikity-Wilson y displasia broncopulmonar. También se han dividido los congénitos, según contengan en el recubrimiento interno células broncogénicas, alveolares o celularidad mixta. En la pared del quiste puede observarse al microscopio la presencia de cartílago o músculo liso y, ocasionalmente, tejido fibroso. Las células de revestimiento son generalmente de tipo cuboideo o aplanado, pudiendo no presentar cilios.

Sintomatología. Suele ser proporcional a la intensidad del atrapamiento de aire en el interior del quiste o quistes. Con la presencia de un solo quiste, si crece rápidamente se presentará una clínica de dificultad respiratoria grave, que colocará en situación crítica al niño. Los quistes menores, con poco atrapamiento de aire y progresión lenta, suelen manifestarse con una clínica insidiosa. No es frecuente que un quiste se infecte durante el período neonatal, pero ocurre a menudo en otros períodos de la infancia. Los signos clínicos del RN con un gran quiste congénito son bastante similares a las manifestaciones clínicas del enfisema lobar congénito. Los ruidos respiratorios están disminuidos. Se aprecia timpanismo a la percusión. Los tonos cardíacos están apagados. El quiste pulmonar no se suele asociar a otras anomalías.

Diagnóstico. El prenatal se efectúa con la ecografía abdominal para control de la gestación. Con esta misma técnica se debe seguir su evolución, incluso en el período postnatal. La *imagen radiológica* del quiste pulmonar es una hiperclaridad de morfología ovalada o redonda, que provoca compresión de los lóbulos no afectados y desviación del corazón al hemitórax contrario. Puede objetivarse la presencia de una fina y delgada pared. La presencia de tabiques sugiere el tipo multilobar del quiste solitario. La existencia de un nivel hidroaéreo indica la infección del quiste. La TC perfecciona el diagnóstico (Fig. 16.3.4).

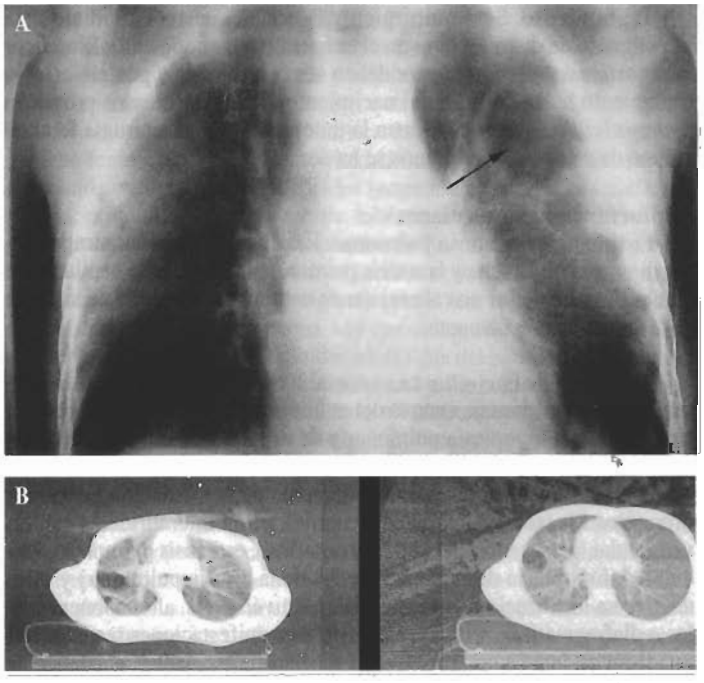


Figura 16.3.4. Quiste aéreo pulmonar. A) Tomografía convencional. B) En tomografía computarizada.

Tratamiento. Resección quirúrgica del lóbulo afectado, exceptuando los casos en que por control ecográfico postnatal se detecte la reducción o desaparición. Como procedimiento de emergencia puede ser útil el drenaje del quiste mientras se prepara la intervención.

Malformación adenomatoidea quística

Se considera como una variable de la enfermedad quística congénita, consecutiva a un trastorno del desarrollo embrionario, cuya alteración afecta a bronquiolos y espacios alveolares, adoptando el tejido pulmonar de la zona un aspecto quisticoadenomatoso. Sigue en frecuencia al enfisema lobar.

Anatomía patológica. Pueden distinguirse tres tipos: 1) dentro de la masa del tejido anómalo existen múltiples quistes a tensión de tamaño superior a los 2 cm de diámetro, tapizados por tejido cuboide o columnar, sin restos intercalados de tejido pulmonar normal; 2) quistes de diverso tamaño, pero más reducidos que los del tipo 1 y entre los cuales existen alvéolos normales, así como quistes todavía sin insuflar; 3) masa sólida bien limitada en relación al parénquima vecino y compuesto por malformación adenomatoidea quística o estructura bronquial revestida por epitelio. El crecimiento de la masa durante la vida intrauterina puede provocar hipoplasia del parénquima vecino, por lo que se han efectuado algunos intentos de exéresis quirúrgica de la masa adenomatoidea durante la vida fetal.

Manifestaciones clínicas. Se suelen iniciar en el momento del nacimiento, aunque pueden presentarse con posterioridad dentro del primer año de vida, y se conocen casos no manifestados clínicamente hasta la edad adulta con motivo de sobreinfecciones del proceso o descubiertos durante una revisión. Los *signos clínicos* iniciales corresponden a un distrés respiratorio progresivo que se intensifica a medida que va insuflándose la zona malformada. También puede ser detectada con la ecografía que controla la gestación.

Diagnóstico. La *exploración radiológica* descubre una zona distendida, a tensión e hiperclara, que puede persistir durante mucho tiempo o, por el contrario, presentar signos de insuflación con desviación del mediastino y colapso pulmonar periférico, semejante a la imagen del enfisema lobar congénito. La TC permite visualizar los quistes. El tipo 3 se manifiesta radiológicamente como una masa densa homogénea. No presenta una localización preferente, asentando igual en vértices que en bases. El diagnóstico diferencial se efectuará con enfisema lobar congénito, enfermedad quística congénita y hernia de Bochdalek.

Tratamiento. Será quirúrgico y la urgencia estará condicionada por el grado de distrés, como en el enfisema lobar congénito. Los *casos diagnosticados prenatalmente* deben ser controlados y postponerse su tratamiento hasta después del nacimiento. En algunos casos provocan *hydrops fetalis*, que condicionan la muerte del feto. La cirugía fetal en alguno de estos casos extremos se ha demostrado eficaz.

Malformaciones vasculares

Fístula arteriovenosa pulmonar. Existe una conexión intrapulmonar directa entre la vena y la arteria pulmonares sin un lecho capilar entre ambas. A pesar de ser una alteración de naturaleza congénita no siempre se diagnostica precozmente.

Síndrome de la cimitarra. Anomalía congénita compleja, a la alteración vascular (drenaje venoso del pulmón derecho a la vena cava inferior) se suman hipoplasia pulmonar y dextroposición cardíaca. Se describe como alteración aislada pulmonar o asociada a otras malformaciones pulmonares (secuestro pulmonar, alteración de la lobulación pulmonar, bronquios accesorios), cardíacas (comunicación interauricular e interventricular, persistencia del conducto arterioso, estenosis pulmonar), vasculares (hipoplasia de la rama derecha de la arteria pulmonar) y otras de diversa localización, como hernias, hemivértebras, alteraciones renales o diafragmáticas. *Clínica.* Consiste en manifestaciones respiratorias recidivantes, junto a las propias de la cardiopatía asociada y a la del grado de hipoplasia pulmonar. *Diagnóstico.* La radiografía de tórax en posición anteroposterior suele facilitarlo: sombra paralela al perfil derecho del corazón que semeja una espada turca o cimitarra, de donde proviene su nombre. En casos dudosos la TC permite visualizar anomalías bronquiales asociadas. La angio-resonancia es fundamental para descubrir otras alteraciones del retorno venoso, su grado y la posible asociación de anomalías cardiovasculares. *Tratamiento.* La intervención quirúrgica estará en relación con la clínica (infecciones pulmonares recidivantes) y las anomalías asociadas.

Linfangiectasia pulmonar congénita. Es debida a un desarrollo embrionario anómalo del sistema linfático del pulmón que, por causa desconocida, altera su evolución alrededor de la 16.ª semana de gestación, en tanto que el resto del parénquima pulmonar sigue su desarrollo normal. Otra teoría sitúa la lesión en los colectores linfáticos mediastínicos y del sistema venoso braquiocefálico. Suele presentarse en dos formas: a) microquística, con amplia diseminación de las lesiones y cavidades quísticas de tamaño no superior a 5 mm de diámetro, intercomunicadas entre sí por una red linfática subpleural dilatada; b) forma no quística, aunque existen numerosas cavidades linfáticas dilatadas a nivel del tejido conectivo, generalmente vacías (a veces contienen una sustancia acidófila, hematíes y linfocitos) y sin comunicación con vasos o bronquios. *Sintomatología.* Aparece en el momento del nacimiento o poco tiempo después: dificultad respiratoria con polipnea, cianosis progresiva y posibles crisis de apnea, que conducen al *exitus* en muchos casos durante los primeros días de vida. En la mitad de los pacientes se trata de una lesión aislada, pero puede asociarse a otras malformaciones (labio leporino, cardiopatía congénita) y linfangiectasias en otros órganos. La exploración del aparato respiratorio es anodina y la auscultación cardíaca, negativa, si no existe malformación asociada. *Diagnóstico.* Radiológicamente aparece una imagen reticulonodular bilateral, correspondiente a los linfáticos pulmonares dilatados y quísticos. Ocasionalmente predomina un patrón radiológico de enfisema pulmonar. Las infecciones respiratorias complican el cuadro de los pacientes, con difícil supervivencia pasado el período neonatal. *Tratamiento.* Se aplicarán medidas sintomáticas, igual que para paliar las complicaciones.

Bronquiectasias congénitas. Consultar el capítulo 16.16.

Malformaciones de la caja torácica

Cuando se estudian las malformaciones congénitas del aparato respiratorio se suele hacer referencia a los órganos respiratorios intratorácicos; sin embargo, es importante incluir las que afectan a las paredes del tórax por su repercusión sobre la mecánica ventilatoria. Pueden afectarse las diferentes estructuras de esta mal llamada jaula torácica: osteocartilaginosas, musculares, de la placa motora, del sistema nervioso o por mecanismos etiopatogénicos inciertos (Cuadro 16.3.2).

Enfermedades osteocartilaginosas. Las anomalías de huesos, cartílagos y músculos del tórax, deterioran la ventilación, por alteración mecánica y disminución del volumen de la caja torácica. Se reconocen de manera inmediata, siendo susceptibles de reparación quirúrgica en algunos casos. Pueden distinguirse los cuadros siguientes, casi todos ellos de extrema gravedad: distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune) (Fig. 16.3.5A), síndrome de Ellis-Van Creveld, enanismo tanatofórico, acondrogénesis, acondroplasia homocigótica, forma grave de osteogénesis imperfecta, hipofosfatasia grave, displasia espondilotorácica y el llamado síndrome de las fisuras costales (micrognatia, malformación de los cartílagos traqueales y piel redundante). Presentan dificultad respiratoria leve el enanismo metatrópico, osteopetrosis, picnodisóstosis, trisomía 18, síndrome de Hallerman-Streiff, esternón bífido y anomalías costales aisladas. *Manifestación clínica.* Es variable e inespecífica. En el momento del nacimiento aparece una dificultad respiratoria de curso progresivo. Morfológicamente, la caja torácica es estrecha, con escasa movilidad, marcado tiraje y respiración exclusivamente abdominal (diafragmática). Las formas moderadas presentan menos datos, evidenciándose únicamente con un cuadro de taquipnea persistente. Las infecciones del tracto respiratorio son una amenaza constante para la vida de estos pequeños. La muerte sobreviene incluso ante mínimas infecciones del tracto respiratorio superior, abocando a una muerte por asfixia, debido a la obligada respiración nasal del RN, recordando que las anomalías de crecimiento de la caja torácica *in utero* con-

Cuadro 16.3.2. Anomalías congénitas de la caja torácica con repercusión respiratoria (F. Rodríguez-López)

Enfermedades osteocartilaginosas
- Displasias torácicas
  - Evidentes en el RN
    - Acondrogénesis. Displasia tanatófora
    - Displasia disegmentaria. Acondroplasia homocigota
    - Osteocondrodisplasia punctata recesiva
  - Displasia torácica con polidactilia
    - Síndromes de costillas cortas (Saldino y otros)
    - Displasia condroectodérmica (Ellis-Van Creveld)
    - Displasia torácica asfixiante (Jeune)
  - Displasia torácica progresiva con extremidades cortas
    - Displasia. diastrófica. Displasia paraestremática
    - Displasia metafisaria tipo Jansen
    - Displasia espondiloepifisaria tipo Spranger-Wiedemann
  - Displasia torácica inicialmente poco evidente
    - Displasia metatrópica. Displasia mesomélica (tipo Robinow)
    - Condrodisplasia punctata dominante, etc.
- Disostosis
  - Defectos óseos vertebrales, costales, esternales
  - Defectos espondilocostales. Síndrome oculovertebral
  - Síndrome cerebrocostomandibular
- Distrofias óseas torácicas
  - Cromosomopatías
    - Síndromes de Down, Edwards, Turner, etc.
  - Metabolopatías
    - Hipofosfatasia. Raquitismo congénito
    - Mucopolisacaridosis. Homocistinuria

Miopatías
- Ausencia congénita de músculos
  - Simple. Síndrome de Poland. Síndrome de la tríada (*prune belly*)
  - Hipoplasia muscular generalizada
- Distrofias musculares
  - Congénita. Tipo Duchenne
  - Tipo Landouzy-Déjerine
- Miotonías
  - Distrofia miotónica de Steinert
  - Miotonía condrodistrófica (Schwartz-Jampel)
- Miopatías congénitas estructurales
  - Nemalínica. Miopatía del núcleo central
  - Miotubular. Mitocondrial, etc.
- Miopatías metabólicas
  - Glucogenosis. Déficit de carnitina

Enfermedades del conectivo
- Congénitas
  - Síndrome de Marfan y de Ehlers-Danlos
  - Osteogénesis imperfecta. Fibrogénesis imperfecta

Enfermedades de la placa motora
- Miastenias congénitas
  - Neonatal transitoria. Congénita persistente
  - Familiar infantil. Déficit de acetil-colinesterasa

Enfermedades neurológicas
- Atrofia muscular espinal
  - Forma grave de Werdnig-Hoffmann y variantes
- Otras
  - Síndrome de Prader-Willi
  - Mielopatía transversa connatal
  - Síndrome de hiperpirexia y miopatía

llevan una hipoplasia pulmonar bilateral por disminución del número de conductos alveolares y alvéolos. La radiología confirma el diagnóstico. Para otros datos, véase el capítulo 24.3.

Fallo de fusión esternal. Es debido a la falta más o menos extensa de la fusión de los dos esbozos esternales primitivos. Se asocia a otras malformaciones, como hernia pericárdica, hernia o eventración diafragmática, defectos de la pared abdominal, anomalías de los vasos aórticos, coartación de aorta, comunicación interventricular, dextrocardia y displasia de pabellones auriculares. La separación completa de las bandas esternales permite la protrusión de las estructuras cardiovasculares

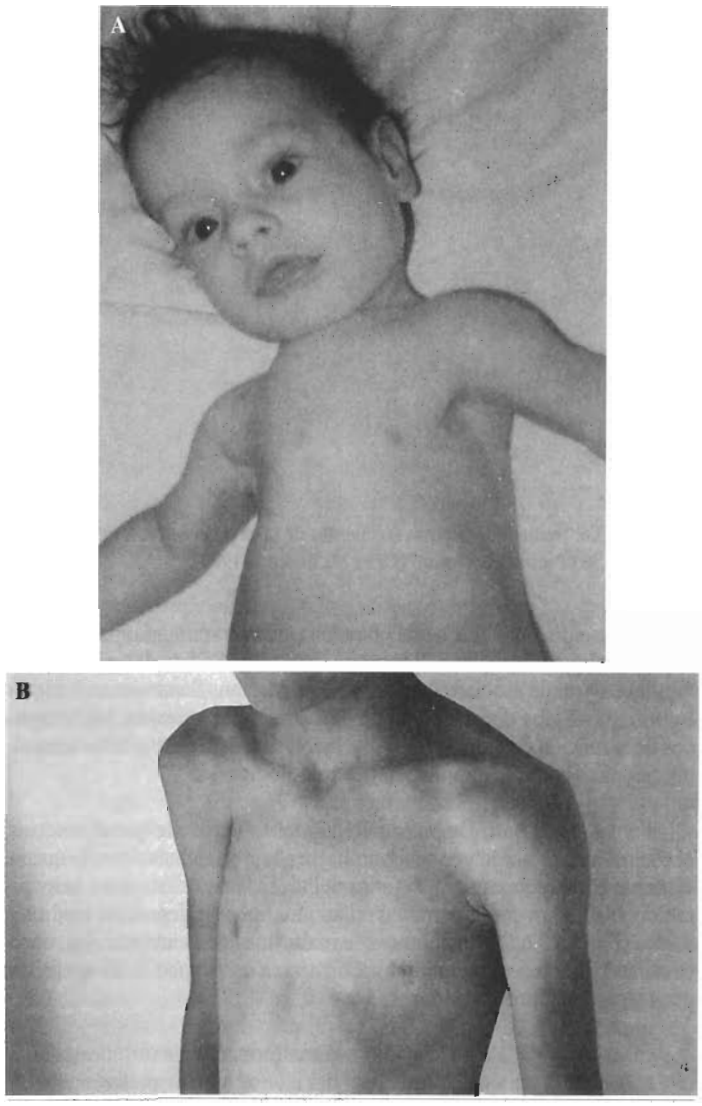


Figura 16.3.5. Deformidad torácica en los síndromes pediátricos. A) Síndrome de Jeune. B) Síndrome de Poland.

subyacentes, recibiendo el nombre de *ectopia cordis*, generalmente asociada a malformaciones del corazón. Los defectos o hendiduras parciales superiores son más frecuentes, y en ambos se palpan fácilmente las pulsaciones de los grandes vasos. Se aconseja la reparación quirúrgica precoz para proteger las estructuras vasculares de los posibles traumatismos. La radiología es muy evidente; los extremos internos de las clavículas están muy separados, faltando la sombra normal del manubrio esternal, con un ensanchamiento del mediastino anterior. Los defectos de fusión inferiores suelen asociarse a otras malformaciones, tales como anomalías de la pared abdominal, diafragma y corazón.

Pectus excavatum. En esta frecuente malformación el esternón se hunde hacia la columna vertebral, quedando el manubrio esternal en su posición correcta. La deformación se inicia en el punto de unión de éste con el cuerpo del esternón. La depresión máxima se localiza a nivel de la unión xifoidea, pudiendo el apéndice xifoides adoptar posiciones diferentes y estando también muy deformados los cartílagos costales superiores. Puede ser evidente en el RN, o iniciarse cuando el niño tiene ya varios meses de edad. *Sintomatología.* Estos pequeños adoptan una postura cifótica asociada o no a un marcado descenso de los hombros en los casos graves y pueden presentar cierto retraso de crecimiento. El abdomen parece voluminoso en los casos en que existe retracción del apéndice xifoides. Durante la inspiración el ángulo manubrioesternal se exagera. Radiológicamente se presenta un ensanchamiento de la caja torácica en su diámetro transverso y una disminución en el anteroposterior (Fig. 16.3.6B). Muchos casos únicamente plantean un problema de tipo esté-

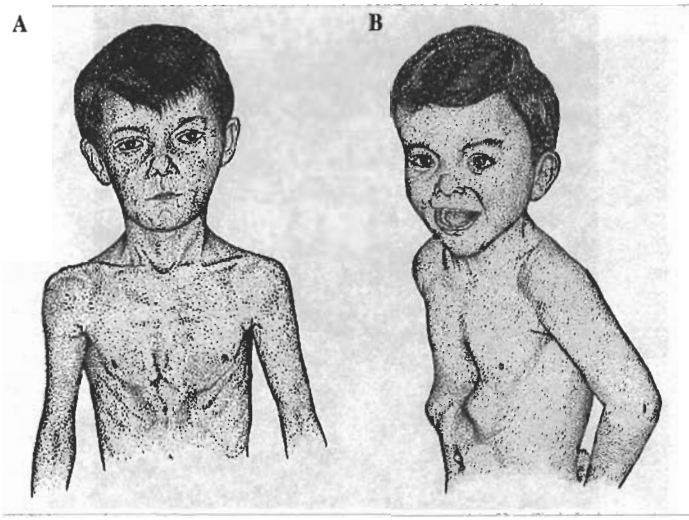


Figura 16.3.6. Deformidades más frecuentes de la caja torácica. A) Pectus carinatum. B) Pectus excavatum (Cruz M, Bosch J, 1998).

tico, con escasa repercusión en la función cardiorrespiratoria, pero a veces hay infecciones de repetición y bronquiectasias. Se han descrito formas familiares y suele asociarse al síndrome de Marfan. *Tratamiento.* La indicación quirúrgica dependerá de la deformidad progresiva, los trastornos de la función cardiorrespiratoria y la rotación de las estructuras mediastínicas, sin olvidar las implicaciones psicológicas.

Tórax en pichón. De presentación menos frecuente que el anterior, el esternón es prominente y oblicuo hacia abajo y adelante, con lo que se aumenta el diámetro anteroposterior del tórax, exagerándose en la inspiración profunda y presentando al mismo tiempo una depresión medioxifoidea (Fig. 16.3.6A). En ausencia de malformaciones internas, las repercusiones pulmonares son mínimas. *Corrección quirúrgica.* Sólo se efectúa por razones estéticas.

Cifoescoliosis. La presentación de malformaciones vertebrales alertará acerca de la presencia de alteraciones a otros niveles, preferentemente a nivel pulmonar (agenesia pulmonar) y de esófago (atresia de esófago, megaesófago). La coexistencia de hemivértebras, asociadas o no a la agenesia costal, ocasionará el desarrollo de una cifoescoliosis secundaria. Otros procesos que pueden ser causa de la misma son el síndrome de Marfan, amiotonía congénita, síndrome de Klippel-Feil, etc. Sea cualquiera su origen (véase el capítulo de Ortopedia pediátrica), si la cifoescoliosis es de cierta intensidad, favorece las infecciones broncopulmonares, repercutiendo en la función respiratoria hasta producir un cor pulmonale.

Otras malformaciones de la pared torácica. La *displasia espondilocostal* (malformaciones múltiples de costillas y columna vertebral) puede ser lo suficientemente grave como para ocasionar la muerte por alteración cardiorrespiratoria en los primeros años de vida. En el *síndrome de Pierre Robin* pueden presentarse defectos de osificación de las costillas, con seria repercusión respiratoria, aparte de la intensa retracción subcostal por la obstrucción respiratoria alta. En el *síndrome de Poland* (ausencia del pectoral mayor y sindactilia), se asocian anomalías costales (Fig. 16.3.5B). La *agenesia costal* afecta primordialmente a las costillas I, XI, y XII, lo que a veces puede provocar la aparición de una hernia de pulmón. Se asocia a veces con hemivértebras y cifoescoliosis. La eventual dificultad respiratoria mejora con el crecimiento. Sólo en muy pocos casos se plantea la posibilidad de reparación quirúrgica mediante injerto, pero puede tratarse de una urgencia quirúrgica en el RN.

Otros procesos con repercusión respiratoria. Diversos síndromes respiratorios están originados por *patología malformativa de otros órganos*, tales son los casos de la fisura palatina y el síndrome de Pierre Robin (véase capítulo 15.5 de Enfermedades de la boca). La *patología del diafragma* se estudia junto con las malformaciones del tubo digestivo (véase cap. 15.4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Calvert JK, Boyd PA, Chamberlain PC et al. Outcome of antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: 10 years experience 1991-2001. *Arch Dis Chld* 2006; F26-F28.
- Cobos N, Pérez Yarza EG. Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon, 2003.
- Cruz M, Bosch J. Atlas de Síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs, 1998.
- Duan M, Wang, L, Cao Y et al. Results of surgical treatment of congenital cystic lung disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 61-4.
- Gil JM, Asensio O, Bosque M et al. Malformación adenomatoidea quística de debut tardío. *An Esp Pediatr* 1999; 123: 71.
- Gras JR, Paredes JR. Malformaciones congénitas más frecuentes de la vía aérea superior. *Pediatr Integral* 2005; IX (3): 181-90.
- Lorimier AA. Respiratory problems related to the airway and lung. En: O'Neil JA, Rowe M, Grosfeld JL et al. Pediatric surgery. 5ª ed. San Luis: Mosby, 1998. p. 873-98.
- Morales L. Diagnóstico prenatal y cirugía fetal. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 506-7.
- Picone O, Benachi A, Mandelbrot L et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 2047-50.
- Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations-antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 45-52.
- Tardío E, Morales L. Malformaciones broncopulmonares. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1187 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Tardío E, Morales L. Malformaciones broncopulmonares. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 565.

16.4 Patología otorrinolaringológica. Otitis

P. Clarós, M. Cruz-Hernández

La otorrinolaringología pediátrica no parece ser para la mayoría una especialidad en el sentido histórico, sino más bien un conjunto de saberes específicos en el que coinciden el otorrinolaringólogo y el pediatra, cada uno con sus técnicas y conocimientos concretos, con el objeto de mejorar el estudio, diagnóstico y tratamiento de aquellos procesos que tienen en la edad pediátrica peculiaridades evidentes. La Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial, siendo conscientes de esta evolución, ha creado una sección de Otorrinolaringología Pediátrica, con entidad propia y para el avance y desarrollo de esta superespecialización. Este capítulo ofrece los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos, de los procesos patológicos del área otorrinolaringológica, destacando únicamente los de mayor interés pediátrico. Estas afecciones, unidas a los trastornos digestivos agudos, son las más frecuentes en el niño, en especial en la primera infancia. De ahí que no deban faltar en un libro de pediatría, sin entrar en los aspectos más especializados de su patología. En capítulos aparte se expone lo concerniente a sinusitis, apnea obstructiva del sueño y patología de la laringe.

RECUERDO FISIOLÓGICO

El *anillo de Waldeyer* está integrado por varias formaciones linfáticas situadas en la nasofaringe y orofaringe (Fig. 16.4.1), con una topografía

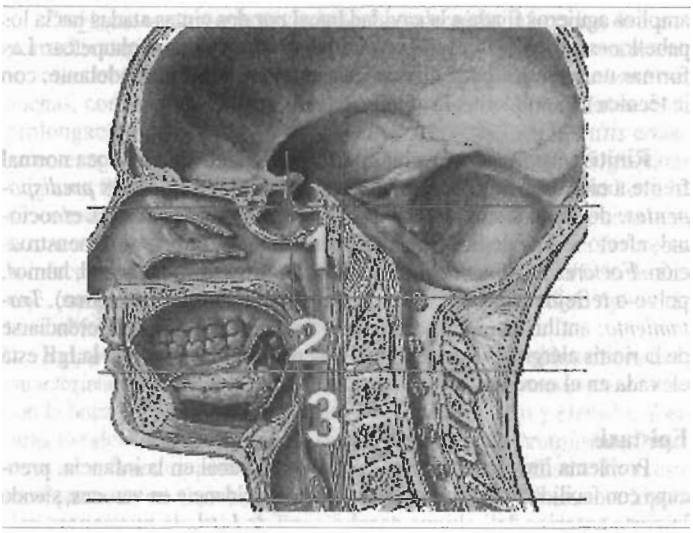


Figura 16.4.1. Topografía de la faringe. 1) Nasofaringe. 2) Orofaringe. 3) Hipofaringe.

bien definida: la amígdala faríngea (amígdala de Luschka o vegetaciones adenoideas), amígdalas tubáricas, amígdalas palatinas y amígdala lingual y, además, una serie de folículos linfoides situados en la submucosa faríngea de forma irregular. Forman parte, con el apéndice y los folículos enterales de Peyer, del sistema linfocitario de las mucosas (MALT). Los más genuinos representantes de todo el anillo son, sin duda, las amígdalas palatinas y la faríngea o adenoides, formaciones que juegan un importante papel en la patología de la edad infantil. La observación clínica habitual de la hipertrofia de estas formaciones cuando hay una infección local y el aumento de las afecciones respiratorias bajas tras la amigdalectomía inducen a pensar en la *función inmunológica*. Por otra parte, se conoce el papel primordial de los linfocitos y todas las formaciones linfoides del organismo en la defensa específica antiinfecciosa. Siendo las amígdalas y vegetaciones adenoideas unas formaciones linfáticas, pronto fueron incluidas entre los *órganos inmunocompetentes*. Su situación anatómica y su agrupación dan la impresión de que forman parte de un conjunto funcional más especializado, distinto del resto de otras formaciones linfoides, posiblemente la producción a este nivel de IgA secretoria, principal factor en la primera defensa de las mucosas, sin olvidar la función mucociliar, la filtración y los mecanismos reflejos (espasmo, tos, estornudo).

Amígdalas y adenoides se encuentran hipertrofiadas, en grado muy variable de unos niños a otros y en distintas épocas, para alcanzar su máximo tamaño entre los 4 y 10 años, sobre todo hacia los 6 años, aunque en los lactantes producen mayores repercusiones en la dinámica de la respiración y del moco, en parte por la falta de aprendizaje para la respiración bucal. Esta situación fisiológica y la frecuente infección de estos órganos es causa diaria de preocupación de médicos y familiares, que pueden catalogar como bronquitis los ruidos respiratorios de movilización de moco y sobrevalorar también estas hipertrofias, que son propias de la edad y de su función. Contrapunto de esto es la *ausencia o pequeñez de ambas formaciones en los niños afectos de inmunodeficiencias* que, ante los estímulos antigénicos bacterianos, no responden con el aumento de tamaño de sus amígdalas. Los efectos derivados de la situación anatómica, unos mecánicos y otros infecciosos por contigüidad y, en consecuencia, los criterios terapéuticos, son distintos en ambas formaciones (amígdalas y adenoides), por lo que se suelen estudiar por separado, aunque en la práctica son muy frecuentes las afecciones globales de las vías respiratorias altas, que responden como un todo a muchas agresiones y dan iguales repercusiones locales y generales.

PATOLOGÍA FARÍNGEA

Faringitis

En nuestro medio es un diagnóstico infravalorado. Por una parte, un grupo importante de inflamaciones de la garganta va acompañada de rinitis, o laringitis, englobándose en consecuencia dentro de las *rinofaringitis* o *faringolaringitis*, generalmente de etiología viral. Por otro lado, los restantes casos van unidos a la *tonsilitis* o *amigdalitis*, diagnóstico que se prodiga más, aun a riesgo de olvidar que toda la estructura faríngea esté inflamada por bacterias, virus o bien, más rara vez, por hongos. Los agentes causales son, por tanto, los mismos citados a propósito de las amigdalitis, desde los más conocidos, como el *Streptococcus* beta hemolítico, hasta los más recientes, como *Legionella pneumophila* o *Corynebacterium haemolyticum*. El pediatra utiliza más el término de *faringitis* para los niños y adolescentes, en los que las amígdalas han sido extirpadas o bien están atrofiadas, con pérdida de su protagonismo en el cuadro clínico y a veces modificándolo para dificultar el diagnóstico. Así ocurre, por ejemplo, en la mononucleosis de los pacientes sin amígdalas. Interesa ante todo advertir que la *faringitis aguda*, con el síntoma dolor de garganta como más llamativo, tiene las mismas implicaciones pronósticas y terapéuticas que las amigdalitis. Puede ser, igualmente, puerta de entrada de otros procesos, como la fiebre reumática.

En los adolescentes no hay que olvidar la faringitis por tabaco, marihuana y gonococo (*fellatio*).

Tratamiento. Aparte de las medidas sintomáticas, se basará en penicilina y otros betalactámicos. La resistencia a estos fármacos puede ser debida a infección por *Bacteroides fragilis* y *B. melaninogenicus*. En caso de fracaso de los penicilínicos se recurrirá a las cefalosporinas. Para niños con alergia a la penicilina es preciso recurrir a los macrólidos, si bien el riesgo de resistencia es creciente.

Resfriado común o rinofaringitis aguda

En el niño produce una alteración respiratoria alta más generalizada que en el adulto, con afectación en ocasiones de senos paranasales y oído medio, aparte de la nasofaringe, casi siempre acompañada de fiebre. En general es debida a virus, aunque pueden aislarse bacterias (*Pneumococcus, Streptococcus, H. influenzae, Staphylococcus*), como sobreinfección que complica el cuadro inicial. Factores como el frío, la humedad y mojaduras, actúan como predisponentes, por sus efectos vasomotores y reducción de la temperatura de la mucosa nasal por vasoconstricción, a la que sigue una fase de vasodilatación, y en ocasiones irritación nasal con aumento de la secreción. La *incidencia anual* oscila entre 3 y 6 episodios, con muy diferente expresividad según los niños, pudiendo triplicarse en el 2º-3er años de vida o en el primero de guardería. En los meses de otoño y primavera la incidencia es mayor. Estos datos son de interés para establecer los "límites de la normalidad" antes de iniciar una investigación etiológica profunda de un síndrome de "infecciones respiratorias recidivantes".

Sintomatología. Comprende estornudos, fiebre, secreción nasal, irritabilidad y obstrucción nasal. En los primeros días puede existir congestión timpánica y, en ocasiones, acompañarse de otitis media serosa o purulenta. Algunos *lactantes* pueden presentar también vómitos y diarrea. La fase febril de la enfermedad dura de pocas horas hasta 3 días, pudiendo ésta ser de intensidad variable, según las características constitucionales del niño. En *niños mayores* los síntomas predominantes son sequedad e irritación nasal y, a veces, faringitis, seguida a las pocas horas de estornudos, escalofríos, algias musculares, abundante mucosidad nasal inicialmente líquida y posteriormente más espesa y, en ocasiones, tos. También se puede acompañar de fiebre, cefaleas y malestar general.

Diagnóstico diferencial. Debe efectuarse con adenoiditis, rinitis alérgica (sin fiebre, abundantes estornudos, secreción líquida, picor de ojos y nariz) y manifestación inicial de enfermedades generales, sobre todo virosis (sarampión y otras) o bien comienzo de procesos respiratorios bajos, como bronquitis o neumonía.

Tratamiento. Aunque no se debe abusar de ellas, las gotas nasales con *epinefrina* en solución fisiológica son el método más enérgico, instiladas antes de las comidas o para dormir. En los lactantes los simples lavados con *suero fisiológico* son efectivos, complementados con aspiración prudente de mucosidades. Se ha demostrado que las vaporizaciones de suero salino tamponado mejoran el aclaramiento mucociliar. Nuevo fármaco para la infección por el virus influenzae es zanamivir para administración en aerosol (véase cap. 6.11). La *antibioticoterapia* quedará reservada para una eventual sobreinfección, que puede sospecharse ante: rinorrea purulenta con fiebre elevada de más de 3 días, fiebre con

Figura 16.4.2. Algunas causas de obstrucción nasal. A) Ausencia congénita del tabique nasal. B) Hipertrofia adenoidea en el lactante. C) Poliposis nasal.

aparición tardía, pasadas 48 horas del comienzo de la rinofaringitis, o bien persistente transcurridas 72 horas, entre otros datos.

Otros procesos con obstrucción nasal

Hay que tener presentes otras causas de obstrucción nasal (Fig. 16.4.2), congénitas o adquiridas, descartadas algunas más raras (quiste del conducto nasolagrimal, hipoplasia de alas de nariz, moldeamiento por presión externa), con o sin rinorrea:

Hematoma del cartílago nasal. Debido en general a traumatismo (involuntario o sospechado en casos de maltrato), produce obstrucción nasal progresiva asociada a rinorrea mucosa. La exploración demuestra una masa blanda rojo-azulada en la proximidad de las ventanas nasales. De no drenarlo en pocos días destruye el cartílago septal por isquemia o por infección con absceso. A veces se produce incluso la destrucción necrótica de la columela, que llevará a graves secuelas esteticofuncionales.

Desviación del tabique nasal. Las contusiones sobre la nariz (en el parto o posteriores) pueden luxar el tabique nasal desde los surcos de la cresta nasal y vómer hacia la cavidad nasal, lo que determina una obstrucción mecánica parcial o completa. La nariz muestra una asimetría de sus ventanas en los casos más intensos, el desplazamiento del tabique hacia una de las fosas nasales y engrosamiento de su parte inferior, secundariamente el cornete inferior contralateral se hipertrofia al quedar una mayor vía aérea. Esta desviación obstruye en muchas ocasiones el *ostium* de drenaje de los senos paranasales y puede producir sinusitis secundarias. Cuando la desviación es muy marcada y produce una evidente insuficiencia respiratoria nasal, el niño se transforma en un respirador bucal.

Pólipos nasales. Mucho menos frecuentes que en los adultos, la rinitis alérgica, la fibrosis quística y las sinusitis, son los factores etiológicos más frecuentes. Una historia de obstrucción nasal progresiva sugiere la existencia de pólipo, que será confirmado por rinoscopia.

Cuerpos extraños. Originan obstrucción, generalmente unilateral, con aumento de la secreción nasal, al principio mucosa y, más adelante, purulenta y a menudo fétida. Cuando el cuerpo extraño es vegetal, en contacto con la humedad nasal se hincha, aumentando las molestias y las dificultades para la extracción. Una de las formas típicas del niño es el *pólipo antrocoanal*, que obstruye totalmente una de las fosas nasales. Originado en el seno maxilar, crece enormemente para aflorar por la fosa nasal, deslizarse por la coana e incluso hacer su aparición en la cavidad oral.

Atresia de coanas. Es la causa de obstrucción nasal más precoz y grave; la falta de desarrollo es bilateral en el 80% de los casos y con participación ósea en el 90%. La forma bilateral produce en el RN cianosis, tiraje intenso, aleteo nasal, con mejoría momentánea al llorar (ya que en ese momento respira por la boca) y rinorrea mucosoviscosa bilateral, siendo la alimentación oral imposible, al quedar ocluida la única vía aérea. *Diagnóstico:* se hace intentando pasar infructuosamente un pequeño catéter hacia la faringe desde la nariz o mediante una radiografía lateral de cráneo, con contraste nasal. *Tratamiento:* es quirúrgico y urgente en la forma bilateral. Como paliativo y provisional se puede utilizar la tetina de McGovern, es decir, una tetina de biberón con dos amplios agujeros fijada a la cavidad bucal por dos cintas atadas hacia los pabellones auriculares: el RN respira por estos orificios al chupetear. Las formas unilaterales pueden esperar a ser corregidas más adelante, con la técnica más moderna, la aplicación de láser CO_2.

Rinitis vasomotora. Es la hiperreactividad de una mucosa normal frente a ciertos estímulos, sin causa alérgica clara. *Factores predisponentes:* desde la distonía constitucional vagotónica, al estrés emocional, efecto rebote de fármacos vasoconstrictores, pubertad o menstruación. *Factores precipitantes:* cambios de temperatura o humedad, humos, polvo o reflejos (andar descalzo por el suelo frío, ejercicio físico). *Tratamiento:* antihistamínicos o bromuro de ipratropio. Debe diferenciarse de la rinitis alérgica, de origen y tratamiento diferentes, donde la IgE está elevada en el moco nasal.

Epistaxis

Problema muy frecuente y generalmente banal en la infancia, preocupa con facilidad a los padres. Tiene mayor incidencia en varones, siendo la parte anterior del tabique nasal o *zona de Little* la que sangra más frecuentemente al estar constituida por pequeños vasos anastomóticos, escasamente protegidos por la mucosa y muy expuestos a la desecación y agresiones externas. *Predisponen:* hurgarse en la nariz (primera causa en pediatría), los cuerpos extraños, el traumatismo externo, las desviaciones del tabique nasal, las infecciones locales agudas y crónicas y la alergia, al igual que enfermedades sistémicas, la temperatura elevada y todos los procesos acompañados de congestión de vías respiratorias altas. Algunos factores ambientales, como la sequedad o el calentamiento del aire inspirado, contribuyen a la aparición de epistaxis. *Etiologías menos frecuentes:* anomalías vasculares (telangiectasias y varicosidades), la hipertensión arterial, la congestión venosa (cardiopatías), enfermedad de Rendu-Osler, los tumores rinofaríngeos muy vascularizados (angiofibroma) y, sobre todo, cualquier enfermedad de la coagulación (trombocitopenias, etc.). En muchos niños el proceso no puede atribuirse exactamente a un determinado factor; a menudo se trata de una historia de hemorragias, generalmente nocturnas, cuya exploración cuidadosa demuestra una zona hemorrágica punteada en la parte anterior del tabique nasal.

Tratamiento. Cauterización o taponamiento (anterior en los casos banales, y posterior en los más graves o rebeldes). También se suelen utilizar preparados tópicos con la clásica antipirina, adrenalina al 1:1.000, agua oxigenada, trombina y celulosa oxidada. En las formas habituales benignas prácticamente no es necesario nada, aparte de la momentánea compresión. Siempre que se aprecie una causa evidente, será debidamente tratada o prevenida (infección, alergia, tumor, traumatismo, hemopatía). Si el sangrado es intenso y recidivante, debe remitirse al especialista para un examen endoscópico.

Hipertrofia de la amígdala faríngea

Las vegetaciones adenoides o simplemente vegetaciones, por aumento o hipertrofia, a veces originan procesos patológicos importantes, secundarios a los efectos mecánicos que ocasiona su gran volumen sobre las formaciones vecinas. Si el aumento de tamaño de adenoides se debe a infección, las consecuencias serán mayores, ya que a los efectos de la obstrucción se añadirá la propagación del proceso infeccioso a las formaciones vecinas (nariz, senos maxilares, amígdalas, oído, árbol bronquial). Hipertrofia e infección tienen, simultáneamente, un papel preponderante en la patología de este órgano, que producen:

Dificultad para la ventilación nasal. Es la más destacada consecuencia de las vegetaciones. Cuando sucede de forma prolongada y precoz (lactante pequeño) se derivan trastornos importantes: respiración bucal, que dificulta la alimentación del lactante. El niño está inquieto y vomita frecuentemente (sólo moco, o éste más el alimento ingerido). Se dificulta también el sueño, el lactante llora a menudo y se crea un ambiente familiar de extrema preocupación, que aún afecta más al niño, que se desnutre. El paciente trata de mejorar la respiración nasal mediante la hiperextensión de la cabeza, produciéndose una cierta rigidez de cuello, que en ocasiones puede confundirse con un proceso meníngeo. La hiperextensión es, asimismo, una posición antiálgica, para combatir el dolor a nivel de los ganglios linfáticos cervicales posteriores, cuando están hipertrofiados e inflamados.

Patología respiratoria secundaria. Las adenoides infectadas, de forma primaria o secundaria, producen *rinitis persistente*. Muy frecuentemente se infectan también las trompas de Eustaquio, que en el lactante son anchas, cortas, horizontales y permanecen abiertas, lo cual favorece la prolongación de la infección hasta el oído medio, con la *otitis* consiguiente, agravando el cuadro clínico al aumentar la sintomatología, tanto subjetiva (llanto, intranquilidad), como la objetiva (fiebre, vómitos). La dificultad de respiración a través de las fosas nasales, la inflamación de la mucosa nasal y la retención de moco cargado de gérmenes favorecen la infección de los senos maxilares y la obstrucción de su orificio de drenaje, complicándose así la adenoiditis con *sinusitis* de distinto tipo según la edad (etmoiditis en lactantes, maxilar en párvulos).

Respiración bucal. Origina a la larga una serie de alteraciones muy características: la facies adenoidea se caracteriza por permanecer el niño con la boca entreabierta, el labio superior grueso, corto y elevado, aberturas nasales dirigidas hacia adelante, pómulos poco prominentes, incisivos superiores en protrusión, paladar ojival y nariz afilada. Todo esto da al paciente un aspecto "bobalicón" que, unido a la frecuente hipoacusia, que dificulta la atención escolar, hace que incluso pueda catalogársele erróneamente de débil mental. También se han descrito frecuentes cuadros de *apnea del sueño* (véase cap. 16.6) y, más raramente, *cor pulmonale* por insuficiencia respiratoria crónica (durante el sueño), con hipoxemia, hipercapnia, acidosis y, finalmente, hipertensión pulmonar, complicación común con otros obstáculos en vías respiratorias altas, como la macroglosia y la glosoptosis.

Otros síntomas. Un aspecto muy preocupante para los familiares es el ya mencionado ruido transmitido, que se aprecia en el tórax (generalmente descrito como "flemas", secreciones o bien "olla hirviendo"), debido al estancamiento de mucosidades de origen adenoideo a lo largo de las vías respiratorias superiores. Al ser desplazadas en los movimientos respiratorios se asemejan, según los padres, a una "bronquitis". Para el experimentado en la auscultación pediátrica debe ser fácil distinguir estos ruidos transmitidos de los estertores patológicos, propios de la patología broncopulmonar. No obstante, *laringitis y traqueobronquitis* son acompañantes posibles, así como a nivel del aparato digestivo, *gastritis y enteritis*, con todas sus consecuencias, y producidas, bien por un mecanismo a distancia (enteritis secundaria por infección parenteral), bien directo (gastritis por mucofagia o infecciosa). Otras veces la sintomatología de la adenoiditis no es tan exuberante, sino que solamente se manifiesta por cierta obstrucción o dificultad de respiración nasal, rinolalia, tos seca, sobre todo nocturna, y febrícula.

Diagnóstico. Se impone el examen del cavum, empezando con la visión directa de las fauces, que aprecia con frecuencia la secreción mucosa o mucopurulenta, que cae por detrás de la úvula. Es posible recurrir a la visualización por endoscopia y con espéculo, difícil de conseguir en el niño, o a la palpación digital de las adenoides, por la técnica habitual. Estos dos métodos son traumáticos, más psicológica que físicamente, y tienden a ser sustituidos por la *exploración radiográfica del cavum*, que visualiza bien las adenoides, cuando la técnica es correcta.

Amigdalitis e hipertrofia de amígdalas

El tamaño de las amígdalas palatinas es muy variable de unos niños a otros: no existen unas normas por las que se valore objetivamente su tamaño normal, sino que es el criterio personal y empírico el que vale para establecer la existencia o ausencia de unas amígdalas grandes o hipertróficas. El tamaño es independiente de su estado patológico, ya que amígdalas muy grandes pueden no haber padecido ninguna infección, mientras que con frecuencia sufren infecciones recidivantes algunas que en los intervalos tienen un tamaño pequeño. En la amigdalitis crónica o amígdala con infecciones repetidas el tamaño es grande, pero en ocasiones no excesivo, y además se aprecian *signos de infección*: superficie irregular, criptas, puntos o filamentos blanquecinos (pus o secreción acumulada en criptas profundas), enrojecimiento de los pilares, inflamación de la úvula y adenopatías satélites (ángulo-maxilares, submaxilares o de la cadena lateral del cuello). La infección latente y las eventuales agudizaciones suelen tener como agente productor gérmenes diversos, inespecíficos, habituales de la flora faríngea, que por algún motivo aumentan su virulencia, o procedentes de algún contagio. A menudo serán virus diversos o los agentes de enfermedades como sarampión, parotiditis, rubéola, varicela o escarlatina.

Las *amigdalitis agudas* bacterianas (entre el 15-20% de la etiología total, excepto en epidemias), especialmente las debidas al estreptococo beta-hemolítico, del grupo A, intervienen como puerta de entrada de cuadros a distancia de la mayor importancia como son el reumatismo cardioarticular, el reumatismo focal y las nefritis por mecanismo inmunoalérgico, aunque en los últimos años el uso y abuso de derivados penicilínicos en las afecciones de vías respiratorias altas han contribuido ciertamente a reducir de forma drástica la incidencia de estos procesos. Un agente causal posiblemente frecuente es el *Mycoplasma pneumoniae*. En cambio, gérmenes aislados con frecuencia en frotis faríngeos, como neumococo, *Haemophilus* y estafilococo, se cree que son superinfecciones de faringoamigdalitis de origen viral. También hay *infecciones específicas* de las amígdalas cuyo diagnóstico depende, tanto del aspecto clínico local, como de los síntomas generales o la analítica. Ejemplos típicos son la angina diftérica, la mononucleósica y la propia de la enfermedad de Kawasaki. Hoy día el diagnóstico etiológico se ha simplificado, al existir pruebas fiables, rápidas y sencillas, que pueden practicarse en la propia consulta y que detectan estreptococo A, virus respiratorio sincitial y *Mycoplasma*.

Diagnóstico etiológico de las amigdalitis. Conviene recordar los signos locales o generales que caracterizan a las amigdalitis de diversa etiología.

Anginas bacterianas comunes. Representan la fase aguda de las amigdalitis crónicas o latentes, o bien se presentan como amigdalitis esporádicas. Los microorganismos responsables están presididos por el estreptococo hemolítico y un grupo numeroso de papel más dudoso o secundario a infección viral: *Klebsiella pneumoniae, Brahnamella (Moraxella) catarrhalis, Haemophilus influenzae*, neumococo, estafilococo y *Mycoplasma pneumoniae*. La fiebre elevada es signo general común. Los vómitos son frecuentes. El aspecto de las amígdalas varía desde el enrojecimiento y tumoración bilateral (angina catarral) a la angina folicular, críptica o lacunar, caracterizadas por existir, junto al enrojecimiento, una serie de puntos, de diferente extensión, blancos o blanco-amarillentos, hasta la angina pultácea, donde se convierten en placas blanquecinas, cremosas, no adherentes, que se desprenden fácilmente sin sangrar y que nunca sobrepasan la amígdala. La asociación con rinitis, tos y conjuntivitis, es más propia de las faringoamigdalitis víricas. El cultivo es el método cierto para confirmar el diagnóstico, la epidemiología ayuda a veces, la clínica no siempre es suficiente y el valor diagnóstico del hemograma, dudoso. El *cultivo rápido en consulta* es una buena solución (véase cap. 7.1).

Amigdalitis virales. Causadas por diversos virus, sobre todo los gripales, son a menudo de tipo catarral, acompañándose el enrojecimiento de moco faríngeo y discreta adenopatía satélite. Conviene distinguir la *herpangina* debida al virus *Coxsackie*, tipo A: sobre unas amígdalas enrojecidas y no muy hipertróficas aparecen, así como en la mucosa de pilares anteriores, úvula y velo del paladar, lesiones papulovesiculosas amarillas, que en uno o dos días se ulceran, quedando con unos bordes imprecisos y un fondo oscuro y sucio (véase cap. 6.9).

Amigdalitis secundarias. En numerosos procesos, infecciosos o no, se puede observar su repercusión en amígdalas, como en el sarampión (presentándose en el período prodrómico), en la difteria, en la escarlatina, en la infección herpética (con numerosas vesículas que, al romperse, adquieren el aspecto de pequeños discos de color blanco y bordes netos; en la mucosa bucal se suelen encontrar las mismas lesiones), en la mononucleosis infecciosa (generalmente de tipo pultáceo, acompañada de adenopatías, esplenomegalia, linfomonocitosis y demás signos de la enfermedad), en las agranulocitosis (con aspecto ulcerado, pudiendo invadir territorios vecinos) o en las leucemias (similares a las anteriores o también, en ocasiones, con infiltración blastomatosa). Un ejemplo de forma complicada, excepcional en la actualidad, sería el *flemón del suelo de la boca o angina de Ludwig*, con infección de todos los tejidos blandos infralinguales. La *angina de Plaut-Vincent*, muy rara también actualmente, es casi siempre unilateral. Se caracteriza por presentar unas membranas grisáceas, que corresponden a zonas de mucosa necrosada, adherida a la amígdala: al desprenderse puede verse la ulceración correspondiente, de

fondo sucio, gris-parduzco. En el frotis del exudado se encuentra la clásica asociación de bacilos fusiformes y espirilos. Debe ser diferenciada especialmente de las amigdalitis agranulocíticas y diftéricas.

Tratamiento de las amigdalitis. Dado que el agente bacteriano más frecuente es el estreptococo, se ha generalizado el *tratamiento antibiótico* con penicilina, amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico, con resultados óptimos. En alergia a estos preparados, el sulfametoxazol-trimetoprim o, mejor, la eritromicina y otros macrólidos próximos. Las catalogadas ciertamente como virales no requieren antibioterapia; en cuanto a las secundarias, dependerá del origen del proceso primario y de la posible sobreinfección. El *tratamiento tópico* con gargarismos de clorhexidina y otros antisépticos puede ser útil, tanto para la curación de la angina, como para evitar la propagación de la infección a vías respiratorias. La medicación sintomática se basa en ácido acetilsalicílico, ibuprofeno o paracetamol. La tendencia actual es preferir *tratamientos cortos*, no más de 5 días y, cuando sea posible con una dosis única diaria (azitromicina, cefalosporinas, amoxicilina). De esta manera es mejor el cumplimiento terapéutico, se disminuyen las resistencias, el gasto económico y los efectos secundarios.

Cuadro 16.4.1. Resumen de indicaciones y contraindicaciones de la adenoidectomía y amigdalectomía en el niño

Indicaciones de adenoidectomía
- *Obstrucción nasal persistente confirmada:* trastornos respiratorios, de la alimentación, fonación, apneas, alteraciones cardíacas
- *Obstrucción tubárica:* otitis, hipoacusia
- *Rinitis crónica:* sinusitis

Indicaciones de amigdalectomía
- *Infecciones frecuentes:* 7 por año, 10 durante 2 años, 9 en el espacio de 3 años
- *Infección crónica:* signos locales. Absceso peritonsilar. Adenitis (persistente más de 6 meses, dolorosa, mayor de 2 cm). Estreptococo persistente. Tuberculosis localizada
- *Síntomas generales:* unidos a los anteriores
- *Obstrucción:* trastornos de la respiración, deglución y fonación

Contraindicaciones de adenoidectomía y amigdalectomía
- Hipertrofia aislada. Amígdalas crípticas. Rinitis y sinusitis alérgicas. Asma bronquial. Bronconeumopatías. Colagenosis. Cardiopatías. Procesos catarrales*. Edad (véase texto)

*Indicaciones posibles con independencia de estas patologías.

Adenoidectomía y amigdalectomía

Es preciso considerar con detenimiento cada caso, para decidir la necesidad o no de la intervención, intentando establecer si se trata de una situación parafisiológica o claramente patológica, o sea, fijar el límite entre las amígdalas como órgano de defensa o como foco de infección latente.

Criterios para la adenoidectomía. Técnicamente no hay dificultad para realizarla a cualquier edad, incluso en el lactante pequeño. Las manifestaciones intensas y rebeldes consecutivas a la obstrucción mecánica de las coanas o de las trompas de Eustaquio son motivo para decidir la ablación de las vegetaciones, que vendrá apoyada si a la simple hipertrofia se añade la infección, con repercusión cierta y frecuente a nivel de senos y oídos y mala respuesta al tratamiento médico durante unos meses, seleccionando entre los diversos recursos: medicación antiinflamatoria, quimioprofilaxis, vitamina A, alimentación correcta, modificación del posible terreno alérgico o factores ambientales desfavorables (asistencia precoz a guardería), lavados nasales con solución salina fisiológica, soluciones locales vasoconstrictoras o antibióticas (sin abusar) y antibióticos o quimioterápicos en las agudizaciones. Como recuerdo del valor inmunológico de adenoides y amígdalas se puede recordar la reciente y discutida propuesta de la "maltectomía", es decir, la extirpación de amígdalas, vegetaciones y apéndice para prevenir el mecanismo inmune que produce la intolerancia al gluten.

Criterios para la amigdalectomía. Tampoco hay dificultades técnicas, aunque no debe menospreciarse el remoto peligro de hemorragia, sepsis o absceso pulmonar, aparte los excepcionales accidentes anestésicos. Otro punto nuevamente a considerar es el funcional inmunológico: las amigdalitis, dentro de sus límites normales (dos o tres al año o algunas más en el comienzo precoz de la escolaridad), no son indicación de extirpación. Las mayores dudas se plantean ante unas *amígdalas crónicamente infectadas* con los síntomas ya indicados. En estos casos es preciso valorar adecuadamente el estado general y la situación inmunoalérgica. La adenoidectomía es a veces suficiente para mejorar al niño. En otros se sumará el tratamiento médico oportuno, para una demora de la amigdalectomía hasta una edad en que la necesidad de las amígdalas como órgano inmunocompetente tiene menor importancia, es decir, después de los 5 años. Con frecuencia, a esa edad o algo más tarde, las amígdalas empiezan su *involución fisiológica*. Entre los 3 y 5 años hay un terreno dudoso, donde las indicaciones se plantearán con mayores precauciones. Por debajo de los tres años, la amigdalectomía debe ser excepcional, entre otros hechos por el riesgo de agravar o facilitar procesos respiratorios, especialmente bronquiales. De la misma forma, la extirpación de amígdalas al niño asmático, con fondo alérgico comprobado, con la esperanza de aliviar su asma, no hace sino agravar el proceso. Tampoco está admitido en la actualidad que se consiga un efecto claramente beneficioso, al amigdalectomizar a los niños afectos de reumatismo cardioarticular (fiebre reumática) o nefropatía, aun reconociendo la existencia de un foco bacteriano amigdalar. Los criterios de intervención en estos niños no difieren de los expuestos para todos los demás. Lo principal es la quimioprofilaxis. En la artritis reumatoidea, la amigdalectomía sería más eficaz, en las fases iniciales y frustradas de la enfermedad. En el Cuadro 16.4.1 se intenta un resumen actual de las principales *indicaciones y contraindicaciones de la extirpación de amígdalas y adenoides*. En resumen, en la actualidad se acepta como indicación aquellos pacientes que presentan una marcada hipertrofia amigdalar, que les produce un síndrome de apnea del sueño o tienen repetitivos procesos infecciosos con clínica muy marcada y durante varios años consecutivos, así como la presencia de abscesos amigdalares. Debe valorarse cada caso en concreto poniéndose de acuerdo la familia, el pediatra y el otorrinolaringólogo.

Uvulitis

Las anomalías de la úvula no dejan de tener interés clínico; desde la bifidez como expresión mínima de la fisura palatina al edema en las afecciones alérgicas, pasando por la infección, aquí comentada. En ocasiones y de forma un tanto curiosa, el niño con fiebre sólo ofrece en el examen clínico una inflamación de la úvula, sin otras alteraciones rinofaríngeas llamativas. Se trata de una celulitis aguda a este nivel que provoca eritema e hinchazón, con dolor y tos muy irritativa. Los agentes causales principales son el *Haemophilus influenzae* y el estreptococo, siendo menos frecuentes el neumococo y otros. Hay que prestar atención a la posible evolución hacia epiglotitis, con todas sus consecuencias. La antibioterapia corresponderá a la citada etiología: penicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas.

Absceso retrofaríngeo

En la zona posterior de la faringe hay numerosos vasos linfáticos y ganglios, sobre todo hasta los 4 años de vida, y por allí drena la nasofaringe. Por tanto, en las infecciones supuradas de esa zona, es posible que las adenopatías retrofaríngeas se infecten, e incluso den lugar a colecciones supuradas, generalmente por estreptococo A hemolítico y, en ocasiones, estafilococo. También pueden ser originadas por heridas contusas de la faringe posterior. *Sintomatología:* se trata, en general, de un niño que, tras un cuadro amigdalar o nasofaríngeo, bruscamente inicia un síndrome febril alto con dificultad a la deglución, secreciones acumuladas, tendencia a hiperextender la cabeza y, en ocasiones, con estridor, con disnea y tiraje. A la exploración bucal puede apreciarse una tumoración que abomba la faringe hacia adelante pero, en ocasiones, cuando lleva unos días de evolución, esa bolsa de pus ha ido disecando la pared faríngea y puede quedar fuera de la vista al deprimir la lengua. La exploración digital de la tumoración acaba por confirmar el diagnóstico (fluctuación). La *radiografía lateral* es también muy expresiva. Un cuadro similar podría llegar a darlo una rara enfermedad de Pott cervical, con colección supurada anterior. La evolución sin tratamiento puede ser espon-

tánea, por rotura del absceso y aspiración o deglución del pus o producir la muerte por asfixia al motivar un edema de glotis y compresión de la vía aérea. *Tratamiento:* será a base de penicilina a altas dosis (250.000 U/kg/día) u otros betalactámicos más el quirúrgico (desbridamiento).

Abscesos laterofaríngeos. Tienen etiología, sintomatología, clínica y tratamiento similares.

Abscesos peri y retroamigdalares. Cursan con intenso dolor de garganta, dificultad progresiva para abrir la boca y tragar, fiebre elevada y toda la zona amigdalar edematosa y enrojecida con desplazamiento de la úvula.

PATOLOGÍA OTOLÓGICA

Otitis aguda

Desde el punto de vista anatómico, el oído se divide en tres compartimientos: externo, medio e interno. En cualquiera de ellos puede producirse una variada patología infecciosa o inflamatoria. En los niños mayores, como en los adultos, la afección de cualquiera de estos niveles tiene una entidad propia y suele autolimitarse pero, en el oído del lactante, por sus condiciones anatómicas y de vecindad, ocurre algo similar a las vías superiores: las infecciones son mucho más frecuentes y su afectación es difusa y puede englobar al oído medio, junto a las cavidades mastoideas.

Otitis media del lactante y párvulo. Tras las infecciones banales de vías respiratorias altas, es la afectación más corriente que el pediatra práctico debe tratar. En estudios recientes se cifra en el 20% el porcentaje de niños de edad inferior a los seis años que han presentado al menos un episodio de otitis media. Es una infección con manifestaciones en todos los espacios aireados del oído medio, afectando a la membrana timpánica, a la mucosa que tapiza las cavidades del mismo y, con menor frecuencia, a la estructura ósea del temporal. Al invadir las paredes óseas adyacentes, la otitis media se convierte en otoantritis. A través del estudio de cada paciente, se restablecerá si se trata de la *situación habitual de otitis media aguda* (OMA) o bien de una otitis media con derrame o efusión (OME), una otitis recidivante o persistente, una otitis media complicada, un fracaso terapéutico, etc. También se distinguirá de la otitis externa.

Etiopatogenia. En el desarrollo embriológico del oído, juega un papel importante la prolongación de la rinofaringe que, en un principio, va a formar la trompa de Eustaquio y la caja del tímpano, así como los espacios aireados del oído medio, *aditus ad antrum*, antro mastoideo y células neumáticas de la mastoides, escama cigomática y del peñasco. En el momento del nacimiento y durante los primeros meses de la vida extrauterina, no existen más que estas cavidades en amplia comunicación con la faringe, a través de una trompa de Eustaquio ancha, de escasa angulación (10° por 45° en el adulto), corta y con escaso desarrollo del istmo. Esta condición anatómica favorece la entrada de los microorganismos procedentes de las infecciones del *cavum* y de la rinofaringe. Una serie de condiciones se asocian a las anatómicas, para que la infección progrese hacia el interior del oído medio. Así ocurre con la posición supina, los vómitos y regurgitaciones, los procesos respiratorios con tos intensa y el grito y llanto prolongados. Menos frecuente es la vía linfática, a partir de un coriza, adenoiditis y rinofaringitis. En ocasiones la simple hiperemia de la trompa cierra este conducto, convirtiendo el oído medio en una cavidad cerrada, en la que fácilmente se desencadena la virulencia de los patógenos en ella existentes. La infección por vía sanguínea, en el curso de enfermedades infecciosas septicémicas, desencadenando las graves otomastoiditis hematógenas son, en la actualidad, menos frecuentes. De todos modos, parece que la circunstancia básica sería la deficiente ventilación del oído medio, con aire proveniente de la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio; esa interrupción en la aireación origina una agresión a la mucosa del oído medio y desencadena una respuesta inflamatoria compleja con metaplasia secretora, afectación del sistema de transporte mucociliar y derrame de líquido en cavidad timpánica.

No hay *predisposición* en cuanto a uno u otro sexo, pero sí en relación a la edad, con picos de máxima incidencia a los 6-36 meses y 4-6 años. En cuanto a la época del año, existe un mayor número de casos en las estaciones frías. Algunos clínicos señalan un cierto predominio climático o regional, con preferencia por poblaciones de clima húmedo y atmósfera polucionada. Asimismo, como toda la patología de vías respiratorias altas, predomina con mucho en la constitución alérgica. El *agente causal* más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae* (33%), siguiendo el *H. influenzae* (en la edad escolar, 21%), estreptococo hemolítico (en preadolescentes) y estafilococo. Un 30% son asépticas. Es interesante recordar que, en las recaídas, los microorganismos encontrados suelen ser distintos, siendo erróneo mantener la antibioterapia según los datos de un primer antibiograma. Con la aplicación de antibióticos, otros gérmenes toman mayor auge: virus, *Moraxella*, *Proteus*, colibacilos, *Pseudomonas aeruginosa*. Un 25% de los casos presentan pruebas evidentes de infección vírica, aunque los estudios son insuficientes. Cuando por otoscopia se comprueba la presencia de un tímpano abombado y la miringotomía da salida a pus, el cultivo demuestra, generalmente, la presencia de bacterias. En los casos de tímpano solamente enrojecido, la miringotomía no da salida a pus, sino a una serosidad inespecífica, y los cultivos suelen resultar negativos. Entre los virus destacan el respiratorio sincitial e influenza. Como agentes excepcionales se anotan: meningococo, bacilo diftérico, *M. tuberculosis*, *Mycoplasma* y clamidias. Los microorganismos principales de contaminación del conducto auditivo externo son el *Staphylococcus aureus* y *Neisseria* (*Branhamella* o *Moraxella catarrhalis*). Esto justifica el escaso valor del cultivo de secreciones óticas hechas por toma con escobillón y va en favor de la *miringotomía* con aspiración del contenido intratimpánico, previa desinfección de las paredes del conducto auditivo externo.

Sintomatología. Generalmente, se trata de un lactante o párvulo que días atrás presentó rinofaringitis. Bruscamente aparece una agravación con elevación de la temperatura, llanto peculiar, anorexia, rechazo del alimento, más acusado si debe succionar, otalgia, frecuentes vómitos, diarrea y pérdida de peso. La temperatura varía desde estados subfebriles o de ligera febrícula, a verdaderas hiperpirexias de 39 a 40 °C. En la mayoría de ocasiones el llanto del niño pone de manifiesto la afectación del oído medio. Suele ser intenso, de prolongada duración y de predominio nocturno, como manifestación de su otalgia, que cede espontáneamente, si se perfora la membrana timpánica. No es raro que presente movimientos laterales de cabeza, llevándose las manos a los oídos y, si consigue conciliar el sueño, lo hace adoptando la posición más antiálgica. El llanto provocado por el dolor aumenta al succionar o deglutir. Puede ocurrir *otalgia sin otitis*, cuando existe un taponamiento mucoso de la trompa de Eustaquio en el curso de cuadros de catarro nasal, por cambios de la presión intratimpánica o también en afecciones inflamatorias del conducto auditivo externo (forúnculos) sin llegar a afectar al tímpano.

La *presión sobre el trago*, llevada a cabo cuando el niño está tranquilo, es siempre dolorosa. La prueba debe realizarse con suavidad, y en ambos lados independientemente; de no obrar así y proceder con una compresión brusca, los resultados son de incierta valoración, ya que el niño sano, ante tal agresión, adopta también una posición de defensa y protesta. Este signo se provoca igualmente traccionando levemente el pabellón auricular. Frecuentemente se encuentra una adenitis retromastoidea que, de ser unilateral, orienta notablemente en cuanto a la localización del proceso. La *exploración general* pone de manifiesto: palidez, facies de sufrimiento, signos de rinitis, rinofaringitis o adenoiditis y los derivados de la posible afectación digestiva y nutritiva. En el *párvulo*, a la fiebre y otalgia se pueden asociar signos de hipoacusia. No hay que olvidar que la otalgia puede existir sin otitis, como en la infección dentaria, faringitis y obstrucción tubárica, entre otros motivos. El *hemograma* evidencia una anemia progresiva (sobre todo en procesos prolongados), leucocitosis o leucopenia con neutrofilia o linfocitosis, según el agente patógeno responsable; siempre desaparición de eosinófilos y velocidad de sedimentación acelerada.

Otoscopia. Es la exploración definitiva. Muchas veces, al iniciar la exploración timpánica, la simple introducción del otoscopio ya exacerba el llanto. Debe ser realizada por el pediatra o médico general aunque, en algunos casos, pida luego una confirmación o ampliación al especialista.

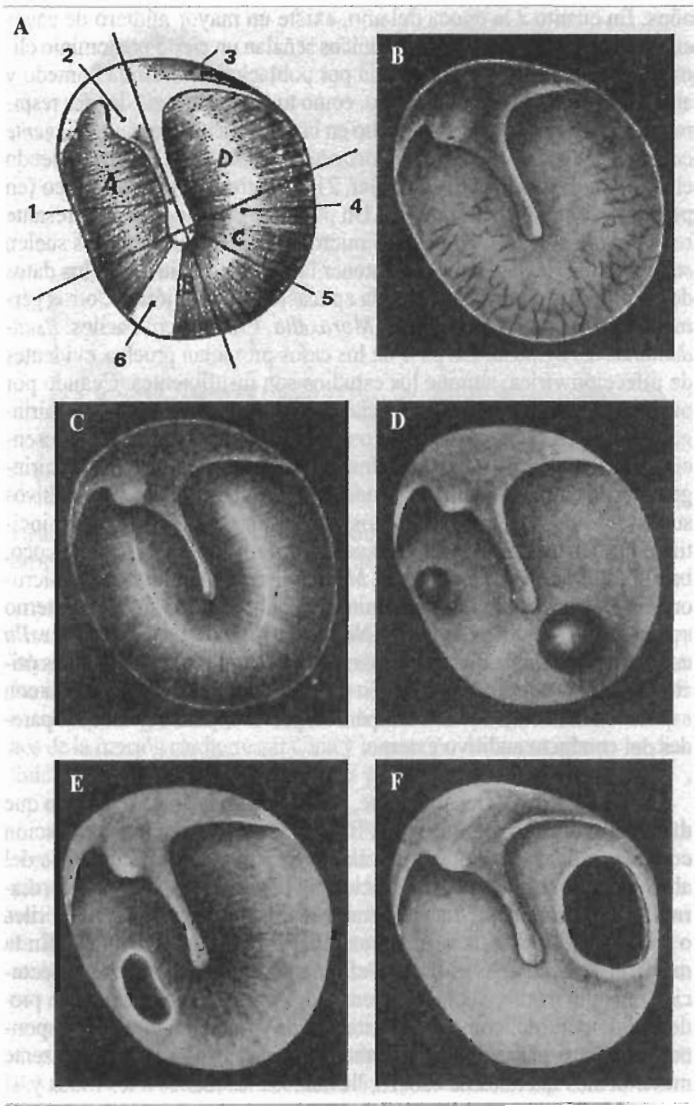


Figura 16.4.3. Imágenes timpánicas. A) Normal: 1. Mango del martillo. 2. Apófisis corta del martillo. 3. Membrana flácida. 4. Pars tensa. 5. Ombligo. 6. Triángulo luminoso. A. Cuadrante anterosuperior. B. Cuadrante anteroinferior. C. Cuadrante posteroinferior. D. Cuadrante posterosuperior (oído izquierdo). B) Deslustramiento y desaparición del triángulo luminoso en la otitis inicial. C) Intenso abombamiento por otitis media. D) Vesículas hemorrágicas en la otitis viral. E) y F) Perforaciones.

En la otitis son posibles las imágenes siguientes (Fig. 16.4.3): imagen timpánica enrojecida en la primera fase de la otitis (el enrojecimiento más o menos intenso localizado en su parte alta, permaneciendo normal el resto del tímpano, se interpreta como una simple hiperemia) de valoración difícil, ya que el llanto prolongado y la tos intensa pueden producir este enrojecimiento del tímpano, sin que exista otitis; tímpano deslustrado o mate, con desaparición de los relieves reseñados, así como del triángulo luminoso; tímpano abombado con caída de la pared posterior, en su parte superior; presencia de ampollas o vesículas sanguinolentas en el tímpano, dando lugar a la miringitis ampollar, antes considerada siempre viral, pero puede ser igualmente meningocócica y por *Haemophilus*; tímpano de color grisáceo o blanquecino (otitis serosa); perforación timpánica de la membrana, con secreción purulenta de diverso color y consistencia en el conducto auditivo externo si es agudo el cuadro; imágenes de ocupación líquida de la cavidad timpánica.

Paracentesis o miringotomía. Cada vez se practica menos, si bien realizada correctamente, supone menor riesgo que dejar una otitis sin diagnosticar. Algunos clínicos aconsejan hacerla ante todo tímpano dudoso, pero otros limitan sus *indicaciones*: otalgia que no cede a la medicación, necesidad de obtención de pus para el antibiograma o síndrome meningeo asociado. Tras la miringotomía se puede apreciar la salida de pus donde se debe identificar el germen y practicar el antibiograma. Hay que distinguir entre la *paracentesis terapéutica* en casos con tímpano patológico lleno de contenido purulento, de la *paracentesis diagnóstica* para los pacientes con mal estado general y tímpanos dudosos. En ambos se obtiene el contenido intratimpánico para su estudio microbiológico correcto. Si hay dudas sobre la ocupación del oído medio es obligada una *impedanciometría*, que puede efectuarse a cualquier edad y no requiere colaboración del paciente. Es una prueba objetiva del contenido de la caja del tímpano y del estado de la ventilación tubárica.

Aparte del cuadro más frecuente antes descrito, existen *otras formas de expresión clínica* de la enfermedad ótica, señaladas a continuación:

Mastoiditis. En el lactante es de más difícil aislamiento clínico, pero en otras edades puede ocupar el primer plano la sintomatología derivada de la inflamación del revestimiento de las celdas aéreas mastoideas. Lógicamente acompaña o bien sigue a una otitis media mal tratada. Esto es muy poco frecuente en la presente era antibiótica. En los casos excepcionales en que aparezca hay que conocer bien el cuadro, ya que puede ser de importancia vital: inflamación, dolor y enrojecimiento retroauricular, junto con otalgia y fiebre. La presentación puede ser sobreaguda, subaguda (por la acción de una terapéutica antimicrobiana parcialmente eficaz) o crónica, en niños afectos de otitis media crónica o recurrente. La radiografía urgente mostrará signos de osteoporosis (desaparición de la trabeculación ósea) y opacidad de las celdas aéreas mastoideas, apareciendo en casos más graves signos de osteomielitis. *Actualmente TC de mastoides es muy útil y prácticamente obligada.* La paracentesis mostrará los mismos microorganismos que en las otitis medias agudas (estreptococo, estafilococo *Haemophilus influenzae*) o en las crónicas: anaerobios, *Pseudomonas*, etc., sin olvidar en éstas el *Mycobacterium tuberculosis*. Si no hay evidencia de complicación intracraneal o extracraneal es suficiente la miringotomía y la antibioterapia general. En caso contrario hay que proceder a la mastoidectomía y otras técnicas quirúrgicas. Hay, pues, que distinguir entre la *mastoiditis sin afectación ósea* y en la que se produce *afectación ósea* (osteomielitis). Después de un cuadro clínico como éste el paciente debe ser controlado hasta la total curación mediante la realización de *otoendoscopia de repetición*, TC de control y un *estudio audiométrico* para cerciorarse de la recuperación funcional de la capacidad auditiva.

Otitis media aguda con perforación del tímpano. Aparece bien como primera manifestación en la mayoría de los casos, o con síntomas mínimos, o bien con signos previos de los descritos anteriormente. Puede haber repercusiones generales, como en todas las otitis, apareciendo una serie de síntomas que incluso en ocasiones desplazan la atención hacia ellos, como los de tipo digestivo (diarrea, vómitos, anorexia, adelgazamiento), o respiratorios (desde traqueítis a bronconeumonía) y también síndromes neurológicos (rigidez de nuca, meningitis).

Otitis media supurada recidivante. Se considera, generalmente, como una complicación de la anterior cuando, por un deficiente tratamiento de la fase aguda, el proceso no acaba de curar y la infección se repite con facilidad ante diversos factores desencadenantes. También puede persistir el factor local (infección faringoamigdalar) o general predisponente (familiar, inmunitario, alérgico). Al quedar también la perforación timpánica, cada vez que hay una infección rinofaríngea se transmite al oído medio y éste supura ("el niño expectora por el oído"). Es un proceso muy resistente a los tratamientos locales (son preferibles curas secas a las húmedas) y con frecuencia fracasa la adenoidectomía, mientras algunos pacientes responden a una quimioterapia prolongada, alternando amoxicilina y cotrimoxazol. Se debe hacer TC para descartar mastoiditis y *colesteatoma*: una neoformación epitelial benigna, que ejerce su acción patológica por su situación anatómica y por la erosión ósea progresiva (secreta colagenasa).

Otitis media crónica. Es un diagnóstico que deriva del anterior y en parte se confunde. Debe emplearse este término cuando la inflamación del oído medio y mastoides no tiene tendencia a la curación, con el riesgo de daños irreversibles. El síntoma dominante es la descarga otorreica a

través de una perforación de la membrana timpánica. Se suelen distinguir dos tipos: con *perforación central* en la *pars tensa* (curso benigno) y con *perforación marginal* en la *pars flácida* (más grave, con muy frecuente colesteatoma). Si fracasan los tratamientos tópicos (ciprofloxacino) y antibioterapia general, se impone la miringoplastia o timpanoplastia, actuando también en el oído medio para restaurar la cadena de huesecillos. En las formas graves hay que añadir técnicas quirúrgicas más radicales: mastoidectomía, aticoantrotomía, extirpación de colesteatoma.

Otitis serosa. Llamada también otitis media secretora, es rara en el lactante, donde es más frecuente la disfunción de la trompa de Eustaquio. Adquiere más importancia y frecuencia en *párvulos o edad preescolar* con incidencia creciente, mientras las otitis supuradas están en regresión, tal vez por el empleo de antibióticos o por cambios en la respuesta inmunológica del niño. Consiste en un derrame estéril en el interior de la cavidad del oído medio de tipo seromucinoso. *Etiología:* a veces es alérgica, ya que en el exudado se han encontrado abundantes eosinófilos y se acompaña con frecuencia de rinitis alérgica; en otras ocasiones se trata simplemente de una infección del oído medio, no resuelta o parcialmente atenuada, por bacterias escasamente virulentas o por aquellas frente a las que el oído tiene cierta inmunidad, o bien virus, ya que son más frecuentes tras epidemias de VRS, gripe y resfriado común. Otros *factores patogénicos* son: hipertrofia de las vegetaciones adenoideas, con obstrucción de la trompa de Eustaquio, inflamaciones de la mucosa (por propagación directa de una infección de nariz, senos, adenoides, nasofaringe), la posición (decúbito dorsal), déficit de inmunidad de superficie, hendidura palatina y síndrome de Down (¿disfunción tubárica por hipotonía muscular?). *Clínica:* es larvada y predomina una pérdida de la audición, ya que la fiebre, el dolor y la sensación de "algo que se mueve dentro del oído" o de oído "lleno", son muy inconstantes y difíciles de precisar en el niño. *Otoscopia:* revela la pérdida del aspecto normal del tímpano, que es opaco, o bien puede aparecer el mango del martillo prominente. En ocasiones incluso se aprecia un nivel dentro del oído. La mayoría de los casos se resuelven en dos semanas, pero si persiste la ocupación del oído, la mayoría de otólogos aconsejan, aparte otras medidas citadas más adelante en el tratamiento, la *miringotomía* y succión de la secreción viscosa, con la colocación de un *drenaje transtimpánico* ya que, de permanecer allí, puede producir un material fibroso que anquilosa y bloquea las finas estructuras del oído medio, motivando hipoacusia, cuya duración prolongada o repetida puede condicionar un retraso en el lenguaje y retraso escolar, que después será difícil de recuperar. Así pues, ante un retraso del lenguaje (véase cap. 22.2) y antes de remitir al pequeño a un tratamiento logopédico, es obligado el estudio audiométrico y otoscópico para descartar o tratar las posibles causas otológicas.

Otitis externa. Bacteriana o viral, puede que sea una de las causas más frecuentes de consulta por otalgia en el lactante y, sobre todo, en la primera infancia. En ocasiones el origen está en el agua de baño, que macera la piel, penetrando gérmenes a continuación. También interviene la alteración del *cerumen*, que tiene un importante papel protector, por sus lípidos que impiden la penetración de los gérmenes, su pH ácido y su poder antimicrobiano. Es frecuente la ausencia de cerumen en las otitis externas, aunque se desconoce si es que la otitis aparece en oídos sin cerumen, o si a consecuencia de la infección se inhibe su producción. La de origen viral suele acompañarse de cuadros víricos de vías altas, con dolor intenso y fiebre. La bacteriana es debida a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* y otros gérmenes; ocasionalmente intervienen agentes micóticos. *Otoscopia:* muestra la inflamación del conducto auditivo y puede ofrecer la imagen ampollar hemorrágica o simplemente una hiperemia del tímpano, siendo la evolución rápida y favorable. *Cultivo:* puede confirmar el agente y seleccionar el mejor tratamiento, por ejemplo, instilaciones de neomicina, polimixina B, ciprofloxacino e hidrocortisona. *Tratamiento:* un antibiótico local suele ser suficiente (ciprofloxacino). Una medicación oral será necesaria si hay síntomas sistémicos, fiebre alta o adenitis.

Forúnculo del oído. Suele estar localizado en la porción cartilaginosa del conducto auditivo externo (a nivel de los folículos pilosebáceos); es doloroso pero sin afectación regional ni general; madura en breve y cede pronto la clínica, ayudado por la antibioterapia *antiestafilocócica* y, en algún caso, por el desbridamiento.

Otitis externa maligna. Suele ser producida por *Pseudomonas*, sobre todo en niños con inmunodeficiencia. Además de un antibiótico específico seleccionado, deberá ser vigilada por el especialista.

Complicaciones de la otitis. La otitis media del lactante puede cursar de forma tórpida, con tendencia a la cronicidad o bien de forma leve, de evolución espontánea hacia la curación. En la era antibiótica las complicaciones son raras, excepto la mastoiditis.

Complicaciones otológicas. Como propiamente dichas cabe señalar: supuración crónica, ya citada; déficit de la audición, que en pocos casos persiste durante tiempo e incluso toda la vida, en cuadros de otitis supurada crónica, con rotura de la cadena de huesecillos por osteítis necrosante de los mismos, así como en otitis adhesiva con anquilosis de los huesos, o bien retracciones timpánicas debidas a otitis recidivantes o catarros crónicos tubotimpánicos y otitis serosa (véase Sordera); alteraciones del laberinto (véase Vértigo); colesteatoma.

Complicaciones intratemporales: a) parálisis facial; b) mastoiditis; c) mastoiditis exteriorizada; d) laberintitis supuradas.

Complicaciones intracraneales: tromboflebitis del seno lateral, meningitis otógenas, abscesos cerebrales, parálisis de los oculomotores (síndrome de Gradenigo) o la irritación del trigémino. *Complicaciones generales:* mal estado general, malnutrición o enteritis secundaria, entre otras. El tratamiento de estas complicaciones requerirá una valoración especial para el otólogo y el otoneurólogo. La otitis del lactante ha sufrido una transformación favorable, preocupando ahora más la del párvulo.

Tratamiento de la otitis media

Se hace habitualmente un tratamiento pediátrico ambulatorio, remitiendo al especialista o al hospital cuando se constate un fracaso después de una primera y segunda fase de antibióticos, si aparecen síntomas de afectación neurológica o mastoiditis y cuando se trata de OMA en el período neonatal. El cuidado de la otitis externa fue expuesto antes. Con referencia especial al tratamiento de la OMA en el lactante y párvulo, hay que distinguir:

Tratamiento etiológico. Se basará en el estudio bacteriológico del exudado obtenido por la miringotomía, si ha estado indicada su práctica. Como el cultivo de este exudado tarda horas e incluso días, se establecerá una *antibioterapia inicial* (Cuadros 16.4.2 y 16.4.3) con amoxicilina (a dosis habituales y en períodos de 5 a 7 días) o *amoxicilina-clavulánico*. Esta asociación debe ser la de primera elección. Como alternativas hay que considerar especialmente, eritromicina y otros macrólidos, cefixima, cefuroxima axetil y ceftriaxona IM (1 a 3 dosis). Si pasan 72 horas sin respuesta favorable, hay que considerar que se está ante un *fracaso terapéutico* y se debe modificar la antibioticoterapia. Asimismo se debe tener en cuenta la ototoxicidad de los medicamentos. *Fármacos ototóxicos* son: aminoglucósidos (neomicina, estreptomicina, kanamicina, polimixina B, gentamicina, tobramicina), que inicialmente producen una desorganización de los cilios de las células ciliadas externas, más tarde lesiones degenerativas y, finalmente, su destrucción; asimismo, salicilatos, ácido etacrínico y algunos antiprotozoarios (quinina, cloroquina), entre otros. Sin embargo, hay que destacar que todos ellos parecen ser más tóxicos para el oído del adulto que del niño, que es peligrosa la asociación de dos o más por su sinergismo y que sólo en algunos pacientes hay una especial sensibilidad hacia ellos. Cuando empieza su acción nociva, aparecen zumbidos y vértigo, en ocasiones tras un período de latencia largo. Después de un tratamiento considerado como "posible ototóxico" se aconseja realizar un estudio de la audición. La *duración media del tratamiento de la OMA* es una cuestión muy debatida, con pautas de 3, 5, 7 y 10 días. Era clásica la última, lo mismo que en la amigdalitis estreptocócica, pero puede abreviarse. Incluso hay situaciones de alteración otoscópica pero sin clínica, que pueden mejorar sin antibiótico. La espera sistemática de 3 días sin antibioticoterapia parece peligrosa. Cuando se emplean macrólidos, aunque no son muy recomendables, es igual la pauta de 3 que la de 5 días. Si la otitis cursa con otorrea la duración de 10 días es obligada, lo mismo que en los menores de dos años.

Cuadro 16.4.2. Antibioterapia empírica de la otitis media aguda

	Antibiótico	Dosis diaria (mg/kg/día)	Nº de dosis/día	Duración (días)
Antibióticos de primera línea				
Amoxicilina		40	2-3	5-10
Amoxicilina-clavulánico*	40/10	2-3	10	
Antibióticos de segunda línea				
Cefuroxima axetil	30	2	10	
Cefprozilo		30	2	10
Cefpodoxima proxetil	10	2	10	
Ceftibuteno		9	1	10
Claritromicina		15	2	10
Azitromicina**		10	1	3
Antibióticos de tercera línea				
Clindamicina		8-12	3	10
Ceftriaxona		50-75 (IM)	1	1-5

*En niños menores de 2 años. **De primera línea en pacientes con alergia a betalactámicos.
Hernández R.

Cuadro 16.4.3. Tratamiento antibiótico de la otitis media aguda

Beneficios demostrados
- Descenso febril más rápido
- Desaparición pronta de la otalgia
- Menos incidencia de otitis media supurada
- Mejoría de la cicatrización de la perforación del tímpano

Beneficio potencial
- Reducción de la incidencia de mastoiditis y complicaciones intracraneales

Beneficios no demostrados
- Incidencia de derrame del oído después de una otitis media aguda
- Recurrencia de episodios de otitis media aguda

Evitar o retrasar el tratamiento antibiótico
- Paciente mayor de 2 años
- Ausencia de anomalías anatómicas o inmunológicas
- Membrana timpánica intacta
- Último episodio anterior de otitis media hace más de 3 a 6 meses
- Padres receptivos
- Seguimiento médico garantizado

Conrad DA.

Tratamiento sintomático. El dolor, generalmente, mejora con analgésicos (ibuprofeno, paracetamol), calor local y discutida aplicación de gotas analgésicas sedantes locales (glicerina fenicada al 5%, previamente templada). De existir otorrea y perforación timpánica, está contraindicado el uso de glicerina fenicada por su acción cáustica. En casos rebeldes se recurre a la *paracentesis*. Los sedantes y tranquilizantes, en dosificación adecuada, estarán indicados a veces. Por ello, también la administración de un antihistamínico puede ser doblemente beneficiosa. Los lavados locales (agua boricada u oxigenada) son eficaces en las formas supuradas crónicas, junto con antibioterapia parenteral. En estas mismas formas, cuando son especialmente rebeldes, se suele aconsejar la *adenoidectomía*, pero a menudo no se consigue la curación, por causas no conocidas o por estar asociada a cierto grado de mastoiditis. En ocasiones puede existir, como es sabido, un *colesteatoma*, que requiere tratamiento quirúrgico. Se reconoce por la existencia de escamas blancas en el tímpano, sobre todo en el ótico, o bien por la existencia de un pólipo que lo ocupa.

En las otitis medias, duraderas, asépticas, con contenido seromucoso (inicialmente alérgicas, bacterianas o virales) asociadas a mal funcionamiento de la trompa de Eustaquio, la base del tratamiento ha venido siendo (junto a la miringotomía y adenoidectomía) la implantación de *tubos de drenaje* ("diábolos") para airear el oído medio y colocarlo a una presión atmosférica normal. Esta medida estaría supeditada al fracaso de la adenoidectomía, con progresiva pérdida auditiva (previa impedanciometría); como inconveniente tiene la de ser, en algunos casos, puerta de entrada para nuevas infecciones óticas. Bastantes pediatras, después de la etapa de adenoidectomía y drenaje continuo, vuelven la vista al estudio inmunoalérgico y al tratamiento médico consiguiente.

Medidas dietético-higiénicas. Comprenden la alimentación adecuada, procurar luchar contra los vómitos o reflujo gastroesofágico, rinofaringitis, coriza, etc., cambiar la posición del niño, evitando al máximo el decúbito supino.

Tratamiento de las complicaciones. Se encontrará en los capítulos correspondientes (enteritis, meningitis, absceso cerebral). Para la meningitis otógena es fundamental el antibiograma, siendo más fidedigno el obtenido de la secreción timpánica, que del propio líquido cefalorraquídeo.

Tapón de cerumen

Es una masa amarillenta o marrón-naranja, constituida por la secreción de las glándulas sebáceas y ceruminosas, epidermis descamada y partículas de suciedad. Puede ser considerado como un mecanismo de defensa natural del oído (similar al del moco en la nariz) y suele autoeliminarse. La costumbre de limpiar el cerumen con los bastoncillos de algodón es un mal hábito que conduce a la otitis externa crónica y a la formación de tapón. Si éste llega a ocluir completamente el conducto auditivo externo puede originar hipoacusia, acúfenos y vértigo. Hay que diferenciarlo del *tapón epidérmico* (sobre todo en lactantes), que es una masa compacta blanquecina, constituida por capas de epidermis descamadas. *Tratamiento:* el más eficaz es la aspiración del cerumen, previo reblandecimiento con agua oxigenada al 3% durante 20 minutos o bien instilaciones de hidróxido potásico en glicerina. Si así no es posible, deberá pasar a manos del especialista. Existe recientemente una *cureta luminosa* que facilita la extracción del cerumen.

Cuerpos extraños

Los niños tienen tendencia a introducirse objetos en sus orificios, entre ellos, el oído. El diagnóstico por otoscopia es fácil, pero la extracción no tanto, ya que con pinzas en ocasiones todavía penetra más. Por ello es preferible un instrumento con forma de gancho para arrastrar hacia afuera el objeto. Como no es una urgencia inmediata, es mejor no manipularlo y referir al especialista para su extracción. Sólo en el caso de que se trate de un insecto vivo, la medida de urgencia es ahogarlo con cualquier líquido, ya sea alcohol, gotas o un anestésico. Hay que pensar que un animal vivo, por pequeño que sea, andando por el tímpano produce un ruido grande y muy molesto.

Hipoacusia, cofosis, sordera

El déficit auditivo puede ser debido a otitis, pero otras veces será de origen central, de tipo neurológico, psicógeno o congénito. Para intentar catalogarlo hay que efectuar un interrogatorio muy minucioso haciendo hincapié en: fármacos ototóxicos, antecedentes de patología que pudiera afectar a la trompa de Eustaquio, antecedentes familiares al respecto, acúfenos, datos del embarazo (rubéola, infecciones virales, incompatibilidad Rh) inicio de la locución y características de ésta. Una vez establecido el déficit auditivo hay que intentar su identificación etiopatogénica, en cualquiera de los principales tipos de sordera: 1) *conductiva o de transmisión:* las ondas sonoras no se transmiten de forma efectiva al oído interno por alguna anomalía en las estructuras previas (oído medio con todos sus componentes y trompa de Eustaquio). Ocasiona sordera parcial y la intensidad depende de la estructura transmisora ausente o patológica; en casos extremos los sonidos serán transmitidos por la estructura ósea del cráneo. En todas ellas mejora el déficit al aumentar la intensidad del estímulo. Representan el 85% de las sorderas adquiridas; 2) *sensorial:* incapacidad del oído interno para convertir el estímulo físico en potencial nervioso, o bien para hacer llegar esos impulsos bioeléctricos hasta el cerebro. La sordera puede ser total o parcial y no sólo hay trastorno cuantitativo de la sensación auditiva, sino que también aparecen fenómenos psicoacústicos por alteración cualitativa (defectos de discriminación, fatiga, adaptación patológica, acúfenos); 3) *central o afasia sensorial:* el sistema nervioso central es incapaz de dar significado simbólico a la sensación percibida. Existen formas mixtas (com-

Cuadro 16.4.4. Hipoacusia. Clasificación

Edad de aparición
- Prelingual
- Perilingual
- Postlingual

Grado de pérdida auditiva
- Hipoacusia leve (20-40 dB HL)
- Hipoacusia media (41-70 dB HL)
- Hipoacusia intensa (71-90 dB HL)
- Hipoacusia profunda (> 90 dB HL)

Topografía de la lesión
- Hipoacusia de transmisión
  - Adquirida
    - Otitis serosa
    - Otitis media crónica
    - Traumatismo
  - Congénita
    - Alteraciones estructurales de oídos externo y medio
      - Aplasias y atresias aisladas
      - S. François. S. Franceschetti. S. Treacher-Collins
    - Otoesclerosis
- Hipoacusia de percepción (neurosensorial)
  - Genética
    - Malformación estructural del oído interno
      - Aplasia de Michel (AD). Aplasia de Mondini (AD). Aplasia de Scheibe (AR). Aplasia de Alexander. Acueducto del vestíbulo ensanchado
      - S. Waardenburg. S. Stricker. S. Leopard. Albinismo con sordera
      - Osteogénesis imperfecta. Neurofibromatosis (AD)
      - Hipoacusia genética no sindrómica dominante
    - Autosómica recesiva
      - S. Usher. S. Pendred. S. Jervell y Lange-Nielsen. S. Refsum
      - Hipoacusia genética no sindrómica recesiva
    - Ligada al sexo
      - S. Norrie. S. Oto-palato-digital. S. Wilderbaank. S. Alport
      - Fijación de la platina o fístula perilinfática
      - Hipoacusias genéticas no sindrómicas de herencia ligada al sexo (de inicio precoz y rápidamente progresivas; de progresión moderada o lenta)
    - Multifactorial
      - Microtia. Microsomía hemifacial. S. Goldenhar
    - Cromosómica
      - S. Turner. S. Patau. S. Edward. S. Down
  - No genética
    - Enfermedades infecciosas congénitas y neonatales: CMV, rubéola, toxoplasma, herpes, sepsis neonatal
    - Enfermedades infecciosas de inicio tardío: sarampión, parotiditis, meningitis bacteriana, otitis o mastoiditis recurrentes
    - Ototóxicos: aminoglucósidos, diuréticos de asa, salicilatos, antineoplásicos, antipalúdicos
    - Prematuridad. Anoxia-hipoxia perinatal o neonatal
    - Hiperbilirrubinemia neonatal
    - Traumatismo del oído o craneoencefálico (incluida fístula perilinfática)
    - Inducida por ruido

Morant A, 2001.

Cuadro 16.4.5. Indicadores de riesgo asociados a hipoacusia

Período neonatal
- Antecedentes familiares de hipoacusia neurosensorial congénita o de instauración temprana (a lo largo de la infancia), hereditaria o de causa no aclarada
- Infección de la madre durante la gestación por alguno de los siguientes agentes: CMV, rubéola, sífilis, herpes y toxoplasmosis (tanto si se confirma la infección, como si existen datos analíticos o clínicos sugerentes)
- Malformaciones craneofaciales, incluyendo malformaciones mayores o secuencias dismórficas que afecten a la línea facial media o a estructuras relacionadas con el oído (externo, medio o interno)
- Peso al nacimiento inferior a 1.500 gramos
- Hiperbilirrubinemia grave, no en función de una cifra determinada, sino en cuanto a que sea subsidiaria de exanguinotransfusión, por la edad o la patología de base del paciente
- Empleo de medicamentos ototóxicos bien durante la gestación en ciclo único, o bien a partir del nacimiento, en ciclos sucesivos o combinados (aminoglucósidos, diuréticos de asa, cisplatino)
- Procedimientos no autorizados en el embarazo (isótopos radiactivos, radiología en el primer trimestre)
- Niveles séricos de aminoglucósidos por encima del rango terapéutico (aunque se administren en ciclo único)
- Aminoglucósidos (aunque se administren en ciclo único), siempre que exista historia familiar de ototoxicidad medicamentosa
- Medicamentos por vía parenteral y alcoholismo (madre gestante)
- Meningitis bacteriana (a cualquier edad)
- Accidente hipoxicoisquémico (a cualquier edad) especialmente, en el momento del parto, si se registra Apgar de 0 a 4 al primer minuto o de 0 a 6 al quinto minuto, y siempre que se produzca parada cardiorrespiratoria
- Ventilación mecánica prolongada durante más de 5 días en el RN
- Signos clínicos o hallazgos sugerentes de síndromes asociados a hipoacusia (Waardenburg, retinitis pigmentosa, intervalo Q-T prolongado, osteogénesis imperfecta, mucopolisacaridosis, etc.)
- Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia o fractura de cráneo (en toda edad)
- Trastornos neurodegenerativos. Patología neurológica que curse con convulsiones (cualquier edad)

Desde la etapa de lactante hasta los 3 años de edad
- Sospecha formulada por los padres o cuidadores de pérdida auditiva en el niño.
- Retraso en la adquisición de los hitos audiolingüísticos normales para el cociente de desarrollo global del niño
- Otitis media aguda recidivante o crónica persistente, durante más de tres meses. Infecciones que se asocien a hipoacusia

binación de sordera de conducción y sensorioneural) y puramente psicógenas (incapacidad de oír, secundaria a un bloqueo mental voluntario o involuntario).

Etiología. Es muy variada (Cuadro 16.4.4). *Sordera de transmisión.* Es la más fácil de evidenciar. El 85-90% es secundaria a lesiones infecciosas del oído medio (obstrucción tubárica y otitis serosa aguda o crónica o colesteatoma), que terminan en una otitis cicatricial. Más raramente se debe a causa no infecciosa (secuelas traumáticas, obstrucción del conducto auditivo externo por tapón de cerumen, barotrauma). Suele ser de intensidad moderada. *Sordera adquirida de percepción.* Evidencia etiología múltiple y a veces incierta, con la siguiente frecuencia: 1) causas intrauterinas (15%): embriopatías tóxicas, fetopatías, agentes físicos; 2) causas neonatales (30%): traumatismo obstétrico, hemorragia intracraneal, ictericia nuclear, trauma acústico por el ruido de las incubadoras; 3) causas postnatales (55%): infecciosas (meningitis diversas), tóxicas (fármacos), traumáticas, tumorales. En el Cuadro 16.4.4 se exponen también los principales síndromes malformativos asociados a sordera y en el Cuadro 16.4.5, los *indicadores de riesgo*. El diagnóstico debe establecer: a) si existe o no sordera; b) la gravedad del déficit; c) identificar la etiología. Para ello se dispone de distintas pruebas audiométricas, como audiometría tonal, audiometría vocal, audiometría lúdica *peep show*, prueba de discriminación, impedanciometría, otoemisiones acústicas y los potenciales evocados, siendo las tres últimas las que mayores datos aportan en lactantes y párvulos, por ser objetivas y no precisar la colaboración del paciente (Fig. 16.4.4).

Tratamiento. Eliminación y prevención de las causas. Prótesis auditiva. Reeducación del habla (foniatría). Implante coclear. El problema candente de la detección precoz en forma de cribado universal ha sido ya mencionado en otras partes de la obra. Aquí se recuerda que no hay un consenso establecido y existen riesgos de medicalizar una situación con la consiguiente yatrogenia, que debe prevenirse siempre (la llamada *prevención cuaternaria*).

Vértigo

Descrito también como sensación de vértigo o alucinación del movimiento, puede acompañar a distintos procesos óticos o ser secundario a enfermedades sistémicas, neurológicas, tóxicas. En pediatría falta a menudo una descripción correcta del síntoma por el pequeño paciente y es preciso anotar los signos objetivos acompañantes (mareo, inestabilidad, palidez, vómitos), que inducen con facilidad a diagnósticos erróneos. Las principales formas son: a) *acompañado de síntomas óticos:*

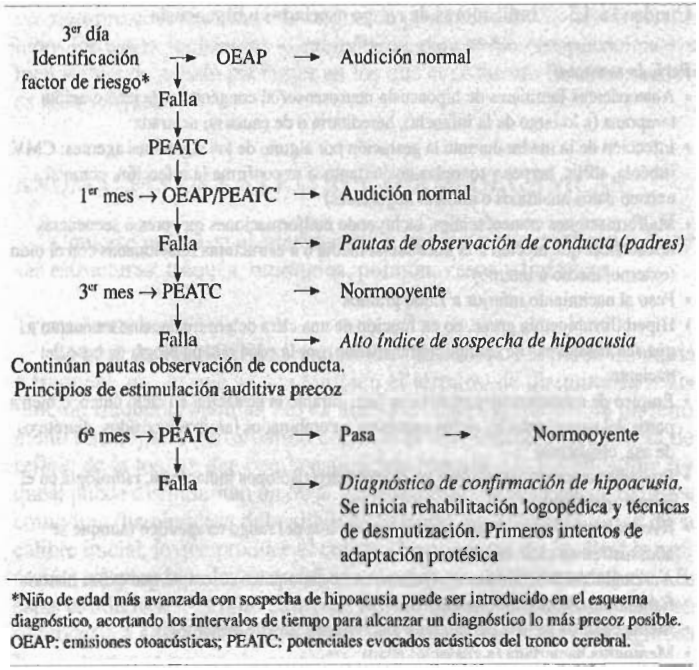


Figura 16.4.4. Secuencia diagnóstica en la hipoacusia infantil (Morant A.).

obstrucción completa del conducto auditivo externo, otitis medias agudas (si se acompañan de laberintitis), otitis media serosa crónica (por presencia de fluido en oído medio), otitis media supurada crónica (por invasión laberíntica por un colesteatoma), la hidropesía endolinfática laberíntica (dilatación del saco endolinfático), las laberintitis (serosas, supuradas, víricas) y afectación retrolaberíntica (lesiones del VIII par); b) *en ausencia de síntomas óticos:* vértigo paroxístico benigno, en niños de 1 a 4 años, con crisis de 1 a 3 minutos, asociado a procesos infecciosos, debiendo ser diferenciado del vértigo postural benigno, de la neuritis vestibular y, sobre todo, del síndrome de Ménière, que aparece también con episodios paroxísticos de vértigos, zumbidos y gradual pérdida auditiva sensitivo-nerviosa; c) *vértigo con trastornos sistémicos:* en la insuficiencia vertebrobasilar intermitente, hipertensión arterial, hipoglucemia, hiperventilación y trastornos psicógenos, todos ellos muy raros en el niño, a excepción del último; d) *con alteraciones del SNC:* son vértigos más frecuentes en la edad pediátrica, aunque fáciles de identificar por el resto de la clínica, como ocurre en síndromes comiciales, traumatismo, neoplasias, infecciones, enfermedades desmielinizantes y por fármacos, como anticonvulsivantes, psicotropos y aminoglucósidos. La exploración vestibular en el niño es difícil, pero los especialistas entrenados pueden realizar exámenes vestibulares con buenos resultados, actualmente la nistagmografía computarizada o la videonistagmografía. *Tratamiento.* Etiológico y sintomático (véase cap. 23.5).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alsina de Aguilar V. Detección precoz de la hipoacusia en el recién nacido. *An Pediatr* 2005; 63: 193-8.
- Barberán T, Bernal Sprekelsen M. Tratado de ORL pediátrica. SEORL, 2000.
- Benito Jiménez J, Villafruela Sanz MA. Vegetaciones adenoideas. Otitis media con efusión. *An Pediatr Monogr* 2003; 1: 72-80.
- Clarós P, Cruz Hernández M, Palomeque A. Aspectos pediátricos de la patología otorrinolaringológica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1195 (con más bibliografía de años anteriores).
- Cohen R, Levy C, Boucherat M et al. Five vs ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 458-63.
- Dagan R, Johnson CE, McLinn S et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavunalate vs azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 95-104.
- De la Flor i Bru J. Resfriado común. Faringitis aguda y recurrente. Otitis media. *Pediatr Integral* 2005; 9-3: 195-230.
- Esparcia M, Marco J. Otitis media serosa. En: Brines J et al. Tratamiento de las Enfermedades del aparato respiratorio en niños y adolescentes (Colección de Terapéutica Pediátrica, director M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2001.
- González de Dios J, Mollar Maseres J, Rebagliato Russo M. Evaluación del programa de detección precoz universal de la hipoacusia en el recién nacido. *An Pediatr* 2005; 63: 230-7.
- Gras Albert JR. Malformaciones congénitas más frecuentes de la vía aérea superior. *Pediat Integral* 2005; 9-3: 181-90.
- Hernández R. Otitis media aguda. En: Brines J. Tratamiento de las enfermedades del aparato respiratorio en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 2001.
- Herrero JD, Concha JA, Fernández N et al. Hipoacusia de detección postneonatal. Circunstancias que precisan evaluación auditiva. *An Pediatr* 2005; 63: 502-8.
- Keojamp BK, Nguyen MH, Ryan MW. Effects of buffered nasal saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway potency. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 679-82.
- Leibovitz E, Satran R, Piglansky L et al. Can otitis media caused by Haemophilus influenzae be distinguished from that caused by Streptococcus pneumoniae? *Pediatr Infect Dis J* 2002; 22: 509-14.
- Morant A. Hipoacusia. En: Brines J et al. Tratamiento de las Enfermedades del aparato respiratorio en niños y adolescentes (Colección de Terapéutica pediátrica, director: M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2001.
- Moya S, Marco J. Otitis media crónica. En: Brines J et al. Tratamiento de las Enfermedades respiratorias en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica (Director: M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2001.
- Muñoz López F. Rinitis alérgica y patología asociada. *Pediatr Integral* 2005; IX (7): 531-3.
- Nazar J. Amigdalectomía: nueva tecnología confrontada con la cirugía tradicional. *Rev Otorinolaringol C Cabeza Cuello* 2004; 64: 252-61.
- Paradise JL, Feldman HM, Cambell TF et al. Early versus delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 309-14.
- Roberts JE, Burchinal MR, Zeisel SA. Otitis media in early childhood in relation to children's school-age language and academic skills. *Pediatrics* 2002; 110: 696-706.
- Ruben RJ. Efficacy of ofloxacin and other otic preparations for otitis extern. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 108-10.
- Solanellas Soler J. Hipoacusia: identificación e intervención precoces. *Pediatr Integral* 2005; IX (4): 281-92.
- Tanz RR. Convenient schedules and short course treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 569-70.
- Unceta-Barrenechea L, Cuerno Ríos Y, González Santamaría A et al. Diagnóstico de la faringitis estreptocócica en la consulta de atención primaria: una antigua solución reconsiderada. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 314-20.

16.5 Patología de los senos paranasales. Sinusitis

P. Clarós, J. Caritg, M. Cruz-Hernández

Con frecuencia los senos paranasales se encuentran afectados, coincidiendo a veces con procesos respiratorios recidivantes, no sólo de vías altas, sino también del árbol bronquial. Además, en las broncopatías y en los procesos respiratorios de vías altas repetidos o subcrónicos, la sinusitis se considera como un factor causante de recidivas o cronicidad, al comportarse como un foco latente. Debe advertirse igualmente que en cualquier proceso inflamatorio banal de vías respiratorias altas puede existir una afectación sinusal, que sólo tendrá valor cuando persiste el velamiento radiológico pasado el proceso inicial causante. Entonces es cuando puede hablarse propiamente de sinusitis.

Desarrollo y fisiología de los senos

Los senos paranasales no se encuentran totalmente desarrollados en la infancia, sino que evolucionan durante la niñez, siendo distinto el grado de desarrollo de los diferentes senos (asincronía).

Senos maxilares. Acaparan el interés en la edad infantil (99% de la patología sinusal). No adquieren un tamaño apreciable radiológicamente hasta la edad de un año aproximadamente, no siendo asiento de infecciones ni de otros procesos patológicos antes de esta edad. Radiológicamente se muestran con una silueta de forma oblonga, en el sentido vertical; al avanzar la edad ambos diámetros, vertical y horizontal, aumentan, alcanzando hacia la edad de 6 ó 7 años una longitud similar en ambos sentidos, con forma aproximadamente triangular, con base en plano medio y vértice externo. Se comunican con las fosas nasales a nivel del hiato semilunar del meato medio, a través de un orificio situado en la extremidad superior de la pared interna del seno, de tal forma que el drenaje del mismo se encuentra dificultado, hecho que condiciona la mayor facilidad para la infección y retención de moco y pus en la cavidad. El suelo del seno maxilar está constituido por la apófisis alveolar del maxilar superior a nivel de la zona de implantación de los premolares (segundo premolar y aun el primero) y molares (primero y, a veces, el segundo).

Senos frontales. Se constituyen lentamente, de tal forma que hasta la edad de 7 años no tienen un tamaño apreciable, no adquiriendo significado patológico hasta esta edad. En edades anteriores, radiológicamente sólo se aprecia un pequeño receptáculo junto al borde interno de cada órbita, a nivel de la extremidad superior de las fosas nasales.

Senos etmoidales. Son tres grupos de celdillas con localización anterior, media y posterior, correspondientes a cada hueso etmoides. Si bien pueden apreciarse en los niños pequeños, radiológicamente no siempre son fáciles de distinguir antes de los tres años de edad, pues a la íntima proximidad a los demás senos, lo que dificulta su localización, se une el que fisiológicamente muestran una opacidad dentro de la edad señalada (hasta los 3 años).

Seno esfenoidal. Se presenta dividido en dos partes por un septum medio anteroposterior, que con frecuencia se encuentra desplazado a uno y otro lado; a su vez, ambos compartimientos, derecho e izquierdo, suelen estar subdivididos en otros más pequeños. La exploración radiológica de este seno no siempre es fácil; se recomienda efectuarla en tres proyecciones, dorsoventral, lateral y submentovertical, ya que se superpone a las estructuras vecinas. Patológicamente no adquiere significado hasta la edad de 15 años aproximadamente, si bien su desarrollo permite a veces la participación más precoz.

Función. Se estima que los senos intervienen, mediante la producción de moco, en la defensa antiinfecciosa local, al mismo tiempo que desempeñan un importante papel en la fonación, matizando el tono de voz en la ventilación de las fosas nasales, etc. Como es lógico, los senos participarán, a través de su mucosa, de todas las misiones fisiológicas y de las diversas desviaciones patológicas de las vías respiratorias altas.

SINUSITIS

Se trata de una inflamación de la mucosa de los senos paranasales generalmente de origen bacteriano; a menudo es difícil de distinguir de una simple rinofaringitis vírica o de una inflamación sinusal de causa alérgica. Estos dos procesos predisponen, a su vez, a la aparición de infecciones bacterianas de los senos paranasales.

Todos los senos se encuentran recubiertos por una mucosa, que se continúa con la nasal. La participación simultánea de varios senos en el proceso inflamatorio, edematoso o infeccioso, se debe, por una parte, a que la mucosa que los recubre es una hoja única sin solución de continuidad y, por otra parte, a que todos drenan en las fosas nasales (unos en el meato superior y otros en el medio) muy próximos unos de otros, a través de conductos que van desde el seno correspondiente a la fosa nasal, salvo los maxilares que, como se ha dicho, evacúan directamente a través de un pequeño orificio.

Etiopatogenia

En cuanto a *factores causales directos*, en primer lugar actúan las repetidas infecciones de vías respiratorias altas, favorecidas en parte por la inmadurez inmunológica. Como el orificio del seno maxilar es pequeño, con facilidad se obstruye, faltando la aireación normal, con lo que puede quedar acumulada secreción purulenta, a partir de la cual se produce la infección local. Aunque no se obstruya el orificio del seno, las características anatómicas descritas favorecen el depósito de pus y gérmenes, y, por tanto, la infección del mismo. Más propio del niño mayor, aunque muy infrecuente, es la infección sinusal como consecuencia de la perforación de la lámina ósea alveolar, consecutiva a la osteomielitis resultante de la infección de la raíz de la pieza dentaria correspondiente, en cuya extremidad se ha formado con anterioridad un absceso.

Agentes *causantes* de infección de los senos son: neumococos, *Haemophilus*, *Branhamella* (*Moraxella*) *catarrhalis*, estreptococos, estafilococos y anaerobios, como más frecuentes. *Pseudomonas aeruginosa* es el germen causal más frecuente en los pacientes afectos de fibrosis quística. Los virus responsables de las infecciones respiratorias más comunes son productores igualmente de las sinusitis. Entre las infecciones propias de la edad infantil todavía cabe recordar el sarampión, pero igual ocurre en otras virosis generalizadas con participación de la mucosa respiratoria. Los hongos (*Alternaria* y *Aspergillus*) son responsables de cuadros de sinusitis por mecanismo alérgico.

Factores favorecedores. Ya se conocen los déficit inmunitarios transitorios, tan frecuentes en la infancia, como predisponentes de las infecciones repetidas en el aparato respiratorio, y más aún los déficit congénitos más importantes, desde la agammaglobulinemia a la discinesia ciliar. Las adenoides hipertrofiadas impiden la ventilación nasal normal, el moco-pus se acumula en las fosas nasales y se favorece la infección de los senos. Otros factores a considerar son los enfriamientos y el acúmulo de agua en las cavidades sinusales, como a veces ocurre en niños mayorcitos, que practican la natación o el buceo en aguas contaminadas. Siempre se recordará que el edema de la mucosa sinusal es muy frecuente en los procesos alérgicos: la *sinupatía alérgica* bilateral persiste aún en las intercrisis, y puede servir como base del diagnóstico intercrítico de las alergopatías respiratorias.

Sintomatología y diagnóstico

En el niño no suele tener la agudeza propia del adulto. Se manifiesta frecuentemente como un foco latente, causa en muchas ocasiones de la recidiva de los procesos infecciosos de vías altas e incluso del árbol bronquial. Por este motivo, el hallazgo de la afección es muchas veces consecuencia de una exploración rutinaria, que debe hacerse en todo caso de broncopatía o infección recidivante de vías aéreas superiores. Como *síntomas más frecuentes* cabe citar: rinorrea persistente que, si es unilateral y de moco-pus, indica la posibilidad de sinusitis bacteriana y, si lo es

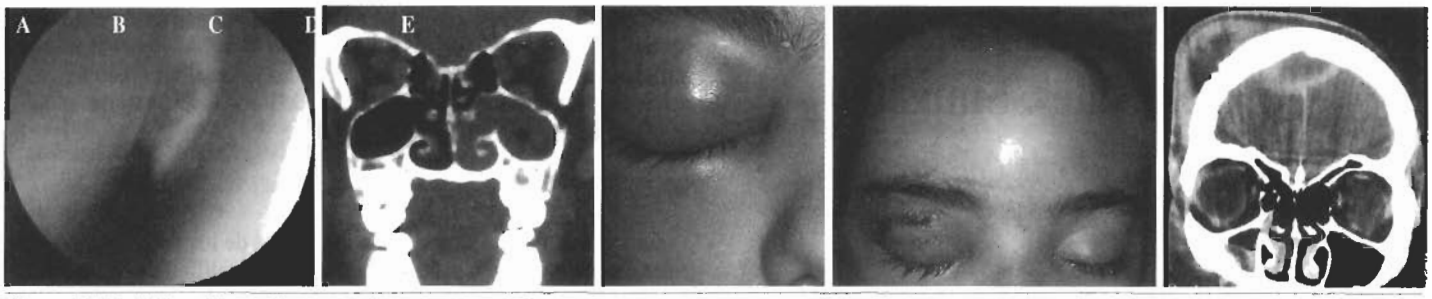


Figura 16.5.1. A) Sinusitis maxilar aguda, imagen endoscópica con mucopús en el meato medio. B) TC de senos: sinusitis maxiloetmoidal anterior del lado izquierdo. C) Complicaciones de la sinusitis: celulitis orbitaria preseptal. D) Complicaciones de la sinusitis: *Pott's Puffy Tumor.* Abscesos craneales múltiples provocados por la osteomielitis difusa de los huesos frontal y parietal. E) Complicaciones de la sinusitis: *Pott's Puffy Tumor.* TC sinusal: absceso subperióstico frontal y colección subdural en relación con la sinusitis previa.

de moco fluido y bilateral, puede corresponder a rinosinupatía alérgica; tos nocturna está provocada, generalmente, por la secreción sinusal, que drena más fácilmente de la cavidad con el decúbito lateral o supino adoptado durante el sueño; cefalea (excepcional en el niño, más frecuente en la sinusitis frontal); edema palpebral (sinusitis etmoidal), que afecta especialmente al párpado inferior, con carácter uni o bilateral, a veces precediendo a un alarmante cuadro de celulitis orbitaria. *Síntomas generales:* palidez, cercos periorbitarios, anorexia, febrícula. *Puntos dolorosos:* al presionar con la yema del pulgar en el extremo interno de la zona superciliar (sinusitis frontal) y sobre el hueso malar o inmediatamente por debajo de él (sinusitis maxilar). En el niño no siempre se refieren con objetividad, además de que el dolor es más propio de las sinusitis agudas supuradas, menos frecuentes. La *transiluminación* de los senos no aporta datos muy precisos en la edad infantil.

Diagnóstico diferencial. En ocasiones es difícil distinguir si se trata de un cuadro catarral vírico o de un proceso alérgico sin sobreinfección bacteriana. En niños pequeños, un cuerpo extraño intranasal o una adenoiditis purulenta pueden simular sinusitis. También hay que hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de cefalea.

Examen clínico. Permite encontrar secreción mucopurulenta en las fosas nasales o en la faringe, una mucosa nasal eritematosa, faringitis y otitis media aguda o serosa. A veces la presión sobre los senos paranasales es dolorosa o puede apreciarse un edema blando e indoloro de los párpados. El dolor facial no es específico insensible para el diagnóstico de sinusitis, sin embargo, el edema periorbitario en el contexto clínico descrito, es muy sugestivo de sinusitis. La presencia de material purulento en el meato medio es muy sugestivo de sinusitis aguda.

Exploraciones complementarias

Punción exploradora. En el seno maxilar (mediante un trocar, que se introduce por la nariz, en el meato inferior, perforando la pared del seno), practicada por un otorrinolaringólogo, únicamente en casos resistentes al tratamiento, donde al mismo tiempo es terapéutica. Ésta es una técnica que hoy en día está prácticamente abandonada.

Exploración endoscópica. Mediante ópticas adecuadas permite hacer un diagnóstico más preciso así como una toma bacteriológica y biopsia, si es necesaria.

Radiología. Es el procedimiento más útil para el diagnóstico de las sinupatías en pediatría, precisando su localización y naturaleza. Es, además, imprescindible para seguir la evolución del proceso y la eficacia del tratamiento. La densidad radiológica de los senos es similar a la de las órbitas y a la de las fosas nasales. Para apreciar estas características la radiografía se hará en decúbito prono, en proyección "mentón-nariz-placa". A veces los senos maxilares se encuentran divididos por varios tabiques fibrosos u óseos, sin significación patológica. En otras ocasiones, uno o ambos senos maxilares se encuentran escasamente desarrollados, lo que se ha de tener en cuenta para no confundir esta imagen hipoplásica con la de un seno ocupado. La obstrucción del orificio del seno maxilar sucederá cuando hay un gran edema de la mucosa nasal y también por engrosamiento del anillo óseo, como ocurre en la talasemia mayor. Como el proceso es bilateral, se aprecian ambos senos con una opacidad uniforme, de mediana densidad, al mismo tiempo que el engrosamiento de la mucosa de ambas fosas nasales en el primer caso. No corresponde, pues, a una verdadera sinusitis. Una densidad similar, también bilateral, se aprecia en casos de gran edema de la mucosa del seno, que llega a ocupar la totalidad o casi totalidad del mismo; en estos casos la observación detenida de la zona permite ver, casi siempre, la mucosa engrosada, que a veces no oblitera totalmente uno de los senos, viéndose una pequeña burbuja aérea en la zona central. La *sinusitis bacteriana* se manifiesta radiológicamente por la opacidad intensa, irregular, que afecta casi siempre a un solo seno o con distinta intensidad (Fig. 16.5.1). La *sinupatía alérgica* se pone en evidencia por un engrosamiento de la mucosa de ambos senos que, como se ha dicho, puede ocupar la casi totalidad de la cavidad. Más frecuente es encontrar el engrosamiento de la mucosa de sólo algunos milímetros, viéndose perfectamente el revestimiento de las paredes óseas. La coincidencia de esta imagen con la palidez de la mucosa nasal y la eosinofilia del moco aseguran el diagnóstico de sinupatía alérgica. Similar a la anterior es la imagen de las *sinusitis crónicas* en las que, además del engrosamiento de la mucosa, se visualiza la esclerosis del hueso que la circunda, signo característico a tener en cuenta. A veces la radiografía permite *apreciar otras formas de sinupatía*, como es la presencia de pólipos en el interior del seno, como consecuencia de sinusitis crónica, acúmulos quísticos mucosos o mucoceles, los raros quistes del seno y la aún más infrecuente osificación de las paredes del quiste y las tumoraciones propias o secundarias.

Para el diagnóstico de sinusitis etmoidal, por su localización y frecuentes complicaciones de vecindad (absceso subperióstico, celulitis orbitaria) es preferible la práctica de TC, que detecta con mayor precisión las alteraciones sinusales de modo que resulta muy útil en las situaciones atípicas, complicadas o crónicas. Las *indicaciones para practicar TC de senos* son: enfermedad sinusal con complicaciones orbitarias o del SNC; sinusitis de repetición y sinusitis prolongada o con respuesta inadecuada al tratamiento.

Ultrasonografía y RM. El examen por ultrasonidos es útil para detectar la presencia de líquido en el seno maxilar y pólipos en el interior del seno maxilar. Esta técnica tampoco ha tenido la repercusión clínico-diagnóstica que se le suponía. RM interesa en el estudio de los tejidos blandos afectados, pero poco sensible para demostrar afectación ósea. Se complementa con TC para el diagnóstico de las sinusitis fúngicas.

En conclusión, ante cualquier duda diagnóstica, TC de senos será la clave diagnóstica, no sólo para los senos anteriores, sino también para los posteriores (etmoidales y esfenoidales), así como en sus complicaciones.

TRATAMIENTO

Sinupatía alérgica. Cede con el uso de corticoides por vía oral, a las dosis habituales, antihistamínicos también orales, y localmente con aplicaciones de fármacos efedrínicos, bromuro de ipratropio y corticoides.

Su pronóstico se considera favorable, ya que puede curar en todos los casos, si bien las recidivas son muy frecuentes.

Sinusitis bacteriana. Hay que eliminar los factores condicionantes, cuando existen, como son las adenoides hipertrofiadas, la pieza dentaria responsable de la osteomielitis del suelo del seno. Asimismo y, dada su estrecha ligazón con las adenoiditis y los problemas de drenaje de las vías aéreas superiores, es importante enseñar al niño y a sus padres la manera de mantener la nariz y orofaringe "limpias", lo que puede ser una buena profilaxis.

Tratamiento antibiótico. Amoxicilina. Es el tratamiento de elección, se utiliza a dosis altas (70-90 mg/kg/día) asociada o no a ácido clavulánico (6-8 mg/kg/día). Por lo general es suficiente la amoxicilina sola, pero es preferible asociar ácido clavulánico en las sinusitis frontales o esfenoidales, en las sinusitis etmoidales complicadas y cuando falle el tratamiento con amoxicilina sola. Otros antibióticos, como la cefuroxima, también se han mostrado eficaces. Los pacientes con aspecto tóxico deben ser hospitalizados y tratados por vía parenteral con: amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona. En condiciones normales, la duración del tratamiento es de 10 días.

Tratamiento sintomático. El acúmulo de mucosidad purulenta en las fosas nasales aconseja, ocasionalmente, efectuar lavados con suero fisiológico o con cloruro de benzalconio, si bien esta práctica tiene un cierto peligro de ocasionar otitis por obstrucción de la trompa por el pus arrastrado por el lavado. Cuando el tratamiento médico no resuelve el problema hay que acudir al especialista: en una primera fase procederá al drenaje del seno, a través del cual se pueden administrar antibióticos localmente. Como segundo paso, entrará en consideración la limpieza quirúrgica del seno.

Tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico de las sinusitis bacterianas y fúngicas, así como las complicaciones sinusales, han seguido una evolución muy importante y las técnicas actuales son mínimamente invasivas. La cirugía endoscópica nasosinusal ofrece grandes ventajas quirúrgicas y no es mutilante. Esta cirugía permite acceder al meato medio, verdadero conflicto del drenaje de los senos maxilares y etmoidales y solucionar su obstrucción. En el niño pequeño es poco frecuente tener que hacer tratamientos quirúrgicos, pero en los niños mayores y en los adolescentes es algo más frecuente.

Evolución. Cuando el tratamiento es adecuado, la mejoría clínica es rápida, los pacientes quedan afebriles y disminuye claramente la tos y la rinorrea. Si a los 2 días el enfermo no ha mejorado, hay que replantearse el diagnóstico y el tratamiento.

COMPLICACIONES

Normalmente son la consecuencia de una sinusitis aguda evolucionada.

Complicaciones intracraneales. Más bien propias de las sinusitis frontales, esfenoidales o etmoidales y, por lo tanto, de niños de mayor edad, las lesiones incluyen: abscesos epidurales, subdurales y del parénquima cerebral. La trombosis del seno cavernoso es más específica de las etmoiditis y la trombosis del seno sagital superior corresponde al seno frontal. La osteomielitis craneal (del hueso frontal) o *tumor edematoso de Pott* es un absceso subperióstico del hueso frontal, que se presenta como una tumefacción localizada en la región frontal suprayacente, siendo el resultado de una sinusitis y osteomielitis frontal. El diagnóstico precoz y su tratamiento urgente serán necesarios para evitar graves complicaciones encefálicas, tales como el absceso cerebral y el enfisema. Las meningitis no son excepcionales, las secuelas neurológicas son posibles y la mortalidad no es despreciable.

Complicaciones orbitarias. Son la consecuencia de la extensión a través de la lámina papirácea del etmoides. Las celdas etmoidales a veces son muy finas y en algunos puntos presentan dehiscencias, que permiten el paso de la infección hacia la órbita, produciendo en ella las celulitis preseptales que afectan al párpado y al tejido cantal anterior del septum orbitario. Este cuadro responde normalmente a la terapia antibiótica, basada en el cultivo del contenido del seno maxilar. Las complicaciones que cruzan el septum orbitario, tales como la celulitis orbitaria, el absceso subperióstico y el absceso de la órbita, con frecuencia requieren un tratamiento quirúrgico, para solucionar los problemas oculares que se puedan ocasionar. Signos precoces de estas complicaciones son el edema palpebral, la proptosis y el dolor ocular al movimiento oculomotor y, más adelante, quemosis y oftalmoplejía parcial. La oftalmoplejía completa con pérdida de visión se instaura rápidamente, siendo necesaria una urgente actuación quirúrgica. El diagnóstico de todas las complicaciones se realiza mediante TC coronal y axial de senos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anon JB. Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2003; 5 (Suppl 1): 25-33.
- Brines J. Tratamiento de las Enfermedades del aparato respiratorio en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica Pediátrica (Director: M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2001.
- Brook I, Gober AE. Antimicrobial resistance in the nasopharyngeal flora of children with acute maxillary sinusitis and maxillary sinusitis recurring after amoxicillin therapy. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53: 399-402.
- Clarós P, Clarós A, Clarós DA. Atlas de otorrinolaringología en pediatría. *Drug Farma,* 2001.
- Clarós P, Cruz M, Palomeque A. Aspectos pediátricos de la patología otorrinolaringológica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001. p. 1195 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Goldsmith AJ, Rosenfeld RM. Treatment of pediatric sinusitis. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 413-26.
- Ibáñez S, Armengot M, Martorell A. Atelectasia crónica maxilar: causa infrecuente de opacidad radiológica persistente. *An Pediatr* 2005; 63: 169-71.
- Illner A, Davidson HC, Harnsberger HR et al. The silent sinus syndrome: Clinical and radiographic findings. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 503-6.
- Kakish K, Mahafza T, Batieha A et al. Clinical Sinusitis in children attending primary care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1071-4.
- Leung AK, Kellner JD. Acute sinusitis in children: diagnosis and management. *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 72-6.
- Zinreich SJ. Diseases of the sinuses. Diagnosis and management. Londres: BC Decker-Hamilton, 2001.

16.6 Síndrome de apnea obstructiva del sueño

M. Crespo

Los niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) presentan episodios de obstrucción total o parcial de la vía aérea durante el sueño, con ronquidos, retracciones o movimientos paradójicos de la pared costal y abdominal durante el sueño, pausas respiratorias, cefalea y somnolencia excesiva diurna, alteraciones del comportamiento (especialmente en niños pequeños), respiración bucal durante el día y facies adenoidea, hipertrofia amigdalar y, con frecuencia, obesidad o fallo para medrar. Todas o algunas de estas manifestaciones pueden pasar desapercibidas, siendo los síntomas diurnos inconstantes en niños, por lo demás, con frecuencia de comportamiento diurno normal y exploración clínica no relevante. Es habitual el retraso en el diagnóstico hasta varios meses tras el comienzo de los síntomas. El diagnóstico precoz permite prevenir las complicaciones a largo plazo: retraso del crecimiento, infecciones respiratorias de repetición, daño neurológico, hipertensión pulmonar o cor pulmonale, fundamentalmente. La fisiopatología del SAOS es, presumiblemente, igual que en adulto, pero la clínica y las circunstancias condicionantes son diferentes. La patología de la obstrucción de la vía respiratoria superior relacionada con el sueño puede ser un todo continuo que se inicia en el "roncador primario", pasa por el "síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior" y llega al "síndrome de apnea obstructiva del sueño" (Cuadro 16.6.1).

Concepto. La ausencia de flujo aéreo a nivel de las vías aéreas superiores se denomina apnea central si se debe a la pérdida de actividad de los centros respiratorios superiores y obstructiva si es consecuencia de la oclusión de las vías aéreas. Si participa tanto el fallo central como secundariamente, el componente obstructivo se considera apnea *mixta*.

Para Marcus es patológica la existencia de más de un episodio de apnea obstructiva por hora de sueño o la de más de tres desaturaciones por hora de sueño. Convencionalmente se define la apnea obstructiva como el "cese del flujo aéreo en boca y nariz durante más de 10 segundos, acompañado de persistentes esfuerzos inspiratorios". Si los episodios son más prolongados pueden acompañarse de bradicardia (con frecuencia cardíaca inferior a 50) y desaturación de O_2. Hipopnea es la disminución del flujo aéreo o de los movimientos toracoabdominales en un 50%, siempre que duren más de 10 segundos. Estos episodios se acompañan de una bajada de la saturación arterial de oxígeno de, al menos, un 4%. La *American Thoracic Society* admite como apnea obstructiva la ausencia total de flujo aéreo nasobucal durante, al menos, dos ciclos respiratorios asociada a esfuerzo toracoabdominal.

Este síndrome fue descrito por Osler y actualizado gracias a la aportación de Guilleminault en 1976, siendo hoy la principal causa de adenoamigdalectomía tras la disminución de las indicaciones por infecciones reiteradas, por la eficacia de la antibioterapia. El SAOS se considera consecuencia de la combinación de un anormal control neuromuscular y del estrechamiento de la vía aérea a nivel del tramo superior. La *prevalencia* se estima entre el 1 y el 3% de los niños, especialmente entre 2 y 6 años, sin diferencias en cuanto al sexo en el período prepuberal y con cierta predisposición familiar. Se estima que, en un grupo etario equivalente, el 10% son roncadores.

ETIOLOGÍA

La hipertrofia de adenoides y de amígdalas y las malformaciones del macizo faciomandibular, entre otras, son causa destacada. La tendencia al colapso puede aumentar con la flexión del cuello o la hipotonía muscular, tal como sucede en los prematuros o en los niños con enfermedades neuromusculares. En el período neonatal, aunque la mayor parte de las apneas son centrales, con frecuencia se asocia un componente obstructivo. La causa más frecuente de apnea obstructiva en el preescolar y escolar es la hipertrofia de adenoides y de amígdalas. Estos niños presentan una forma de obstrucción crónica parcial de las vías aéreas superiores. Confluyen siempre dos factores causantes: la obstrucción mecánica a nivel del paladar blando, anillo de Waldeyer y/o mandíbula y la hipotonía durante el sueño de la musculatura lingual.

Causas más significativas (Cuadro 16.6.2) son: prematuridad, hipertrofia adenoidea y amigdalar y malformaciones o deformidades craneofaciales (con micrognatia: secuencia de Pierre Robin, artrogriposis múltiple congénita; con hipoplasia mediofacial: síndrome de Down –se estima que entre el 30 y el 45% tienen SAOS–, síndrome de Larsen, síndrome de Crouzon, síndrome de Apert; con macroglosia: síndrome de Beckwith-Wiedemann). Entre otras aparecen: tabaquismo pasivo (véase cap. 25.6), patología neuromuscular (miopatía congénita, parálisis cerebral infantil, disautonomía adquirida), alteraciones del SNC (traumatismos, tumores, malformaciones de Arnold-Chiari), obesidad y otras (fármacos sedantes, nasofaringitis, estado postpalatoplastia, desviación del tabique nasal, tumores, quistes, hemangiomas). Dependiendo de la edad, existe predominio de unos u otros factores etiológicos, si bien la etiología predominante, como se ha repetido, en los niños es la hipertrofia adenotonsilar y los síndromes o malformaciones que afectan al macizo maxilofacial, y pueden intensificarse con el crecimiento.

PATOGENIA

La vía respiratoria alta comprende desde la nariz hasta la laringe. Desde nasofaringe a glotis tiene forma de tubo cuyas paredes son partes blandas mantenido por músculos. La disfunción de estos músculos orofaríngeos es básica para el desarrollo del SAOS en niños, pero, al menos en la mitad de los casos, el factor dominante es la pequeñez de la vía aérea superior. Durante el sueño se relajan los músculos dilatadores disminuyendo el cali-

Cuadro 16.6.1. Sueño y obstrucción de la vía respiratoria superior: un todo continuo desde el roncador primario al síndrome de apnea obstructiva (adaptado de Villa y De Miguel)

Grado	*Clínica*
0	No roncador, resistencia normal de la vía respiratoria.
1	Roncador ("roncador primario"), aumento de la resistencia de la vía respiratoria sin otros síntomas.
2	"Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior", alteraciones del sueño sin apnea, hipopnea ni hipoxemia.
3	Apnea, hipopnea, alteraciones del sueño sin desaturación, SAOS
4	Apnea, hipopnea, alteraciones del sueño con desaturación, SAOS
5	Cor pulmonale, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva

Cuadro 16.6.2. Etiología del síndrome de apnea obstructiva del sueño

Hipertrofia adenoidea	Síndrome de Pierre-Robin
Hipertrofia amigdalar	Síndrome de Treacher-Collins
Obesidad	Síndrome de Down
Síndrome fetal por warfarina	Macroglosia
Pólipos nasales	Acondroplasia
Rinitis alérgica crónica	Hematoma del tabique nasal
Atresia o estenosis de coanas	Síndrome de Cornelia de Lange
Desviación de tabique	Enfermedad de Crouzon
Postpaloplastia	Síndrome de Wiedemann-Beckwith
Hipoplasia mandibular	Acondroplasia
Mucopolisacaridosis	Síndrome de Klippel-Feil
Parálisis cerebral	Síndrome de Prader-Willi
Hipotiroidismo	Osteopetrosis

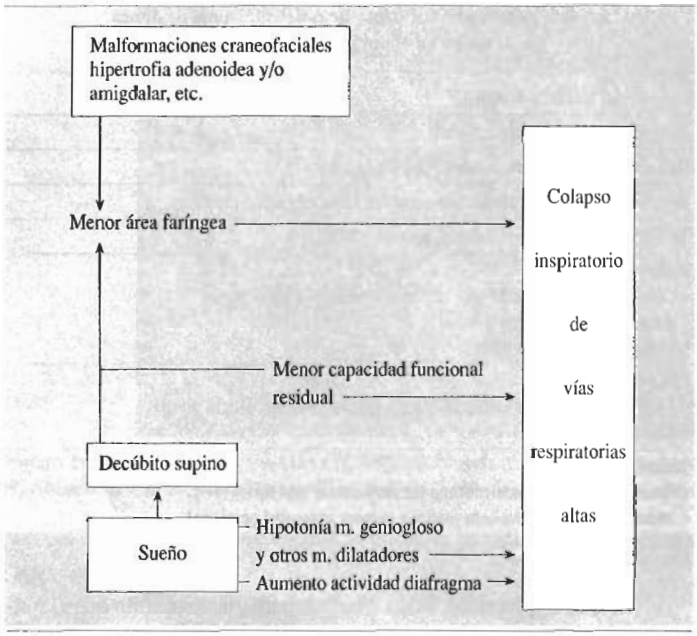


Figura 16.6.1. Patogenia de la obstrucción de vías respiratorias en el SAOS.

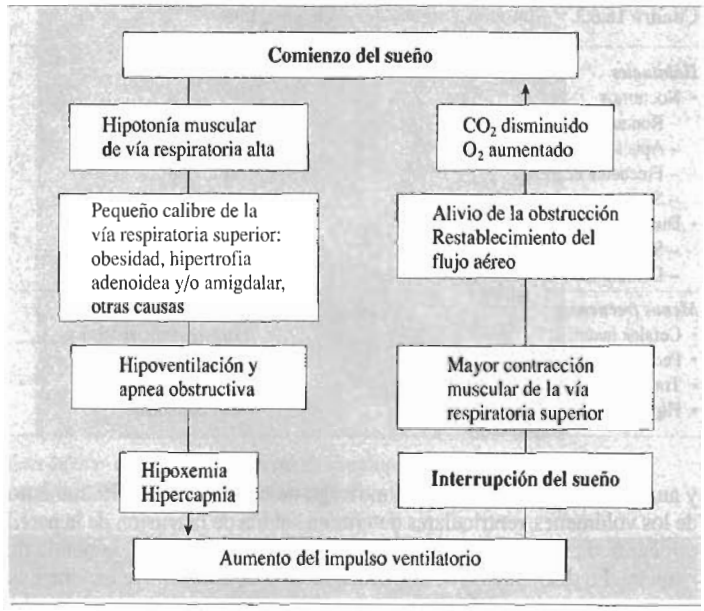


Figura 16.6.2. Fisiopatología del síndrome de apnea obstructiva del sueño en el niño.

bre; se altera el control reflejo de la vía aérea alta, el impulso respiratorio y la sensibilidad a varios mecanismos de control respiratorio. Esta vía, constituida por tejidos blandos, se colapsa con facilidad. El tono de sus paredes se mantiene por los músculos que rodean la faringe, oponiéndose al colapso tanto en flexión del cuello, como en inspiración. El normal equilibrio entre la fuerza de los músculos dilatadores y la presión creada por la energía contráctil diafragmática y la resistencia de la vía respiratoria en nariz o boca puede perderse al aumentar la resistencia nasal o al disminuir la actividad muscular dilatadora. Un control reflejo de la postura del cuello produce hiperextensión y aumento del tono de las paredes faríngeas, favoreciendo la permeabilidad de la vía aérea, cuando la asfixia alcanza un grado notable. La hipotonía muscular del músculo geniogloso y de otros músculos dilatadores de la faringe durante el sueño del niño, conservando la contracción del diafragma, conduce a la negatividad de la presión transmural de las vías aéreas, con tendencia a colapsarse la orofaringe. Este hecho ocurre cuando la presión subatmosférica faríngea generada durante la inspiración excede el dintel de las fuerzas estabilizadoras por la contracción de dilatadores y abductores de las vías respiratorias superiores (geniogloso, periestafilino externo y estilofaríngeo, principalmente). El calibre de la faringe a nivel del paladar blando depende del tensor del velo, palatogloso, palatofaríngeo y músculos de la úvula; a nivel lingual, predomina la acción del geniogloso y del geniohioideo (Fig. 16.6.1). La contracción de estos grupos musculares ha de hacerse de forma coordinada antes de la contracción diafragmática. En el SAOS, esta función contráctil está disminuida y desorganizada. En adultos con SAOS se ha comprobado que existen modificaciones histológicas (aumento del número de fibras del tipo IIa como expresión de un proceso de adaptación). La importante participación de los músculos del paladar, junto a su gran vulnerabilidad para la fatiga, podría contribuir a explicar porqué la obstrucción es importante a este nivel. La vía aérea a nivel de la base de la lengua tiene configuración de anillo, cuyo borde anterior es la base de la lengua y los límites posterior y laterales están constituidos por las paredes de la faringe; en el niño despierto la contracción activa de sus músculos mantiene la permeabilidad durante la fase inspiratoria. Mientras que en el sueño, preferentemente en el sueño REM, disminuye el tono de la musculatura orofaríngea hasta tal grado que, si actúa sobre una parcial obstrucción de la faringe, los esfuerzos inspiratorios pueden ocasionar el colapso de estas estructuras y, su oclusión, producir un episodio de apnea obstructiva. En este sentido, podría considerarse una enfermedad de la fase REM del sueño.

Fisiopatología. El flujo de aire se produce por diferencias de presiones. Durante la inspiración la presión es mayor en vías superiores que en los alvéolos y el flujo aéreo va de la boca y nariz al espacio alveolar. Durante la espiración la presión alveolar es más alta y el flujo de aire se dirige del espacio alveolar a la nariz y boca y al ambiente. Para que se produzcan estos flujos, la vía aérea tiene que estar permeable y los músculos respiratorios funcionar de forma cíclica con frecuencia, duración e intensidad regulada por el tronco cerebral. Las modificaciones inducidas por el sueño son factores críticos en la fisiopatología del SAOS: el tono y la respuesta a los estímulos por parte de los músculos dilatadores faríngeos disminuyen durante el sueño, con mayor intensidad durante la fase REM del mismo.

En el SAOS la vía aérea respiratoria alta reiteradamente se colapsa y cesa el flujo aéreo. La interrupción del flujo respiratorio conlleva hipoxia e hipercapnia con aumento del esfuerzo respiratorio hasta desencadenar en el despertar (despertar eléctrico en el EEG, *arousal*), momento en el que se abren de nuevo las vías respiratorias, restableciéndose el flujo de aire, con la hiperventilación subsiguiente. El niño vuelve a dormir y, de nuevo, aparece el colapso de la faringe, reiniciándose el ciclo. La hipercapnia y la obstrucción de las vías aéreas superiores son potentes estímulos para el despertar en todas las edades, en contraste con la hipoxia. Es dramático el compromiso del sueño de estos niños por la intensa fragmentación del mismo (Fig. 16.6.2). El término *arousal* representa el despertar electroencefalográfico (EEG) del que el niño no es consciente. Durante las fases de sueño I (sueño muy ligero) o II (ligero) los signos EEG de *arousal* pueden consistir en la reaparición de un ritmo alfa o en la aparición de uno o más complejos K, a veces seguido de un ritmo alfa. En las fases de sueño lento (III y IV) los signos EEG de *arousal* consisten en series de ondas delta seguidas de agujas del sueño y complejo K. En el sueño REM reaparece una actividad lenta, tipo alfa, o el trazado sufre una desincronización.

En la apnea obstructiva se interrumpe la ventilación del espacio alveolar, responsable del aumento de la $PaCO_2$ y de la disminución de la PaO_2, estimulándose los quimiorreceptores centrales y periféricos, con aumento de la frecuencia e intensidad de la actividad del centro respiratorio y, como consecuencia, de los músculos inspiratorios. Se crean presiones negativas que aumentan la llegada de sangre al corazón en diástole y, a la larga, causa de hipertensión pulmonar y fallo cardíaco derecho. El aumento de la $PaCO_2$ y la reducción de la PaO_2, muy variables, dependen de: 1) duración y frecuencia del episodio apneico; 2) grado de obstrucción (apnea o hipopnea); 3) reserva de oxígeno pulmonar dependiente del volumen pulmonar y de la concentración de oxígeno alveolar; y 4) falta de homogeneidad del intercambio gaseoso pulmonar.

Los cambios hemodinámicos producidos tras la resolución de las presiones negativas durante los episodios de apnea obstructiva contribuyen al aumento del gasto cardíaco y la tensión arterial sistémica. La presión arterial pulmonar sufre elevaciones que no regresan a su nivel basal

Cuadro 16.6.3. Síntomas y signos de SAOS en el niño

Habituales	
• Nocturnos	
– Ronquido	Dificultad respiratoria
– Apnea	Sudoración profusa
– Frecuente despertar	Insomnio
– Sueño en posiciones "raras"	Enuresis, sonambulismo
• Diurnos	
– Somnolencia	Respiración bucal
– Disminución del rendimiento escolar	Anorexia
Menos frecuentes	
• Cefalea matutina	Hipertensión sistémica
• Pectus excavatum	Falta de medro
• Trastornos del comportamiento	Policitemia
• Hipertensión pulmonar	Cor pulmonale

y aumentan progresivamente, con riesgo de cor pulmonale. El aumento de los volúmenes ventriculares determina subida de la tensión de la pared miocárdica para mantener el volumen minuto, con mayor demanda de oxígeno. La disminución de la frecuencia cardíaca constituye una medida cardioprotectora y guarda relación con la intensidad de la desaturación de oxígeno. La subida de la frecuencia cardíaca tras el cese de la apnea puede atribuirse al aumento de la actividad nerviosa simpática y a la disminución del tono vagal.

Fases y características del sueño. El sueño se desarrolla en fases que se suceden unas a otras en forma cíclica durante una noche de sueño. Cada ciclo se inicia con una fase I y se continúa con las demás ordenadamente. Los primeros ciclos son siempre completos, pero en los últimos pueden suprimirse las fases III y IV e incluso el sueño REM. La arquitectura normal del sueño del adulto comprende un 75-80% del total de fase no-REM (N-REM) y un 20-25% de fase REM. Esta estructura varía con la edad. El RN con tiempo total de 17 a 18 horas de sueño, el porcentaje de REM es del 50% y carece de sueño delta. El sueño N-REM se instaura de forma completa durante el primer año de vida, a la vez que se reduce al 25-30% el tiempo de sueño REM. Durante la infancia se alcanza la máxima duración y profundidad de sueño delta.

Fases del ciclo vigilia-sueño. Vigilia: despierto, EMG y EOG (electrooculograma) muestran actividad según conducta. EEG caracterizado por actividad rápida y de bajo voltaje con frecuencias mezcladas.

Fase N-REM. Fase I: transición entre vigilia y sueño. EEG: actividad de baja amplitud y frecuencias en la banda theta (3-7 cps). EMG: actividad tónica discreta. EOG: ausencia de movimientos rápidos de los ojos. *Fase II:* sigue a la fase anterior. EEG: patrón de base con actividad de bajo voltaje y frecuencias similares a la fase I, pero con dos fenómenos característicos: los *spindles* del sueño (ondas en forma de aguja de 12-14 cps, que aparecen con frecuencia de 3 a 8 minutos y duran cada una de ellas de 0,5 a 1,5 segundos) y los complejos K (ondas negativas escarpadas inmediatamente seguidas de un componente positivo, que aparecen con una densidad de 1 a 3 minutos). *Fases III y IV:* tienen EEG con ondas lentas (2 cps o menos) de gran amplitud. En estas fases se alcanzan en sueño profundo con EMG tónicamente activo.

Fase REM. Se caracteriza por los dos siguientes hechos: fenómenos tónicos con EEG con mezcla de frecuencias de alto voltaje. *Se pierde el tono muscular,* pero se presentan movimientos fásicos de alta intensidad y de corta duración, mioclonías y erecciones peneanas. En el EOG *aparecen movimientos oculares rápidos.* Esta fase se denomina también de sueño paradójico que, cuando se ha conseguido la arquitectura adulta del sueño, ocupa el 25% del sueño total, repartido en cuatro a cinco episodios que se suceden cada 90 minutos de media. Otros aspectos de la patología del sueño se exponen en el capítulo 22.11.

CLÍNICA

Está constituida fundamentalmente por la dificultad respiratoria nocturna, el ronquido y las pausas de apnea. En el SAOS ha de diferenciarse el ronquido simple, en ocasiones no fácil por la simple historia clínica

Cuadro 16.6.4. Principales características del síndrome de apnea obstructiva en el niño (Marcus, Carrol)

Pico de incidencia: 2-6 años
Relación varón/niña: próxima a 1
Habitualmente: hipertrofia adenoideo-amigdalar
Otras causas posibles: anomalías craneofaciales, obesidad
Somatometría: fallo para medrar, normal, obeso
Polisomnografía: • Obstrucción cíclica o hipoventilación obstructiva persistente • Arquitectura del sueño normal • Despertares: pueden faltar
Complicaciones: • Hiperactividad, retraso del desarrollo. Excesiva somnolencia diurna • Cor pulmonale
Tratamiento: • Quirúrgico: adenotonsilectomía (la mayoría de los casos) • Médico: CPAP (*continuous positive airway pressure*) ocasional

y los datos de exploración física. Por otra parte, no está claro que el ronquido primario sea o no benigno. En la clínica del SAOS vamos a encontrar tres grupos de manifestaciones: 1) ronquido nocturno, con respiración laboriosa, sueño inquieto, episodios de apnea, sudoración, entre otros. 2) Hallazgos físicos relacionados con la hipertrofia adenoidea y amigdalar. 3) Eventuales complicaciones, como hipertensión pulmonar o sistémica, retraso del crecimiento.

Hay historia previa de problemas respiratorios durante el sueño. El comienzo suele ser insidioso, con ronquido muy sonoro y ruidos como gruñidos o *gasping*. Siempre existe alguna forma de respiración ruidosa. La respiración es laboriosa, con aumento del esfuerzo respiratorio sin flujo de aire, fases de taquipnea, aleteo, tiraje supraesternal y movimiento paradójico del tórax en inspiración. Durante los períodos de obstrucción completa, el niño realiza esfuerzos respiratorios, pero no existe ronquido ni se detecta flujo de aire. Estos episodios se siguen de *gasping* o ruidos de atragantamiento, movimientos o despertares. Se asocia con frecuencia palidez o sudoración (Cuadro 16.6.3). Muestra igualmente tendencia a dormir en posturas que facilitan el paso del aire (decúbito prono, sentados, con hiperextensión del cuello, cabeza colgando de la cama, con las rodillas bajo el abdomen). No es infrecuente que los padres vigilen el sueño del niño toda la noche, estimulándole para terminar las apneas. Los episodios de hipopnea (sin obstrucción total al flujo de aire) pueden pasar desapercibidos. Los niños sufren la obstrucción preferentemente en la fase REM (fase de movimientos oculares rápidos) en las primeras horas de la madrugada, momentos en los que no suele ser observada por los padres.

Durante el día la respiración es normal, aunque ruidosa en algunos casos. Habitualmente existen síntomas asociados a la hipertrofia adenoamigdalina: obstrucción nasal, respiración bucal, hiponasalidad, facies adenoidea, frecuentes infecciones del tracto respiratorio superior y otitis media. En ocasiones se asocian disfagia y problemas de articulación del lenguaje, enuresis y fallo en el crecimiento, que depende tanto de la menor ingesta calórica, como del mayor gasto y alteraciones del eje GH-IGF. Abundan los casos familiares de apneas obstructivas y de roncadores.

De fenotipo adenoideo, estos niños roncadores habituales, cuando sufren gran número de episodios de apnea, precedidos casi siempre de sonoros ronquidos y respiración irregular, tienen un sueño superficial y entrecortado, causante de hipersomnolencia diurna, disminución del rendimiento escolar y de la capacidad de concentración. Se puede llegar a alterar la función de los quimiorreceptores, generando hipoxia e hipercapnia mantenida causantes de cefalea matutina y agresividad. La reiteración de las apneas obstructivas del sueño y su consiguiente hipoxia-hipercapnia persistente conducen a hipertensión pulmonar y fallo cardíaco. Una síntesis de las principales características de SAOS infantil se presenta en el Cuadro 16.6.4.

Exploración

Puede ser normal, retrasando el diagnóstico, pero destacan la respiración bucal y las anomalías faciales: facies adenoidea, hipoplasia maxilar, retro o micrognatia, desviación del tabique nasal, aumento de tamaño

Cuadro 16.6.5. Ronquido y síndrome de apnea obstructiva del sueño. Clasificación de Potsic

Grado I	Ronquido sólo con los catarros
Grado II	Ronquido franco
Grado III	Ronquido franco, respiración irregular y esfuerzo respiratorio
Grado IV	Pausas de apnea menores de 10 segundos
Grado V	Pausas de apnea mayores de 10 segundos
Recomendaciones	
Grados II y III	Estudio polisomnográfico
Grados IV y V	Tratamiento quirúrgico

Cuadro 16.6.6. Diagnóstico clínico del SAOS. *Score* de Brouillette

D: dificultad respiratoria	*A: apnea*	*S: ronquido*
Nunca: 0	No: 0	Nunca: 0
Ocasional: 1	Sí: 1	Ocasional: 1
Frecuente: 2		Frecuente: 2
Siempre: 3		Siempre: 3

Puntuación: 1,42 D + 1,41 A + 0,71 S – 3,83.
Interpretación: > 3,5: recomendable tratamiento quirúrgico; < 1: no procede tratamiento quirúrgico; 1-3,5: polisomnografía.

de los cornetes, pólipos, etc. Se ha de observar el tamaño de la lengua, amígdalas (la hiperplasia del tejido linfoide adenotonsilar influye más en la gravedad de la apnea que en el número de episodios de apnea obstructiva; no hay relación directa entre tamaño de adenoides y amígdalas y presencia de SAOS, ya que éste precisa de la hipertrofia citada y la hipotonía muscular durante el sueño) y úvula, la morfología del paladar, luz faríngea y si la mucosa del paladar es redundante. La auscultación pulmonar suele ser normal; la cardíaca puede revelar refuerzo del segundo tono a la vez que se percibe aumento del impulso del ventrículo derecho. Hay que valorar el tono muscular y el desarrollo psicomotor –especialmente el del lenguaje–, sin olvidar el crecimiento. Es importante observar al niño mientras duerme, oírle roncar, ver el patrón respiratorio durante el sueño, observando los episodios obstructivos (con esfuerzo respiratorio, sin ronquido, en los que no se puede auscultar entrada de aire).

Complicaciones

Como resultado de las continuas desaturaciones nocturnas o de la desestructuración del sueño surgen las complicaciones derivadas de la hipoxia crónica nocturna, la acidosis y el sueño fragmentado no reparador.

Cardiovasculares. La hipertensión pulmonar secundaria, consecuencia de la hipoxia recurrente, la hipercarbia y la acidosis respiratoria, es la más frecuente. Tiende a progresar a cor pulmonale. Se han descrito también insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca izquierda secundaria a insuficiencia cardíaca derecha o a hipertensión sistémica (más rara en el niño que en el adulto), edema pulmonar v muerte. El examen cardiológico es obligado antes de anestesiarlos, ya que se conocen casos de muerte perioperatoria. Las arritmias, frecuentes en adultos, no lo son tanto a esta edad. En lactantes se observan más bradicardias aisladas durante los episodios obstructivos. Algunos, durante el sueño, presentan extrasístoles ventriculares. Aunque no es frecuente, los niños con SAOS grave pueden requerir ingreso hospitalario urgente, entre otras razones por la repercusión cardiológica. Cuando el cuadro clínico de afectación cardíaca está plenamente establecido aparecen subcianosis o cianosis franca y signos de afectación cardíaca derecha (aumento del impulso ventricular derecho en hueco xifoideo, taquicardia, refuerzo del 2º ruido por hipertensión pulmonar e incluso ritmo de galope), con cardiomegalia de predominio derecho (punta elevada y redonda, y aumento del arco auricular derecho inferior) y signos de hipertensión pulmonar (prominencia del tronco y ramas proximales, con claridad periférica) en la radiografía de tórax. La hipertensión arterial pulmonar (HTP) y el cor pulmonale revierten una vez corregido o mejorado su compromiso aéreo obstructivo. El ECG es normal o con signos de sobrecarga ventricular derecha o, en ocasiones, disritmias en diverso grado y forma. En ecocardiografía se aprecia aumento de las cavidades derechas y alteraciones en el movimiento septal, que disminuye o se hace paradójico.

Neurológicas y del comportamiento. Somnolencia diurna, retraso psicomotor, descenso del rendimiento escolar, hiperactividad, agresividad y desinterés por el entorno. Se han descrito convulsiones y coma. Se observa una mejoría significativa en la capacidad cognitiva una vez liberada la obstrucción. Con clínica reiterativa de apneas nocturnas y la consecuente disrupción del sueño, disminuye significativamente el sueño REM. La deprivación del sueño REM durante el desarrollo conduce a cambios permanentes en la conducta y a modificaciones morfológicas y bioquímicas cerebrales en animales. La deprivación del sueño REM aumenta la excitabilidad neuronal y la actividad convulsiva.

Retraso del crecimiento. Secundario a anorexia y disfagia por hipertrofia adenoamigdalina, mayor gasto por aumento del trabajo respiratorio e hipoxia o bien por alteraciones en la secreción de hormona del crecimiento e IGF-1. Tras la adenoamigdalectomía recuperan el crecimiento normal, haciéndolo también los niveles séricos de IGF-I sin cambios significativos en la IGFBP-3. El porcentaje de niños con fallo para crecer varía mucho de unas a otras series (desde el 1 al 65%).

Enuresis. Es un hallazgo frecuente, probablemente debida a los despertares y a la disregulación de los líquidos corporales. Suele mejorar una vez liberada la obstrucción.

Respiratorias. Riesgo de aspiración de secreciones del tracto respiratorio superior. Hay descrito algún caso de apnea del sueño responsable de cuadros de asma pseudo-resistente a los glucocorticoides.

Agravamiento del SAOS. Se produce a veces al administrar fármacos sedantes o relajantes musculares.

DIAGNÓSTICO

El tamaño de las amígdalas y adenoides solamente no es válido para aceptar el compromiso respiratorio, y el ronquido persistente es sólo un indicador de riesgo de SAOS; el único diagnóstico de certeza se consigue mediante polisomnografía. El principal diagnóstico diferencial ha de hacerse con el "ronquido simple" y el "síndrome de resistencia aumentada de la vía respiratoria superior", una variante de la hipopnea durante el sueño.

Anamnesis. "El pediatra debería incluir en su anamnesis una pregunta tan sencilla como: ¿su hijo ronca durante el sueño?" (Potsic), buscar síntomas nocturnos (ronquido, dificultad respiratoria) y preguntar si dormido parece dejar de respirar (Cuadro 16.6.5). La tos crónica nocturna, a veces ausente en absoluto durante el día, es dato frecuentemente asociado. Otros síntomas se relacionan con alteraciones del sueño: fragmentado, con despertar frecuente y adopción de posturas "raras" para dormir, especialmente una posición de hiperextensión del cuello con el fin de mantener permeable la vía aérea. Brouillette y cols. han descrito un *sistema de puntuación para sospecha de SAOS*. Valorando el esfuerzo respiratorio o dificultad respiratoria, la presencia de apnea y el ronquido durante el sueño, se establece la puntuación final (Cuadro 16.6.6). Un valor superior a 3,5 hace recomendable el tratamiento quirúrgico, por ser diagnóstico de SAOS según los autores. El *índice de Brouillette* puede admitirse como criterio orientativo.

Exploración. Ha de ser completa con atención a síntomas y signos generales como los ya descritos y otros (falta de desarrollo, pectus excavatum, auscultación cardiopulmonar, signos de insuficiencia cardíaca, hipocratismo digital) y, especialmente, detenida en la esfera ORL. En niños con patología neuromuscular, una mínima hipertrofia amigdalina puede ser suficiente para la obstrucción. Se debe comprobar si hay respiración bucal, obstrucción nasal, halitosis y voz nasal, al igual que malformaciones craneofaciales, macroglosia o glosoptisis, explorando los pares craneales IX y XII a la búsqueda de parálisis glosofaríngeas. Se valorará la presencia de determinados síndromes que pueden presentar SAOS (Cuadro 16.6.2).

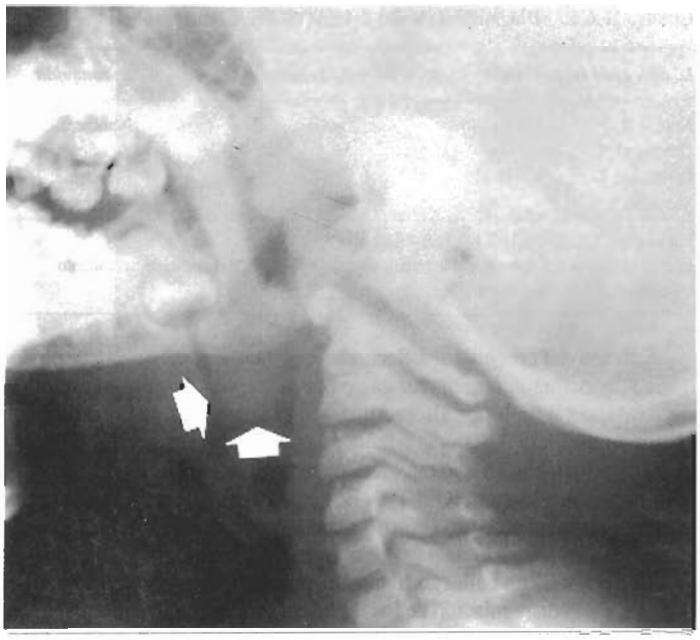


Figura 16.6.3. Radiografía lateral de cavum: oclusión importante de la luz de la vía aérea por hipertrofia amigdalar y adenoidea. Las amígdalas, pediculadas, son la principal causa obstructiva. El niño, de dos años de edad, ingresó por cor pulmonale.

Exámenes complementarios. La *radiografía lateral de cara y cuello* para evaluar la obstrucción del cavum es la primera exploración. En ocasiones puede mostrarse concluyente, pero la imagen estática puede manifestar poco de lo que realmente ocurre en la dinámica faríngea durante el sueño, de ahí su normalidad en, aproximadamente, el 50% de los casos (Fig. 16.6.3). *Otros recursos diagnósticos por la imagen* (TC, RM) son de aplicación selectiva.

La *polisomnografía nocturna* es el método definitivo para el diagnóstico. Detecta las alteraciones del sueño, la gravedad de los episodios y sirve como referencia tras el tratamiento. Se realiza en una Unidad de Sueño (preferentemente pediátrica ya que, tanto las técnicas como los valores de referencia, difieren de las del adulto) y, además del registro en vídeo del paciente, se monitorizan: EEG (1-3 derivaciones), flujo aéreo naso-bucal, movimientos de la pared torácica y abdominal, saturación arterial de oxígeno, CO_2, ECG y EMG submentoniano y registro de los movimientos oculares. Se puede monitorizar el pH intraesofágico. Este complejo sistema permite diferenciar: apnea, apnea obstructiva, apnea central, apnea mixta e hipopnea. Se analiza la duración total del sueño, el tiempo de REM y la eficiencia del sueño (el tiempo total de sueño dividido por el tiempo total monitorizado). La polisomnografía es adecuada si el tiempo total de sueño es ≥ 5 horas, la eficiencia del sueño es $\geq 85\%$ y el tiempo en REM es $\geq 15\%$.

Parámetros respiratorios: todo episodio obstructivo cuenta como patológico, independientemente de su duración. El índice de apneas (numero de episodios obstructivos/hora de sueño) superior a 1 es patológico. Con frecuencia se detectan episodios de hipoventilación prolongada (hipopneas), por lo que se necesita monitorizar el CO_2 espirado para conocer la cifra basal y su variación. Se valora la Sat O_2 basal durante el sueño y se registran las caídas, duración y su relación con el ECG y las distintas fases del sueño. Se considera anormal una saturación inferior al 90%, o una caída del 4% sobre la basal. Un episodio respiratorio, de cualquier duración, que se asocie con un descenso de la Sat O_2 mayor del 4%, debe considerarse como anormal si su número es mayor de 3 por hora de sueño.

Cuando no se disponga de polisomnografía nocturna se puede recurrir a los sonidos durante el sueño grabados en *cintas magnetofónicas* o a registros en *cintas de vídeo*, métodos válidos para sugerir la presencia de SAOS, pero sin suficiente especificidad para diferenciar entre niño roncador y portador de SAOS. Otros recursos diagnósticos, fundamentalmente con valor de *screening*, son: 1) *pulsioximetría nocturna:* con trazado positivo tiene un valor predictivo positivo superior al 97%; se ha demostrado la utilidad para estimar la gravedad del síndrome de apnea nocturna y acortar el tiempo de espera para la cirugía en la hipertrofia adenotonsilar y prever la adecuada atención en el postoperatorio de estos pacientes de riesgo (Cuadro 16.6.7). 2) *Polisomnografía de siesta:* aceptable si se consiguen ver los episodios. Puede no haber sueño REM y no detectarse SAOS.

Cuadro 16.6.7. Pulsioximetría nocturna

Trazado	
• Positivo:	Tres o más *cluster* o grupos de desaturaciones y tres o más desaturaciones inferiores al 90%
• Negativo:	Sin *cluster* ni desaturaciones menores del 90%
• No concluyente:	Sin requisitos de positivo o negativo

Interpretación: con trazado positivo: valor predictivo positivo superior al 97%. Los trazados negativos o no concluyentes tienen un alto número de falsos negativos. La pulsioximetría nocturna ha demostrado ser útil para estimar la gravedad del SAOS y acortar el tiempo de espera para tonsiloadenoidectomía y planificar los cuidados perioperatorios.

Estudio ORL: inspección directa de orofaringe y rinofaringe con fibroscopio flexible, a ser posible. La radiografía lateral del cuello sirve para valorar la obstrucción de la columna de aire por las adenoides. En los casos graves o con hipoplasia o malformación del macizo facial ayuda la cefalometría, RM y TC. *Estudio cardiológico:* ECG, radiografía de tórax y ecocardiograma, especialmente con Doppler para valorar el grado de hipertensión vascular pulmonar.

Clasificación. Puede establecerse después de un correcto diagnóstico, distinguiendo: *leve:* desarrollo psicomotor, crecimiento y función cardíaca normal. Índice de apnea: 1-3. $ETCO_2 < 55$ mmHg. Sat $O_2 \geq 92\%$. *Moderado:* retraso crecimiento, alteraciones neurológicas (alteraciones comportamiento, somnolencia diurna, escaso rendimiento escolar), alteraciones ECG/ecocardiográficas leves. Índice de apnea, 4-9. $ETCO_2$, 55-60 mmHg. Sat O_2 caídas al 80%. *Grave:* retraso crecimiento, retraso desarrollo, cor pulmonale. Índice de apnea ≥ 10. $ETCO_2 > 60$ mmHg, Sat $O_2 < 80\%$.

TRATAMIENTO

Guarda relación con la etiología de la obstrucción, de la intensidad de las manifestaciones clínicas, del resultado del estudio polisomnográfico y la importancia de las complicaciones. La Figura 16.6.4 muestra un algoritmo diagnóstico-terapéutico.

Entre los recursos de uso preferente se encuentran cirugía (amigdaloadenoidectomía), CPAP nasal, pérdida de peso y otras opciones quirúrgicas en casos seleccionados.

Adenoamígdalectomía. Es el tratamiento de elección con resolución del SAOS en casi todos los casos si no asocian anomalías craneofaciales intensas (la adenoidectomía sola raramente es suficiente). Está indicada en todos los casos de SAOS moderado-grave. En los casos leves, si el estudio de sueño es normal y tiene pocos síntomas, se puede esperar con controles periódicos. Todos los niños con un SAOS moderado-grave deben ser hospitalizados, con monitorización de pulsioximetría nocturna. Estos niños son de riesgo postquirúrgico por la eventual presentación de edema de vías respiratorias altas, edema pulmonar o fallo respiratorio. Han de ser considerados de *alto riesgo* los menores de 3 años, los niños con parálisis cerebral y los portadores de malformaciones craneofaciales.

Los beneficios de la adenoamigdalectomía pueden demorar su aparición hasta 6-8 semanas. A veces, la colocación de un tubo nasofaríngeo puede ser suficiente para evitar los episodios obstructivos, en tanto se realiza el tratamiento quirúrgico definitivo. También se emplea la presión positiva continua (*CPAP nasal*) con mascarilla, con o sin oxígeno. Cuando existe cor pulmonale hay mayor riesgo de complicaciones postoperatorias: arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva, edema de la vía aérea superior y edema agudo de pulmón.

Otras técnicas quirúrgicas. Septoplastia, en casos de desviación del tabique nasal. Glosoplexia, en casos de Pierre Robin. Epiglotoplastia, para la laringomalacia grave. Uvulofaringopalatoplastia con resección

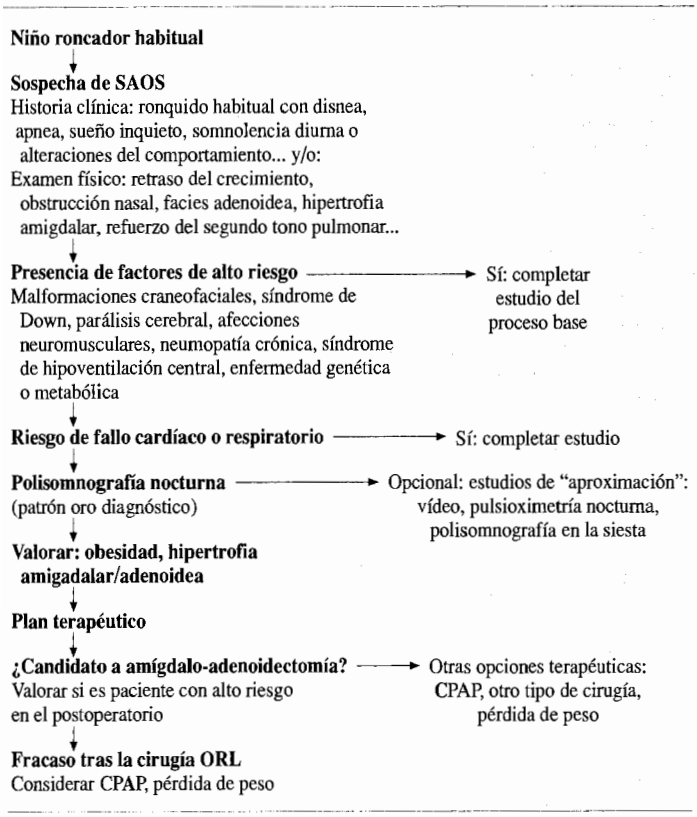


Figura 16.6.4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico (adaptado de *Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics*, 2002).

en cuña de la lengua, en pacientes con síndrome de Down. La cirugía maxilofacial, aplicable en algunas anomalías craneofaciales para la reconstrucción maxilomandibular, se debe posponer hasta que se complete el crecimiento facial. La osteogénesis para tracción mandibular se aplica como alternativa a la traqueotomía a largo plazo. Traqueostomía en niños con anomalías craneofaciales no corregibles, en obesos que no toleran el CPAP y que no consiguen adelgazar, y como puente a la cirugía en aquellos casos en los que ésta no puede practicarse y tienen SAOS grave con complicaciones. Dada la morbilidad y la repercusión en la calidad de vida del niño con traqueostomía, se realizará sólo en aquellos en los que es imprescindible y ha fracasado el CPAP nasal.

Presión positiva continua de la vía aérea: CPAP nasal. Se obtienen buenos resultados con este proceder. Consiste en una mascarilla facial que aporta aire comprimido regulado por un fluxímetro y obliga al paso de un flujo elevado de aire a través de una resistencia espiratoria fija en forma de columna de agua, consiguiendo una presión positiva continua en las vías aéreas superiores. Con una presión media de 8 cm H_2O (4 a 20 cm H_2O) es suficiente para eliminar apneas, desaturaciones e hipercapnia en la mayoría de los pacientes, ya que desaparece la sintomatología en el 86-90% de los casos. La CPAP reduce el índice de apneas, mejora la fragmentación del sueño e incrementa el tiempo de fase REM. La NCPAP actuando como una férula neumática que, colocada en las vías aéreas altas, evita su cierre, es especialmente útil en los pacientes pediátricos obesos y en aquellos en los que persiste SAOS tras la cirugía. La pérdida de peso resuelve el cuadro debido a obesidad. Aquí el CPAP nasal es el tratamiento hasta conseguir la reducción de peso suficiente para la mejoría del cuadro.

Oxigenoterapia nocturna. Se utiliza en pocas ocasiones. Se administra en la primera hora del sueño para mantener una Sat $O_2 > 95\%$ que algunos autores consideran suficiente para la prevención de episodios de desaturación significativa durante el resto de la noche. No está justificado su uso sistemático y puede ser peligrosa en los niños con hipertrofia adenoamigdalar e insuficiencia cardíaca congestiva.

Tratamiento farmacológico. Las medicaciones que estimulan el centro respiratorio (metilxantinas) son menos eficaces que en las apneas centrales. Los corticoides locales o sistémicos pueden conseguir una disminución parcial de la hipertrofia adenoidea.

Seguimiento. En los casos graves deben realizarse estudios polisomnográficos periódicos hasta la edad adulta, por el riesgo de recurrencia en la adolescencia. Futuras investigaciones han de aclarar las interrelaciones entre síndrome de muerte súbita, SAOS infantil y SAOS del adulto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Section on pediatric pulmonology, subcommittee on obstructive sleep apnea syndrome. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109: 704-12.
- Brook LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003; 142: 515-8.
- Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A et al. Nocturnal pulse oximetry as a abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000; 105: 405-12.
- Crespo M. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1209-14 (con citas bibliográficas de años previos).
- Gottlieb DJ, Vezine RM, Chase C et al. Symptoms of sleep-disordered breathing in five-year old children are associated with sleepiness and behavior problems. *Pediatrics* 2003; 112: 870-7.
- Nixon GM, Kermack AS, Davis GM et al. Planning Adenotonsillectomy in Children with Obstructive Sleep Apnea: The Role of Overnigth Oximetry. *Pediatrics* 2004; 113: 19-25.
- Sardón Prado O, González Pérez-Yarza E, Aldasoro Ruiz A et al. Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño. *An Pediatr* (Barc) 2006; 64: 120-5.

16.7 Patología laringo-traqueal

X. Pastor-Durán, M. Hernández-Martínez

Laringe y tráquea representan un auténtico cuello de botella del aparato respiratorio, por donde debe circular todo el flujo de gases que permiten la hematosis. De ahí que cualquier afección que comprometa, aunque sea de forma mínima, esta función fisiológica irá seguida de graves manifestaciones clínicas. La segunda función de estas estructuras es la locución, que precisa la integridad estructural y funcional de la laringe. El panorama de las afecciones más interesantes de este capítulo, las laringitis, se trata con mayor detalle en el capítulo 16.8 y está marcado por la disminución relativa de las formas agudas y un cierto aumento de las recidivantes, con marcado descenso de la difteria y otras laringitis bacterianas y el abrumador dominio presente de la etiología viral. También preocupan en mayor medida una serie de situaciones de disfonía en los niños, cuya base estriba a menudo en un abuso de la locución, consecuencia de un aprendizaje erróneo y que puede abocar en una disfonía crónica, de por vida. Todo ello en una situación general de la patología respiratoria, donde cada vez parecen existir más bronquitis en el niño y menos laringitis, tal vez en relación con factores exógenos (contaminación) y endógenos (respuesta inmune de hipersensibilidad). Las afecciones infecciosas e inflamatorias van a representar la mayor parte, siguiendo en orden de frecuencia, aunque situadas a gran distancia, las malformaciones congénitas, de cierta importancia en el período neonatal, y la rara patología tumoral. La etiología traumática no ofrece todavía una incidencia importante, dentro del aumento actual de todos los traumatismos. Sin embargo,

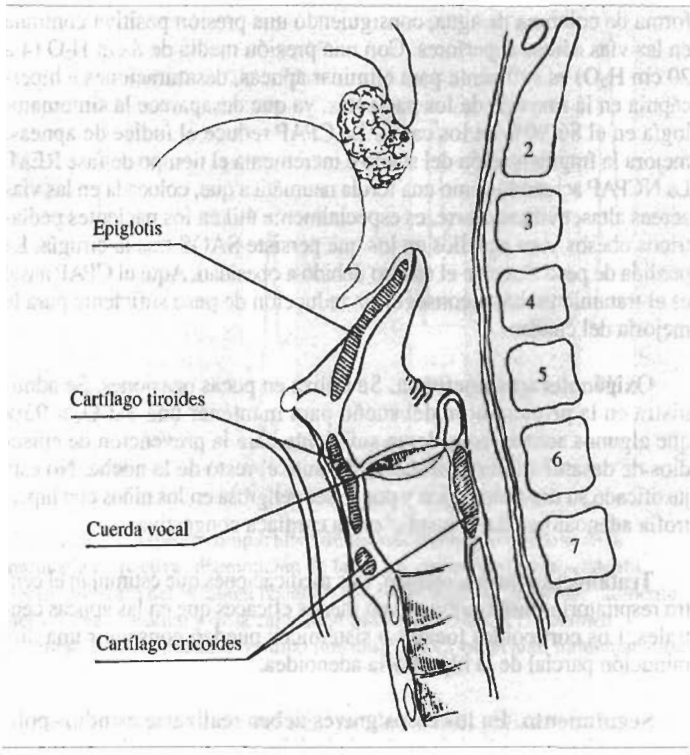


Figura 16.7.1. Estructura anatómica de la laringe.

debe contemplarse con atención el incremento de las secuelas por yatrogenia en enfermos sometidos a manipulaciones repetidas y prolongadas. En los últimos años, los avances en el terreno de las técnicas de diagnóstico por imagen de alta resolución y la microcirugía endoscópica han abierto nuevas y sofisticadas posibilidades tanto diagnósticas como terapéuticas.

Aunque con fines didácticos se pretenda localizar los procesos en cada una de las estructuras comentadas (Fig. 16.7.1), una vez más debe tenerse en cuenta que las separaciones no están tan definidas como para limitar un proceso por una simple denominación anatómica; la mucosa que recubre la laringe, tráquea y bronquios, aunque estructuralmente permite algunas características diferenciales, funcionalmente, como también ocurre en tramos altos, constituye una unidad por lo que, ante una noxa infecciosa o inflamatoria, suele participar de forma conjunta, en mayor o menor grado. De hecho, denominaciones habituales son laringotraqueítis y laringotraqueobronquitis.

FUNCIONES Y SEMIOLOGÍA

Así como la tráquea desempeña un cometido defensivo y de mecánica ventilatoria, la laringe cumple varias funciones. La acción respiratoria regula el paso de aire inspirado y espirado; una disminución en su luz de cualquier etiología origina un estridor inspiratorio o una disnea inspiratoria con tiraje. Las vías respiratorias inferiores se protegen de la entrada de partículas sólidas o líquidas en el momento de la deglución de dos formas: el cierre de la epiglotis y su ascensión en el momento deglutorio. Su gran sensibilidad permite la rápida respuesta del reflejo tusígeno, la aparición de la tos y la expulsión de las partículas que en un momento hayan podido franquear la entrada de la misma. Finalmente, la función fonatoria se adquiere en el curso del desarrollo. Aparte de las alteraciones psicofuncionales propias de otros capítulos, interesa especialmente aquí la disfonía, de más relieve en el niño mayor, y la tonalidad del llanto en el lactante, junto al estridor.

Estridor

Representa la manifestación clínica característica de la afectación laringo-traqueal. Puede observarse en los dos períodos de la respiración. En la afectación laríngea corresponde a la inspiración, mientras que la aparición en la espiración sugiere una causa traqueal. En casos graves y cuando la obstrucción obedece a una causa fija en la glotis o subglotis, se puede manifestar con un componente bifásico. El estridor es producido por estrechamiento u obstrucción de la apertura laríngea o de la región subglótica, que constituye la zona más estrecha de la estructura laringo-traqueal. El flujo aéreo adquiere un carácter turbulento que da lugar a una vibración de las estructuras circundantes, que tienen una menor rigidez. Puede aparecer únicamente en los momentos de agitación y subsiguiente aumento en la velocidad del flujo aéreo, desapareciendo con el reposo, siendo esto característico de grados menores de estrechamiento. El estridor suele variar con los cambios de posición de la cabeza: la hiperextensión disminuye el ruido, mientras que la flexión puede aumentarlo, lo mismo que sucede con ocasión de las comidas y la agitación. Las *causas de estridor* quedan reseñadas en el Cuadro 16.7.1. Si con razón se

Cuadro 16.7.1. Causas de estridor

Origen en vías respiratorias
- Epiglotis
  - Anomalías congénitas
    - Quistes aritenoepiglóticos
    - Quistes dermoides y tireoglosos
    - Tiroides lingual
    - "Epiglotis lacia"
  - Inflamaciones
- Laringe y región subglótica
  - Anomalías congénitas
    - Atresia laríngea
    - Hemangioma o linfangioma
    - Parálisis de las cuerdas vocales (uni o bilateral)
    - Estenosis laríngea y subglótica
    - Membranas laríngeas
    - Laringomalacia
    - Quiste laríngeo. Papiloma
  - Traumas
    - Connatal
    - Postlaringoscopia o intubación
  - Inflamación
    - Laringitis. Absceso laríngeo
    - Edema subglótico (de origen alérgico)
  - Cuerpo extraño
    - Radioopaco o radiolucente
  - Alteración metabólica
    - Laringoespasmo hipocalcémico
- Tráquea
  - Anomalías congénitas
    - Hemangioma o linfangioma
    - Traqueomalacia
    - Anomalías de los cartílagos (malacia segmentaria)
    - Estenosis traqueal. Membranas traqueales
  - Cuerpos extraños
    - Radioopaco o radiolucente
  - Postoperatorio
    - Postintubación traqueal
    - Estenosis postraqueotomía
    - Estrechez a nivel de fístula traqueoesofágica
- Otras causas
  - Disfunción de cuerdas vocales

Origen fuera de vías respiratorias
- Congénito
  - Afectación traqueal
  - Carcinoma de tiroides
  - Anillo vascular de arteria anómala
  - Atresia esofágica. Fístula traqueoesofágica
  - Tejido tiroideo ectópico. Bocio congénito
- Inflamatorio
  - Absceso retrofaríngeo y retroesofágico
- Cuerpos extraños
  - Esófago
- Yatrogénico
  - Cierre de fístula traqueoesofágica
  - Cirugía de mediastino medio
- Neurogénico
  - Tics

dice que *no toda sibilancia es asma, de igual forma no todo estridor es laringitis*. Para ello puede ser preciso practicar exploración endoscópica (laringoscopia, traqueobroncoscopia, esofagoscopia) y TC, RM helicoidal, y tomografía con haces de electrones, que vienen a sustituir o completar la clásica radiografía (AP y lateral). La introducción de potentes herramientas informáticas permite la reconstrucción tridimensional y su análisis independiente en la pantalla del ordenador, facilitando en gran manera la compresión de unas patologías en las que el mínimo detalle tiene interés para tomar decisiones terapéuticas. Como *factores predisponentes* del estridor deben considerarse la menor dureza cartilaginosa, la estrechez del órgano, la debilidad de fijación de la mucosa (facilita la formación de edema y su despegamiento), así como la mayor reactividad de la fibra muscular lisa, que tiende al espasmo.

Disfonía

Es síntoma muy frecuente en el niño, correspondiendo a cambios en los caracteres normales de la voz. Se suele valorar poco y, sin embargo, puede ser el comienzo de una afectación progresiva que desemboca en la obstrucción de la vía aérea o corresponde a una alteración neurológica con participación de los nervios laríngeos. Esta alteración de la voz es, generalmente, consecutiva a procesos inflamatorios de etiología viral y más rara vez bacteriana. En el niño pequeño puede presentarse a causa de malformaciones congénitas de la laringe, sin olvidar la de origen traumático, neoformaciones benignas o malignas (ambas raras en el niño), de origen endocrino (tiroides, adrenales, gónadas, hipófisis) y finalmente, la posibilidad no excepcional de disfonías funcionales secundarias a problemas psicológicos o emocionales.

Síndrome obstructivo laríngeo agudo

Se manifiesta por descenso inspiratorio de la laringe, tiraje intercostal, disnea inspiratoria y estridor (huélfago), junto a voz ronca y tos crupal (de perro), posición del niño con la cabeza en retroflexión, presencia de estasis venosa, pulso paradójico y aleteo nasal. Todo ello con posible alteración general (palidez, inquietud y angustia), cardíaca (taquicardia, pulso filiforme, cianosis, etc.) y neurológica (sopor, incoordinación).

Hiperreactividad laríngea

La función defensiva de la laringe se pone de manifiesto por la importancia de su musculatura y su carácter reflexógeno, lo cual va a explicar la frecuencia y gravedad, sobre todo en el curso del primer año de vida, de ciertos trastornos relacionados con la motilidad propia de víscera hueca. Clínicamente se van a traducir en espasmo laríngeo (laringitis estridulosa, tos ferina, cuerpo extraño, maniobras exploratorias) o laringoespasmo (hipocalcémico, convulsivo).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Laringomalacia

Denominada también *estridor laríngeo congénito*, de etiología desconocida, es la más frecuente de las anomalías laríngeas congénitas. El cuadro clínico se inicia a los pocos días o semanas, manifestándose como un estridor inspiratorio, que se acentúa con la ingesta, el llanto o en el curso de infecciones respiratorias y varía según la posición, aumenta en la hiperflexión y disminuye o desaparece en la hiperextensión de la cabeza, actitud que adopta el lactante espontáneamente. La voz y el llanto permanecen claros, siendo la tolerancia, generalmente, buena. Es intenso durante los primeros meses, para ir disminuyendo alrededor del primer año y desaparece definitivamente en el segundo. El diagnóstico se efectúa por el cuadro clínico. Si se practica una radiografía lateral de laringe, puede ser normal o bien apreciar la horizontalización de la epiglotis. La laringoscopia, realizada mediante endoscopia flexible, lo confirma. A pesar de su benignidad existen ciertas circunstancias en donde el *pronóstico* es peor: a) infecciones de vías respiratorias altas, en las que la intensidad del estridor aumenta, llegando en ocasiones a ser permanente, con producción, en casos excepcionales, de crisis de apnea; b) síndromes de aspiración; y c) asociación del SNC con otras anomalías (encefalopatías), cardíacas (cardiopatías congénitas) o afecciones esqueléticas (displasias óseas, raquitismo).

Etiología. Han sido invocadas hipótesis malformativas, patogenia neurogénica y menor consistencia cartilaginosa (cartilagomalacia), asociada a un factor muscular (hipotonía muscular local). Esto último viene refrendado por la laringoscopia y por el estudio radiológico de la zona laríngea, en donde el ángulo que forman la epiglotis y la base de la lengua, de 45° en condiciones normales, está disminuido, hallándose la epiglotis en posición horizontal y la base de la lengua desplazada en sentido posterior. Algunos pacientes presentan síntomas de laxitud musculoligamentosa y menor dureza cartilaginosa a otros niveles, por ejemplo, en los pabellones auriculares. En cuanto al nerviosismo, puede ser secundario a la dificultad respiratoria y a la preocupación ambiental, pero en algunos casos es primitivo, lo que permite hablar de estridor laríngeo congénito neurogénico, algo más rebelde que el tipo musculocartilaginoso habitual. Conviene siempre descartar la coexistencia de malformaciones asociadas de las vías aéreas intratorácicas que pueden estar presentes hasta en una quinta parte de los casos. También es importante despejar dudas sobre la coexistencia de reflujo gastroesofágico, del que sigue existiendo controversia sobre si puede ser causa o consecuencia de la laringomalacia. En el primer caso por edema secundario a la inflamación producida por irritación química. En el segundo aspecto como consecuencia de un desajuste de las presiones intratorácicas como resultado de los trastornos del flujo aéreo.

Tratamiento. Será paliativo, mediante posición prona y administración de pequeñas cantidades de alimento, evitando los episodios de atragantamiento. Generalmente, la clínica mejora a partir de los 6 meses y desaparece a los 12-24 meses de edad, según se dijo. Se procurará evitar o paliar los procesos respiratorios agudos que agravan el cuadro. La administración de calcio y vitaminas A y D, actuaría como placebo o sobre la inmunidad más que en el aumento de consistencia del esqueleto cartilaginoso. En un 10% de los casos, el cuadro clínico puede revestir gravedad asociando insuficiencia respiratoria progresiva y persistente. En estos casos es frecuente hallar una hipertrofia de la epiglotis o de los repliegues ariteno-epiglóticos, siendo dichos pacientes tributarios de una supraglotoplastia mediante microcirugía reductora endoscópica.

Traqueomalacia

Aunque a veces es confundida con la anterior, si se individualiza es para separar cuadros debidos a un defecto congénito de parte o de toda la pared traqueal por ausencia, malformaciones o reblandecimiento de los cartílagos. La forma más frecuente es debida a la compresión extrínseca generalmente debida a malformaciones vasculares de los grandes vasos sanguíneos con los que se relaciona íntimamente. Más raramente se ve asociada con la atresia de esófago o las fístulas tráqueo-esofágicas, bien de forma primaria o tras la reparación quirúrgica. Por último, están descritas formas adquiridas en lactantes pequeños que han padecido una ventilación mecánica o una traqueostomía prolongada.

Clínica. Produce dificultad respiratoria, respiración sonora o estridor. Otras veces cursa en forma de intensas crisis disneicas, que pueden conducir a la muerte del paciente, si no son tratadas de forma adecuada con intubación y ventilación controlada. La tos es seca y perruna. El mayor o menor grado de malacia determinará la gravedad del cuadro clínico. La exploración radiológica en inspiración y espiración permitirá observar un notable colapso de la tráquea en la inspiración y, sobre todo, en la espiración (normalmente en la inspiración se ensancha y se estrecha en la espiración), sin embargo su sensibilidad es reducida (62%). La TC de alta definición permite visualizar anomalías estructurales, cuando se practican cortes seriados muy finos. La traqueoscopia confirma el diagnóstico al observar cómo la pared traqueal posterior se abomba hacia adelante en la espiración, obliterando parcial o totalmente la luz.

Tratamiento. Dependerá del grado de obstrucción, pero siempre va a ser complejo e individualizado. La técnica más eficaz es la aortopexia. Otras técnicas empleadas han sido la fijación externa mediante injertos costales, la colocación de mallas autoexpansivas intraluminales (*stent*) o el trasplante traqueal de dudosos resultados. La intubación endotraqueal es obligatoria en raros casos de disnea grave, en los que el pro-

nóstico queda ensombrecido, al igual que si coexistiesen malformaciones cardíacas. Como en la laringomalacia, cuando no hay otros factores, la mejoría se inicia a los 6 meses y la curación espontánea ocurre hacia los 12-24 meses de edad en la mayoría de casos.

Las *malformaciones en sentido estricto* a este nivel son numerosas, pero entre todas ellas destacan, por su mayor frecuencia, su clínica y la indicación de practicar una endoscopia, las citadas a continuación.

Membranas laríngeas y traqueales congénitas

Son una rara anomalía, resultado de una detención evolutiva en la formación de la laringe alrededor de la 10ª semana de vida fetal. Las situadas en la región glótica son las más comunes, a nivel de la parte superior de las cuerdas o, de hecho, entre porciones de las cuerdas membranosas. Los síntomas aparecen desde el nacimiento, el llanto es débil, disfónico y bitonal, siendo llamativo el estridor con mayor o menor dificultad respiratoria, según el grado de estrechamiento de la vía aérea. El diagnóstico se efectúa por laringoscopia directa. El tratamiento es quirúrgico. El control debe ser muy riguroso por la posibilidad de aparecer edema o estenosis cicatrizal tras las dilataciones. Las *membranas traqueales* son incompletas con una pequeña apertura central detectada por traqueoscopia. Para el tratamiento suele ser suficiente la dilatación. En cambio, las *membranas bronquiales* son completas y obstruyen total o parcialmente la luz bronquial, produciendo atelectasias o enfisema.

Hemangioma subglótico

Se considera como un proceso raro, si bien puede que sea más frecuente de lo que sugieren las cifras comunicadas, debido a que el epitelio de la mucosa lo enmascara y sólo puede ser identificado por examen microscópico. Se presenta más en el sexo femenino y en la mitad de los casos se asocia con angiomas cutáneos. Puede ser asintomático hasta la edad de 1 a 3 meses, cuando de forma insidiosa y progresiva se instaura un cuadro de estridor y dificultad respiratoria acompañada de tos espasmódica, llanto normal, dificultad a la deglución y detención de la curva pondo-estatural, todo ello consecuencia de un rápido crecimiento. Hacia el año de edad suele sufrir una regresión, llegando a desaparecer espontáneamente, como otros angiomas, aunque puede prolongarse algunos años. La presencia de hemangiomas cutáneos facilita el diagnóstico. No es aconsejable practicar una biopsia, que resulta peligrosa por la hemorragia y la difícil hemostasia. La TC permite una buena valoración. La radiación está contraindicada. La *administración de glucocorticoides* no siempre da los resultados deseados y su prolongación produce los efectos secundarios conocidos. El tratamiento es quirúrgico, utilizando láser para ser el máximo de precisos en la excisión, siempre que la vía respiratoria se vea comprometida, o bien la *crioterapia*.

Estenosis subglótica congénita

Puede estar ocasionada por engrosamiento de los tejidos blandos en el área subglótica, a veces de las propias cuerdas o por malformación congénita del cartílago cricoides. Dependiendo de la intensidad de la estenosis, aparecerá un mayor o menor grado de dificultad respiratoria y estridor. La voz y el llanto suelen ser normales. La agitación y las infecciones intercurrentes suelen agravar el cuadro. El diagnóstico definitivo se efectúa por endoscopia. La mitad de los casos van a requerir de una traqueotomía temporal. La evolución suele ser favorable, coincidiendo con el desarrollo de la laringe dentro del proceso general del crecimiento.

Fisura o hendidura laríngea

Consiste en un raro defecto en la fusión dorsal del cartílago cricoides entre la 6ª y 7ª semanas de gestación. Puede ser familiar (carácter AD). Un tercio de los casos se asocian entre otros a la atresia de esófago y fístulas traqueoesofágicas, al labio leporino, a la hendidura palatina y a ciertos síndromes malformativos, como el de Opitz-Frias y el de Pallister-Hal. En casos extremos puede prolongarse hasta la tráquea, llegando a la carina. Se describen cinco tipos: 1) forma oculta, sólo diagnosticable mediante la inspección directa; 2) forma supraglótica interaritenoidea; 3) forma cricoidea posterior; 4) forma cricoidea con extensión a la membrana traqueoesofágica en su porción cervical; 5) forma intratorácica limitada a la membrana traqueoesofágica. La sintomatología depende de la inhalación alimentaria con cuadros de aspiración y crisis de cianosis, coincidiendo con la alimentación y conducen a bronconeumopatías recidivantes. Los pacientes presentan también llanto débil, afonía y estridor. El examen radiológico no es determinante. El diagnóstico se efectuará por endoscopia. El tratamiento es quirúrgico.

Parálisis congénita de las cuerdas vocales

Puede ser bilateral o unilateral. La primera es el resultado de graves malformaciones o lesiones del sistema nervioso central, aunque en ocasiones puede presentarse como anomalía aislada, que mejora espontáneamente hacia los tres meses de edad. La situación es precaria y, de aparecer alguna complicación de la vía respiratoria, lo que es banal en un niño normal, se torna en una situación grave en los pacientes con este problema, requiriendo traqueostomía hasta un 50% de los mismos. Las formas unilaterales pueden ser aisladas, asociadas a malformaciones cardíacas y de los grandes vasos, enfermedades neurológicas o bien traumáticas como consecuencia de un parto difícil. El estridor puede ser el único síntoma, evidenciable unas semanas después del nacimiento. Puede desaparecer al final de la edad de la lactancia, siendo bueno el pronóstico de la función vocal. El diagnóstico se efectúa por laringoscopia mediante endoscopio flexible. No necesita tratamiento en la forma unilateral, pero las bilaterales y graves, consecutivas a encefalopatías, pueden requerir intubación.

Quistes. Laringocele

Los quistes son estructuras tumorales que se originan en las glándulas mucosas que contienen secreciones recubiertas por epitelio respiratorio. Suelen localizarse en la base de la lengua y área supraglótica: valeculares (en la zona de la hipofaringe) y saculares (en el ventrículo laríngeo), y aumentan de tamaño. A diferencia de los pólipos, no son pediculados. El *laringocele* es un quiste virtual que contiene aire. Aparecen a cualquier edad, predominando entre el segundo y tercer meses, iniciándose con estridor más o menos intenso, dependiendo de la edad del niño, así como dificultad para la alimentación. La sintomatología es variable según el tamaño y la localización. La voz puede conservarse normal o presentar ronquera variable. El diagnóstico se efectúa por observación directa (laringoscopia), pero pueden detectarse por radiografía lateral de cuello tomada en inspiración, aunque la mejor técnica diagnóstica hoy día es la TC. *Tratamiento*. Es ideal la extirpación o la marsupialización.

TUMORES LARINGO-TRAQUEALES

Papilomatosis laríngea

Es el más frecuente de los tumores benignos histológicamente; en la edad infantil es de etiología viral, producido por el virus del papiloma humano (VPH), serotipos 6, 11 y 16. En la edad pediátrica la mayor incidencia se da antes de los 5 años, apareciendo la cuarta parte de los casos en lactantes. Un segundo pico afecta a los adolescentes. La tríada: primogénito, madre adolescente y parto vaginal están presentes en las tres cuartas partes de los casos, y en la mitad se recoge el antecedente de la presencia de condilomas acuminados en la madre en el momento del parto. Se ha propuesto la cesárea electiva para evitar la transmisión vertical del VPH en madres con condilomas acuminados, pero el mecanismo de transmisión aún no está bien determinado y se conocen casos en niños nacidos por cesárea, así como también se ha podido demostrar la existencia de genoma viral en el líquido amniótico.

Diagnóstico. La ronquera es el signo principal al comienzo, apareciendo luego estridor y disnea inspiratoria progresiva que puede llegar a provocar la asfixia por obstrucción intrínseca de la vía aérea. Cabe destacar el buen estado general del niño y la ausencia de otra sintomatología. La laringoscopia permite visualizar los papilomas en el borde libre de las cuerdas vocales de aspecto verrugoso; histológicamente se componen de tejido conjuntivo-vascular revestido de un epitelio plano. La intensidad y cronicidad de estos casos puede obligar a instaurar una traqueotomía mientras se efectúan resecciones periódicas con láser, cuya frecuencia media oscila entre dos y tres meses.

Pronóstico. Suele ser grave y a menudo fatal, por la frecuencia y agravación de las recidivas con extensión de la papilomatosis a vías bajas entre un 4-11% de los niños con evolución prolongada, a pesar del tratamiento quirúrgico con microcirugía y láser-CO_2. El serotipo 11 parece más propenso a la diseminación a vías aéreas inferiores y parénquima pulmonar (masas sólidas o quísticas, que se sobreinfectan con facilidad). Aunque la degeneración maligna es más frecuente en adultos, también se han descrito casos pediátricos de transformación neoplásica en carcinoma de células escamosas, relacionados con las lesiones bronquiales y el serotipo 16.

Terapéutica. Están en estudio diversos tratamientos coadyuvantes como el alfa-1-interferón, el aciclovir y la ribavirina, entre otros. Recientemente se han descrito buenos resultados con la inyección de cidofovir en el interior de las lesiones papilomatosas. Existen casos de remisión espontánea sin una causa bien conocida, pero esta situación es infrecuente e impredecible.

Angiomas y otros

El más frecuente ya fue citado entre las anomalías congénitas. *Tumores paralaríngeos o tumoraciones de la región cervical:* pueden ocasionar un estridor o disnea laríngea continua, así como alteraciones de la deglución. Se trata de quistes tireoglosos (véase cap. 14.4), tiroides ectópicos o tumores de faringe. *Tumores laríngeos malignos:* son excepcionales en la edad infantil, tratándose la mayor parte de las veces de neoplasias derivadas del mesodermo y siendo, por tanto, linfomas, fibrosarcomas y rabdomiosarcomas. Se han descrito carcinomas como consecuencia de papilomas laríngeos irradiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brines J et al. Tratamiento de las enfermedades respiratorias en niños y adolescentes (Colección de Terapéutica Pediátrica, M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2001.
- Cobos N, Pérez-Yarza EG eds. Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon, 2003.
- Cotton RT. Management of subglotis stenosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2002; 33: 111-31.
- Dedo HH, Yu KC. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2001; 111: 1639-44.
- Hartley B, Cotton RT. Paediatric airway stenosis. *Clin Otolaryngol* 2000; 25: 342-9.
- Hartnick CJ, Cotton RT. Congenital laryngeal anomalies. Laryngeal atresia, stenosis, webs, and clefts. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 1293-308.
- Malik TH, Bruce IA, Kaushik V et al. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of suspected extrinsic thracheobronchial compression due to vascular anomalies. *Arch Dis Child* 2006; 91: 52-5.
- Myer CH, Hartley BE. Pediatric laryngotracheal surgery. *Laryngoscope* 2000; 110: 1875-83.
- Pastor X. Afecciones laringotraqueales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1215 (con más citas bibliográficas de años previos).
- Sie HCY, Tampakopudou DA. Hemangiomas and vascular malformations of the airway. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 209-20.
- Walner DL, Ouanounou S, Donnelly LF et al. Utility of radiographs in the evaluation of pediatric upper airway obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 378-83.
- Website. Departamento de Otorrinolaringología del Hospital for Sick Children, SickKids. Universidad de Toronto. Material docente para profesionales sanitarios. Accesible en http://www.sickkids.on.ca/otolaryngology/EducationalMaterial/airway/SiteOb.asp
- Zeitels SM, Casiano RR, Gardner G et al. Management of common voice problems: Committee report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126: 333-48.

16.8 Procesos inflamatorios laringotraqueales. Laringitis

X. Pastor-Durán, M. Hernández-Martínez

Los procesos infecciosos a este nivel inciden especialmente en la edad preescolar y se ven con mayor frecuencia en varones, sobre todo cuanto menor es la edad de aparición. La etiología predominante es la viral encabezada por el virus parainfluenza tipo 1 y seguida de los serotipos 2 y 3, el virus de la gripe (A y B), los adenovirus y el virus respiratorio sincitial. Otras infecciones virales, como el sarampión o la rubéola, pueden complicarse con una laringotraqueítis intensa. También se han descrito, aunque en menor medida, la participación de enterovirus, rinovirus y el metapneumovirus humano. Entre las causas bacterianas debe citarse el *Haemophilus influenzae* tipo b, que es el responsable de la mayoría de los casos de afectación epiglótica. También se describen estreptococos, *Neisseria*, bacilos gramnegativos, *Chlamydia* y *Mycoplasma* y las sobreinfecciones por *Staphylococcus aureus*, entre otros. En pacientes inmunodeprimidos debe tenerse en consideración la posible participación de *Candida albicans* en procesos de esta naturaleza. Todavía no debe olvidarse el *Corynebacterium difteriae* en niños nunca o mal vacunados.

Una aproximación pragmática al tema engloba los diversos cuadros clínicos expuestos a continuación bajo el término clásico de *croup*, onomatopeya que describe el sonido característico que emiten los pacientes que padecen dicha afección, si bien actualmente carece de una relación patognomónica con la etiología diftérica. Una exposición ordenada facilitará la descripción de los diversos cuadros clínicos.

LARINGITIS AGUDA

Es una enfermedad eminentemente pediátrica, ya que su mayor frecuencia se presenta entre los seis meses y los tres años de edad. Su importancia se refuerza todavía más al tener que ser considerada, en bastantes casos, como una urgencia respiratoria. Se trata de una inflamación de las vías respiratorias altas, no siempre limitada a la mucosa de la laringe, sino acompañada de alteraciones inflamatorias, edema, espasmo y acúmulo de secreciones en las partes adyacentes, superiores o inferiores, del aparato respiratorio. Se manifiesta por tres síntomas fundamentales: la tos crupal o perruna, la dificultad respiratoria y la disfonía. El predominio en edad pediátrica, sobre todo en lactantes y párvulos es debido, en parte, a la estrechez de la vía respiratoria en esas edades, de modo que cualquier afección inflamatoria la acentuará, produciendo una importante reducción de su calibre, a lo que se suman la conocida tendencia al edema, discrinia mucosa y espasmo. Por consiguiente, interesa más una clasificación anatómica y etiológica (Cuadro 16.8.1), aunque en la práctica pediátrica se prefiere a menudo hablar de formas clínicas, ya que el médico no puede contar siempre con estudios virológicos, bacteriológicos y exploraciones endoscópicas de vías respiratorias altas. Sin embargo, es preciso advertir que el término "laringitis" es ambiguo y no es utilizado por todos los clínicos con igual significado.

Etiología. El principal agente etiológico en otras épocas fue el bacilo diftérico, pero su frecuencia ha disminuido de forma ostensible desde la aplicación obligatoria de la vacunación, predominando otras causas: a) *virus*. Se presentan en el 60-75% de los casos, sean mixovirus (virus gripales, virus parainfluenza en 2/3 de los casos), adenovirus, enterovirus *Echo* y *Coxsackie* A 9 y B 5, virus sincitial respiratorio, virus del sarampión o de la varicela; b) *bacterias*. Destacan: *Haemophilus influenzae* tipo b, estafilococo, estreptococo hemolítico, *Mycoplasma pneumoniae* y neumococo, mientras son excepcionales: *E. coli*, *Proteus* y *Pseudomonas*.

Patogenia. Generalmente, existe un precedente de resfriado o rinitis y, al cabo de tres o cuatro días, la infección progresa de forma insidiosa

Cuadro 16.8.1. Clasificación etiológica y topográfica de las laringitis agudas

Infecciosas
- *Vírica:* parainfluenza e influenza, adenovirus, echovirus y virus Coxsackie A9 y B5, virus sincitial respiratorio, virus del sarampión, virus de la varicela, etc.
- *Bacteriana: H. influenzae* tipo b, estafilococo, estreptococo hemolítico, neumococo, *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, bacilo diftérico.

No infecciosas
- *Mecánica:* cuerpo extraño, ocupación tumoral, compresión extrínseca, lesiones por manipulaciones quirúrgicas
- *Química:* inhalación de gases tóxicos, ingestión de cáusticos, aspiración repetida de jugo gástrico
- *Alérgica:* alimentaria, medicamentosa, insectos, inhalantes

Incierta
- *Laringitis espasmódica o estridulosa:* ¿hiperreactividad alérgica?, ¿vírica?

Supraglótica
- Epiglotitis

Subglótica
- Laringotraqueobronquitis (laringitis subglótica)
- Laringitis espasmódica o estridulosa

Sala J, Brines J, 2000.

Cuadro 16.8.2. Puntuación de Westley

Conciencia	
• Normal	0
• Desorientado	5
Cianosis	
• Ausente	0
• Sólo en el ejercicio	4
• En reposo	5
Estridor	
• Ausente	0
• Con la agitación	1
• En reposo	2
Entrada de aire en el tórax	
• Normal	0
• Disminuida	1
• Muy disminuida	2
Retracciones	
• Ausentes	0
• Discretas	1
• Moderadas	2
• Intensas	3

hacia la laringe en donde se producen fenómenos de edema, inflamación y espasmo. En relación con la predisposición de ciertos niños, se conocen algunos hechos: en niños con laringitis recidivante, cuando han sido sometidos a un estudio etiológico en cada uno de sus brotes, se ha podido comprobar, que en cada ocasión intervienen distintos virus. La disminución de la frecuencia a medida que progresa la edad es posible interpretarla como un fenómeno de maduración. En muchos casos se comprueba la existencia de "factores alérgicos", que predisponen al desarrollo del cuadro. A veces, los niños con laringitis recidivante padecen posteriormente asma bronquial. Para explicar esta característica recidivante ha sido invocado el fallo de los mecanismos inmunitarios después del primer brote. Esto puede relacionarse con la influencia manifiesta de la edad, siendo mucho más frecuente entre los seis meses y tres años. No se sabe bien por qué, con aparente igual terreno predisponente y similares factores desencadenantes, unos niños hacen bronquitis de repetición y otros, laringitis recidivantes, pudiendo tratarse de alteraciones orgánicas locales de los cartílagos o de otras estructuras (*locus minoris resistentiae*). La constitución juega un papel importante. A veces se trata de lactantes obesos, pastosos, con los rasgos de la antigua diátesis exudativo-linfática, hoy exudativo-alérgica o hipogammaglobulinemia; otras, de niños claramente neuropáticos o con hipocalcemia.

Clínica. Interesa recordar la estructura anatómica de la región laríngea (véase cap. 16.7), porque de ella va a depender la diversa sintomatología de las laringitis agudas en la edad infantil. Desde el punto de vista clínico se pueden distinguir las entidades indicadas en el Cuadro 16.8.1.

Laringitis catarral. Es la forma más benigna de laringitis aguda, llamada también laringitis aguda inespecífica. Apenas pasa de ser una molestia transitoria, recordando la gran variabilidad clínica de este síndrome, que en el extremo opuesto ofrece el dramatismo de la epiglotitis o la laringotraqueobronquitis. En esta forma catarral la inflamación es leve y secundaria a virosis altas, tipo rinitis o rinofaringitis, por lo que los síntomas se limitan a disfonía o incluso afonía, sequedad o escozor, que en el pequeño pueden producir llanto, alguna tos crupal discreta y fiebre de 38 a 39 °C. *Tratamiento.* La medicación sintomática para la fiebre (aspirina o paracetamol) y los vahos húmedos tibios resuelven el problema. Si hay recidivas se debe buscar la posible existencia de focos infecciosos locales o bien factores generales, en especial de carácter alérgico.

LARINGITIS SUBGLÓTICA ESTENOSANTE AGUDA

Se denomina también laringitis aguda subglótica, laringotraqueobronquitis aguda, laringitis aguda disneizante, laringitis aguda obstructiva y crup vírico. Por la sinonimia se deduce que actualmente es difícil separar la laringitis subglótica aislada de la laringotraqueobronquitis, aunque este término sugiere una mayor gravedad por su carácter descendente evidente. Es la más frecuente de las laringitis en pediatría. Se origina por una inflamación de la mucosa laríngea, comprendida entre las cuerdas vocales (laringitis subglótica) y el origen de la tráquea. Su etiología en la inmensa mayoría de los casos es viral, siendo los agentes más aislados: parainfluenza 1 y 3 e influenza A y B; con menor frecuencia: rinovirus, adenovirus y virus *Coxsackie* A y 13. Todos ellos actúan produciendo, fundamentalmente, edema de la mucosa subglótica con extensión a otras partes de vías respiratorias, como indican las denominaciones.

Clínica. Se inicia de forma solapada, como un proceso rinofaríngeo, que da paso a una disnea inspiratoria, que se agrava de forma progresiva, con tiraje supraesternal. La participación laríngea hace predominar una respiración bradipneica, mientras la presencia de polipnea indica un descenso del proceso a tramos inferiores. La respiración es ruidosa con cornaje. La tos es "perruna" y discretamente húmeda. La voz se afecta de forma variable, pudiendo llegar a la afonía. La evolución es favorable con tratamiento médico, remitiendo la sintomatología en el curso de 2-3 días. Sin embargo, existen cuadros de mayor gravedad que progresan en intensidad y gravedad a lo largo de dos semanas. El *examen clínico* local demuestra hiperemia y enrojecimiento de nariz, faringe y laringe. La mucosa de la laringe aparece, en la eventual laringoscopia, roja y edematosa. La *radiografía lateral* del cuello es de utilidad en el diagnóstico para la diferenciación de otras lesiones que obstruyen la vía aérea superior, distinguiendo el cuadro de la epiglotitis o absceso retrofaríngeo, por ejemplo.

Sigue siendo de gran utilidad clínica el sistema de *puntación de Westley, preferible al de Taussig*, para estimar la intensidad del cuadro clínico y valorar la evolución. La valoración puede comprobarse en el Cuadro 16.8.2. Su valor puede oscilar entre 0 hasta 17. Entre 3 y 7 indica una afectación de intensidad moderada, mientras que valores superiores a 8 ya indican gravedad.

Complicaciones. Pueden ser: locales, debidas a las sobreinfecciones de los tejidos adyacentes, favorecidas por el edema, ofreciendo aspecto ulceroso, membranoso o purulento en la laringoscopia; regionales, en donde el edema tiende a generalizarse a la mucosa respiratoria de vías inferiores, de modo que en un cierto porcentaje (para algunos el 15%) se pueden producir laringotraqueobronquitis y, más rara vez, bronquitis, bronconeumonías e incluso abscesos pulmonares y bronquiectasias, aparte las complicaciones derivadas de la intubación o traqueotomía cuando son precisas.

Pronóstico. Dependerá de la edad (más grave cuanto más pequeño), etiología, estadio evolutivo, extensión de la infección, duración de la misma y la necesidad de recurrir a tratamientos cruentos (traqueotomía).

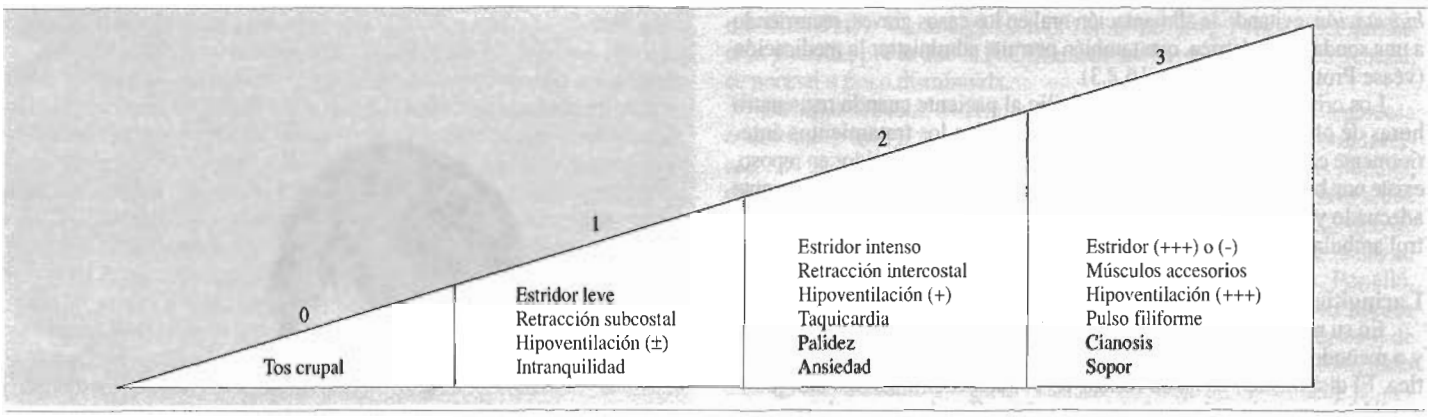


Figura 16.8.1. Síntomas de gravedad creciente en las laringitis.

Todo ello queda reflejado en la Figura 16.8.1, basada en datos de Taussig. En realidad el principal peligro, como se dijo antes, es su descenso a tramos inferiores, haciendo honor a la denominación de *laringotraqueobronquitis*. Otro riesgo es la sobreinfección bacteriana.

Diagnóstico diferencial. Debe establecerse con otras causas no infecciosas: a) *mecánicas*, en caso de aspiración de cuerpos extraños, ocupaciones tumorales, compresión extrínseca o lesiones derivadas de manipulaciones quirúrgicas; b) *químicas*, como la inhalación de gases tóxicos y la aspiración repetida de jugo gástrico (reflujo gastroesofágico); c) *laringoespasmo* por hipocalcemia (raquitismos, insuficiencia renal); d) *alergia* (edema angioneurótico); e) *infecciosas extralaríngeas*, en las que no se debe olvidar el absceso retrofaríngeo y el periamigdalar.

Tratamiento. Antes de tratar la laringitis de forma ambulatoria es necesaria la valoración de la capacidad de los padres o cuidadores: si parecen ineptos para la vigilancia próxima, el niño debe ser hospitalizado. Los padres deben conocer los síntomas iniciales de dificultad respiratoria y los tipos de estridor. Esta información, correctamente planteada, disminuye bastante la ansiedad creada por estos cuadros, lo mismo que saber que, en caso necesario, el transporte y asistencia en el hospital estarán previstos sin dificultades.

Indicaciones de hospitalización. 1) vigilancia familiar incorrecta; 2) presencia o sospecha de epiglotitis; 3) estridor progresivo; 4) distrés respiratorio creciente; 5) signos de hipoxia, como insomnio, inquietud, palidez y cianosis; 6) alteración del sensorio; 7) hipertermia duradera; 8) afectación del estado general; 9) otros datos (Cuadro 16.8.3).

Tratamiento hospitalario. El tratamiento de elección debe realizarse en un ambiente hospitalario e incluye tres pilares básicos: la corticoterapia, la adrenalina racémica y la humedad, así como la observación clínica y los cuidados generales o más específicos que se requieran en función de la evolución.

La dexametasona en dosis única intramuscular a dosis de 0,6 mg/kg suele conseguir una mejoría clínica al cabo de unas dos horas de su administración, siendo muy evidente a las seis horas. Como alternativa puede utilizarse la budesonida inhalada (500 µg por dosis), pero su efecto no es más rápido que la dexametasona y su administración resulta más dificultosa en la fase aguda de la afección.

La adrenalina racémica nebulizada sigue siendo un buen tratamiento para yugular la crisis, especialmente en los casos moderados y graves, consiguiendo una mejoría a los 30 minutos de su administración. La dosis es de 0,05 mL/kg de una solución al 2,25% diluida en 3 mL de suero salino y administrado por nebulización durante unos 15 minutos. Puede repetirse la misma dosis a los 20 minutos si la respuesta no es suficiente hasta un máximo de 0,5 mL totales de la solución concentrada.

La humedad no ha demostrado una acción específica, sin embargo produce una mejoría subjetiva y evita la desecación de la mucosa producida por el elevado volumen corriente que por ella circula.

Si no hay mejoría con el tratamiento conservador, se procederá a la intubación (iniciada de entrada ya en la epiglotitis) y, más excepcionalmente, a la traqueotomía, con los cuidados necesarios. No es preciso el uso sistemático de antibióticos, ya que es habitualmente una infección viral. También deben evitarse los antitusígenos pese al carácter espasmódico y repetitivo de la tos crupal. La infección bacteriana secundaria se puede descartar por los síntomas locales y generales. En niños con aspecto tóxico y mucha fiebre, aparte las complicaciones citadas, puede justificarse la administración de *amoxicilina*. La administración de oxígeno en ambiente húmedo estará indicada en casos de estridor progresivo, taquipnea y respiración trabajosa con empleo de musculatura auxiliar y de retracción intensa de los tejidos blandos. Tiene una doble acción: oxigenación y sedación o efecto tranquilizante al saciar su hambre de aire. Como en otras patologías respiratorias, se está ensayando el uso del heliox sin que existan resultados concluyentes. Siempre es útil una buena

Cuadro 16.8.3. Protocolo de tratamiento en laringitis aguda subglótica o estenosante

Intensidad leve
Dexametasona: dosis única oral (0,15 mg/kg), IM (0,6 mg/kg) dosis
Repetir si es preciso cada 8 horas (máximo 3 dosis)
Alternativa: prednisolona oral (gotas)
↓ ↓
Mejoría — No mejoría
↓ ↓
Domicilio — Ingreso hospitalario

Intensidad media
Dexametasona + budesonida nebulizada (2 mg)
↓ ↓
Respuesta excelente — Respuesta moderada
↓ ↓
Domicilio — Ingreso hospitalario

Paciente grave (estridor progresivo, tiraje intenso, cianosis, hipoxemia, ansiedad, depresión del sensorio) + factores de riesgo (lactante, traqueomalacia, macroglosia, micrognatia, estenosis subglótica conocida, intubación anterior) + falta de seguimiento o de colaboración familiar
↓
Ingreso hospitalario
↓
L-adrenalina nebulizada (4 mg)
↓
Dexametasona IM o EV (0,6 mg/kg)
↓
Buena evolución: budesonida

Paciente muy grave (según puntuación de Taussig o Westley)
↓
Ingreso hospitalario urgente
↓
Unidad de Cuidados Intensivos
↓
Medicación anterior
↓
No respuesta: intubación

Según Sala J, Brines J, 1999

hidratación, evitando la alimentación oral en los casos graves, recurriendo a una sonda nasogástrica, que también permite administrar la medicación (véase Protocolo en Cuadro 16.8.3).

Los criterios para remitir a domicilio al paciente cuando tras cuatro horas de observación después de administrados los tratamientos anteriormente citados se comprueba que ha desaparecido el estridor en reposo, existe una buena coloración de piel y de mucosas con un volumen corriente adecuado y buen nivel de conciencia. Es recomendable realizar un control ambulatorio a las 24 horas del cuadro agudo.

Laringitis diftérica

En su momento fue la causa más frecuente de laringitis estenosante y a menudo mortal. Desde la vacunación ha disminuido de forma drástica. El diagnóstico se ha de fundar en el antecedente de una amigdalitis diftérica previa, a la cual sigue una fase disneica marcada, con tos ronca y voz apagada. De hecho, la laringitis diftérica primitiva es la localización laríngea de una difteria nasal o faríngea, que ha pasado inadvertida. La laringoscopia pone en evidencia la existencia de membranas (véase cap. 7.7).

Laringo-traqueobronquitis membranosa

Llamada también crup membranoso y laringotraqueobronquitis bacteriana, la inflamación y edema difusos de laringe, tráquea y bronquios, son especialmente intensos, con acumulación de copiosas secreciones mucopurulentas adheridas a lo largo de la mucosa traqueobronquial, con producción de moldes mucosos o fibrinosos. *Etiología.* La más frecuente es una sobreinfección bacteriana por *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus (viridans, pneumoniae grupo A)*, *Branhamella catharralis*, *clamidias* y *gérmenes entéricos gramnegativos*. Por ello era más frecuente en épocas pre-antibióticas que en la actualidad. Se presenta, por lo general, en niños menores de 2 años, con mayor incidencia durante el invierno. *Sintomatología.* Tiene rasgos en común con los enfermos de laringotraqueobronquitis viral, pero la afectación respiratoria (hipoxia, cianosis) y del estado general (fiebre, choque) son mucho más intensas. Se trata posiblemente de la forma evolutiva extrema del clásico síndrome de Chevalier-Jackson.

Diagnóstico. Aunque es sugerido por la evolución clínica, es confirmado por laringobroncoscopia (abundante secreción purulenta).

Tratamiento. Antibioterapia (cefuroxima EV; alternativas: cefotaxima, ceftriaxona o seguir indicaciones del antibiograma). Intubación (nasotraqueal). Aspiración traqueal frecuente. Ventilación mecánica (en caso de edema pulmonar, fallo respiratorio o neumonía). Otros fármacos: adrenalina y corticoides no están indicados.

Complicaciones y secuelas de las laringitis. Es conocido el aumento de la reactividad bronquial años después de haber padecido una laringotraqueobronquitis, aunque no está claro si la hiperreactividad bronquial es secundaria a la laringotraqueobronquitis o, por el contrario, ésta aparece en un niño con predisposición previa a la hiperreacción bronquial. En los casos más graves se presentará insuficiencia cardiovascular e hipoxia, que pueden dejar excepcionalmente graves secuelas de órganos vitales. Los casos que requieran traqueotomía pueden presentar: estenosis subglótica, granulomas, fístulas y disfonías.

EPIGLOTITIS AGUDA

Denominada también supraglotitis y laringitis supraglótica aguda, corresponde a una inflamación localizada del cartílago epiglótico y la zona circundante, siendo una forma muy grave.

Etiología. El agente más frecuente es el *H. influenzae* tipo b (Hib), aunque se han descrito algunos casos producidos por estreptococos β hemolíticos y *Staphylococcus aureus*. Abundante bibliografía confirma la recesión de esta enfermedad como consecuencia directa de la introducción de la vacuna conjugada frente al Hib (véase cap. 8.13). En todos los casos se produce una gran inflamación de la epiglotis, que actúa como válvula en la inspiración. Ocurre en lactantes mayores y más en niños de edad preescolar, pero tiende a desplazarse a edades superiores, con extensión desde los tres meses a los ocho años. Es evidente su mayor frecuencia hasta ahora en los países anglosajones. Se da en todas las estaciones del año, aunque existe un marcado predominio en invierno y primavera. Se calcula que un 5% de niños en edad preescolar son portadores asintomáticos del germen, presentando la enfermedad un 1%.

Figura 16.8.2. Actitud del paciente con epiglotitis.

Sintomatología. Puede existir historia previa de proceso catarral, que bruscamente se agrava, presentando el paciente fiebre alta de 40-41 °C, disnea laríngea, bradipnea inspiratoria, tiraje y cornaje. Faltan afonía y tos perruna, propias de las laringitis virales. El niño se queja de dolor de garganta y dificultad al tragar, lo que produce salivación constante; coloca la cabeza en hiperextensión y la boca abierta, con objeto de vencer la sensación de asfixia. Los niños mayores prefieren la posición sentada, inclinados hacia adelante con la boca abierta, protrusión de la lengua y babeo (Fig. 16.8.2).

Diagnóstico. En el *examen clínico* conviene evitar, en lo posible, las excesivas manipulaciones faríngeas y laríngeas por el riesgo de apnea irreversible; a veces la simple inspección permite objetivar la inflamación epiglótica, confirmando el diagnóstico con el estudio radiológico lateral de la zona: la epiglotis aparece inflamada y muestra una configuración redondeada parecida al dedo pulgar, mientras la columna de aire laringo-traqueal es normal. Puede practicarse, asimismo, la determinación de antígenos bacterianos. El *hemograma* evidencia una leucocitosis polimorfonuclear intensa y el hemocultivo es positivo para *H. influenzae* tipo b, pero el cultivo obtenido de vías aéreas con bastante frecuencia es, de forma paradójica, negativo. Puede practicarse, igualmente, la determinación de antígenos bacterianos.

Evolución y pronóstico. De forma espontánea es mala, hacia la muerte del paciente, o bien secuelas graves por hipoxia cerebral. La intubación precoz disminuye la morbilidad y mortalidad, mejorando el pronóstico. La utilización de endoscopios nasales flexibles en la evaluación inicial de estos pacientes ha permitido una indicación más selectiva de la traqueotomía al identificar a aquellos en los que aún es viable una intubación nasotraqueal. En casos de evolución favorable la hospitalización media es de 7 días.

Tratamiento. Los pacientes con sospecha de esta entidad clínica deberán ser remitidos a centros hospitalarios, para establecer una vía aérea artificial lo más precoz posible. Establecido el diagnóstico, debe asegurarse la vía aérea sin esperar a que aparezcan cianosis, agitación, taqui-

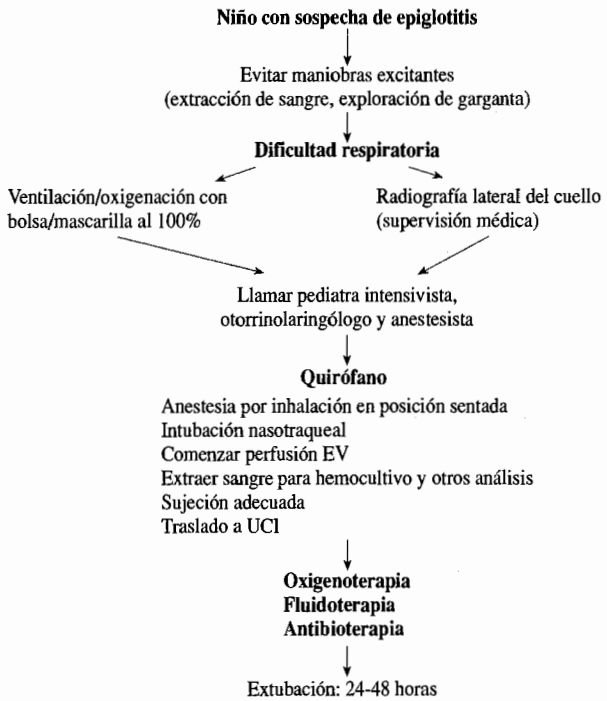


Figura 16.8.3. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en la epiglotitis (Leh-Lai, 1996; Sala J, Brines J, 1999).

cardia superior a 150, elevación del $PaCO_2$, agotamiento del niño u otros signos de evidente insuficiencia respiratoria. La intubación nasotraqueal es la medida inicialmente indicada por la escasa frecuencia de estenosis subglótica secundaria. En caso de imposibilidad de paso de la sonda, se efectuará traqueotomía. Hoy en día se dispone de agujas estériles de grueso calibre que permiten una solución transitoria, hasta que se decide la técnica de ventiloterapia a realizar. Dichas agujas se clavan en la membrana cricotiroidea. A los 4-5 días el paciente puede ser extubado. Asimismo, se administrará con urgencia cefotaxima, 150 mg/kg/día, o ceftriaxona, 75 mg/kg/día, ya que el porcentaje de cepas de *Haemophilus influenzae* resistentes a la ampicilina y al cloranfenicol ha aumentado considerablemente. No tiene aquí indicación el uso de adrenalina racémica, pero a menudo los *glucocorticoides* son necesarios, tanto en la fase inicial, como en los enfermos intubados, para evitar complicaciones. La *oxigenoterapia* tiene similares indicaciones que en otras formas (véase algoritmo terapéutico en la Figura 16.8.3).

Traqueítis bacteriana. Corresponde a la laringotraqueítis o laringotraqueobronquitis purulenta o membranosa (véase antes). En los RN y lactantes pequeños con intubación prolongada se puede dar una forma de *traqueítis necrotizante*, producida en la zona próxima al extremo distal de la cánula de intubación.

LARINGITIS AGUDAS NO INFECCIOSAS

Laringitis espasmódica. También denominada "falso crup" o "laringitis estridulosa" es muy frecuente, asociándose al espasmo glótico una contracción brusca del vestíbulo laríngeo, donde radica, en gran parte, la inflamación (laringitis vestibular). Suele acompañar a diversos procesos infecciosos agudos de vías respiratorias superiores, en especial por virus. Han sido implicados factores alérgicos y psicosomáticos, siendo evidente la incidencia familiar. Generalmente, es recurrente (mayor frecuencia en varones) y de predominio invernal. Su *patogenia* queda resumida en la Figura 16.8.4. La edad de mayor incidencia se encuentra entre los 2 y 6 años como continuación muchas veces de una rinofaringoamigdalitis.

Diagnóstico. La sintomatología se inicia de forma brusca, siempre nocturna, con tos seca y ronca, inspiración dificultosa, tiraje, disnea a veces intensa con angustia y sensación de asfixia. No existen signos tóxicos de gravedad y la evolución es rápidamente favorable, aunque con tendencia recidivante. Termina, por tanto, de forma tan brusca como empezó, por término medio en una hora. A veces hay antecedentes claros de tipo alérgico o bien puede aparecer en el futuro un proceso asmático. La analítica propia de los procesos inmunoalérgicos es recomendable en las formas recidivantes, para enfocar el plan preventivo de nuevas crisis y de otra patología de este origen. En la fase aguda hay que descartar, sobre todo los cuerpos extraños laríngeos. El pronóstico es bueno: carece de incidencias y complicaciones; todos los episodios se resuelven espontáneamente, aunque el primero es el que plantea mayor alarma y más dificultades.

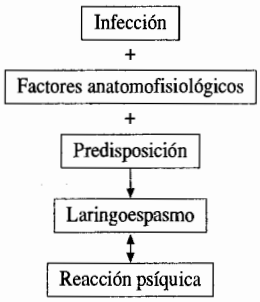


Figura 16.8.4. Patogenia de la laringitis espasmódica.

Tratamiento. La evolución es tan rápida que resulta difícil valorar los protocolos propuestos, de los que existe amplia diversidad en la bibliografía. El vapor de agua tibio generado por la ducha del baño produce una mejoría importante. Por lo expuesto en la patogenia, están indicados los antiespasmódicos, broncodilatadores y sedantes. Dado que la crisis cede espontáneamente, muchas veces con un vómito, los clínicos anglosajones prescriben como tratamiento la ipecacuana. Se puede prescindir de antibióticos y corticoides.

Disfunción de las cuerdas vocales. Consiste en una aproximación paradójica de las cuerdas vocales, generalmente durante la inspiración (a veces en la espiración o en ambas fases del ciclo respiratorio), lo que produce una crisis de obstrucción laríngea: sibilancias, tos, opresión torácica y respiración entrecortada. El diagnóstico de seguridad requiere la práctica de rinolaringoscopia en las crisis o en la prueba de provocación (esfuerzo, metacolina). Muchos casos se asocian con asma bronquial, con cuyas recaídas se confunden. También debe evitarse la confusión con: laringitis agudas o recidivantes, cuerpo extraño, edema de glotis, parálisis de cuerdas vocales, estenosis laríngeas intrínsecas o extrínsecas, etc. No mejora de forma clara con salbutamol y similares, pero sí con medidas psicoterápicas y logopedia.

Edema de glotis. Es la inflamación indolora del tejido que forma la base de la lengua, estructuras supraglóticas y, sobre todo, la laringe, siendo la obstrucción de la vía aérea tan intensa que llega a poner en peligro la vida. Se reconocen dos tipos: a) edema de glotis alérgico producido por hipersensibilidad a diversos alergenos específicos, conocidos o no; y b) angioedema hereditario, que se transmite con rasgo AD por déficit del inhibidor de la C1-esterasa. La forma alérgica responde bien a la administración de adrenalina subcutánea, antihistamínicos y corticosteroides. En la forma hereditaria la respuesta es mala, precisando a veces la intubación endotraqueal o la traqueotomía para salvar la vida.

LARINGOPATÍAS CRÓNICAS

Laringitis crónica en el niño. Se trata de un estado inflamatorio de la laringe durante un tiempo superior a dos meses. Se observa más entre los 4 y 10 años de edad, siendo causas principales las infecciones rinofaríngeas recidivantes (rinitis, adenoiditis, sinusitis) y la respiración bucal, que facilita la infección laríngea. La clínica viene marcada por la disfonía, modificándose la voz, su timbre e intensidad. La laringoscopia permite definir ciertas variedades: laringitis crónica catarral

Cuadro 16.8.4. Pautas para una acción pedagógica y rehabilitadora en los niños disfónicos

Aspectos generales
- Ambiente adecuado para la comunicación familiar (evitar concurrencia de TV, vídeo, radio, casetes, etc., con volúmenes elevados)
- Hablar con un volumen normal (no hablar gritando)
- Evitar ambientes con climatología artificial (aire acondicionado, calefacción intensa)
- Combatir la polución ambiental (humos, tabaco)
- Alimentación equilibrada y horario de sueño regular
- Atenuar las situaciones de tensión, excitación o descontrol emocional

Aspectos específicos
- Tratamiento enérgico y completo de las infecciones de vías respiratorias altas
- No forzar la voz en situaciones de labilidad faríngea
- Hidratación frecuente (beber agua a temperatura ambiente, vahos)
- Ejercicios específicos de rehabilitación vocal con movimientos sincronizados de los brazos (elevados al final de la inspiración y descendidos al final de la espiración):
  1. Inspiración y espiración nasal
  2. Inspiración nasal y espiración bucal
  3. Inspiración nasal y espiración con fonemas fricativos (f, s)
  4. Practicar cuentos especiales ("la señorita lengua va de paseo")
  5. Practicar gimnasia articulatoria asociada a imágenes o a praxias linguobucofaciales

(forma más corriente con laringe congestiva recubierta de secreciones), laringitis hipertrófica (la mucosa aparece hiperplasiada, apreciándose formas nodulares y edematosas) y laringitis crónica atrófica (muy rara como secuela de una laringitis infecciosa grave).

Trastornos crónicos de la fonación. La fonación en sí es un fenómeno complejo que se inicia con el primer llanto tras el parto y finaliza con la voz adulta, cuyas características ya son estáticas de no mediar una patología. Todo este complejo proceso tiene unas bases anatómicas y fisiológicas que, a lo largo de la edad pediátrica, van cambiando, a la par que se produce el crecimiento y la maduración. Desaparecidas ya otras entidades graves, cobran cada vez mayor importancia los problemas de disfonías crónicas, generalmente relacionadas con un mal aprendizaje o abuso de la fonación. La sociedad se ha vuelto también más sensible a estos problemas desde que ha mejorado su nivel económico y su grado de desarrollo. La *ronquera o disfonía* debe alarmar cuando es persistente, progresiva, se asocia a estridor o respiración ruidosa o existe el antecedente de una aspiración. En la anamnesis es muy importante conocer la opinión de los padres y de los maestros. Por regla general, la disfonía es monosintomática, cursando con exacerbaciones relacionadas, en ocasiones con procesos infecciosos intercurrentes de vías respiratorias altas, o períodos de mayor sobreesfuerzo bucal (vida estival al aire libre, juegos).

Diagnóstico. La exploración específica debe ser realizada por un experto. Con anestesia tópica se puede introducir un *fibroscopio por vía nasal* y practicar una exploración morfológica y funcional de toda la vía aérea superior. Especial interés tiene el registro en vídeo de toda la exploración y la práctica de *laringoestroboscopia* para afinar en el diagnóstico de los problemas funcionales, una vez descartadas las causas orgánicas. El *estudio de la voz* es otra de las vertientes exploratorias, que cuenta ya con una sistemática bien definida. Uno de los hallazgos más frecuentes consiste en la presencia de nódulos localizados, por norma general, en el tercio anterior de las cuerdas vocales. De siempre se ha invocado una causa mecánica, pero se han propuesto también factores genéticos que favorecerían la aparición de las lesiones sin existir un sobreesfuerzo.

Cuadro 16.8.5. Tratamiento de las estenosis laringotraqueales

Gravedad	*Tratamiento*
Discreta a moderada	Humidificación, adrenalina racémica, corticoterapia Resección cicatricial mediante láser endoscópico Cricoidotomía anterior Laringotraqueoplastia
Grave	Traqueotomía *Stent* intraluminal Reconstrucción laringotraqueal con implante de cartílago costal vascularizado Resección de la estenosis y anastomosis término-terminal

Tratamiento. Consiste en una serie de medidas rehabilitadoras (Cuadro 16.8.4), que, de llevarse a la práctica, pueden mostrar resultados al cabo de seis meses. La evolución, incluso espontánea, no reviste gravedad y se aprecia una resolución durante la pubertad. El tratamiento quirúrgico en estos casos no está indicado.

Estenosis laringo-traqueales crónicas. La clínica se traduce, lógicamente, por disnea inspiratoria y estridor bifásico, con o sin modificaciones de la voz y el llanto, de evolución prolongada. Descartadas las causas congénitas, mediante la anamnesis cuidadosa es posible identificar alguna de la *múltiples causas externas*: traumatismos (intubación endotraqueal en el 90% de los casos, maniobras en el curso de una laringoscopia, broncoscopia, traumatismos externos), radioterapia (practicada en esta zona por otro motivo), neoplasias (tumor endolaríngeo, papilomas, angiomas, quistes) y otras, como reflujo gastroesofágico, compresión extrínseca, cuerpos extraños y parálisis laríngea. Es imprescindible una cuidadosa evaluación mediante endoscopia laringotraqueal. De esta forma se puede clasificar el tipo de estenosis por su localización y el grado de obstrucción que provoca, elementos todos ellos fundamentales a la hora de tomar una decisión terapéutica. En el Cuadro 16.8.5 se muestran las diversas opciones terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Calvo C, Milano G. Obstrucción aguda de la vía aérea superior por infecciones respiratorias. En: Ruza F. Tratado de cuidados intensivos pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel, 2002. p. 756.
- García R, Fábrega J. Evidencias sobre el tratamiento de la laringitis aguda. *An Pediatr Contin* 2005; 3: (http//www.apcontinuada.com/cgi-bin/wdbcgi.exe/anpedcon/mrevista).
- Knutson D, Aring A. Viral croup. *Am Family Physician* 2004; 69; 535-47.
- Marcos Alonso S, Molini Menchón N, Rodríguez Núñez A et al. Traqueítis bacteriana: una causa infecciosa de obstrucción de la vía aérea que hay que considerar en la infancia. *An Pediatr* 2005; 63: 164-8.
- Pastor X. Afecciones laringo-traqueales. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 577.
- Pastor X. Afecciones laringo-traqueales. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1215 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Salamone FN, Bobbitt B, Myer CM et al. Bacterial tracheitis re-examined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131; 871-6.
- Schoof M. Glucocorticoids for treatment of croup. Cochrane for clinicians. *Am Family Physician* 2005; 71 (http//www.aafp.org/afp/20050101/cochrane.html).
- Wright R, Rowe B, Arent R et al. Current pharmacological options in the treatment of croup. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2005; 6: 255-61.

16.9 Bronquitis

M. Crespo, E. Tardío-Torío

Las infecciones de las vías respiratorias bajas comprenden varios cuadros clínicos, no siempre bien diferenciados en el diagnóstico, aunque su pronóstico y terapéutica son distintos. Por un lado hay que separar los procesos con inflamación de las grandes vías respiratorias (traqueobronquitis, bronquitis), los que afectan a la pequeña vía aérea (bronquiolitis) y aquellos que llegan a los alvéolos e intersticio del pulmón (neumonía). En la edad de la lactancia y en general *hasta los tres años*, son muy frecuentes los cuadros clínicos con respiración silbante o disnea espiratoria, como síntomas dominantes. Hay que recordar que las virosis respiratorias bajas afectan al 24% de los lactantes y al 13% de los párvulos cada año. Si se suman todas las infecciones del tracto respiratorio se calcula que los *menores de cinco años* pueden padecer por término medio hasta seis infecciones por año y, de los cinco a los 14 años, cinco por año, siendo ya sólo de tres virosis anuales en los adolescentes. La tercera parte de estos procesos cursarán con afectación bronquial, en especial en la edad de máxima incidencia (de dos a tres años). El proceso mejor definido y más frecuente, si se incluye el catarro bronquial descendente, es la *bronquitis del lactante*, casi siempre resultado de una virosis. La atención por el problema se intensifica ante la posibilidad, no rara, de que se manifieste de igual forma el *asma bronquial infantil*. Este hecho justifica el gran interés por establecer un diagnóstico correcto y lo más precoz posible: de él podrán deducirse importantes datos sobre el *pronóstico* y la forma de seleccionar las *medidas terapéuticas*. En consecuencia, será obligado prestar la máxima atención al *diagnóstico diferencial*, como tantas veces sucede en clínica pediátrica. Esta alta frecuencia de los cuadros respiratorios con un componente de *sibilancias* (véase cap. 16.11) tiene su explicación en *múltiples factores* endógenos y exógenos. Convencionalmente, se define la *bronquitis aguda* como el proceso inflamatorio transitorio que afecta a la tráquea y grandes bronquios cuya manifestación más importante, y en ocasiones la única, es la tos, casi siempre de etiología vírica y que cura, sin tratamiento, en menos de tres semanas. Por *bronquitis crónica* se acepta un proceso de similares características a las anteriores pero cuya sintomatología persiste mas de tres semanas después de la fase aguda. Y, como *bronquitis recurrente*, la existencia de cuatro o más episodios durante un año (véase más adelante en este mismo capítulo).

BRONQUITIS AGUDA

Es un proceso inflamatorio agudo de todo el árbol traqueobronquial, en especial de la tráquea y grandes bronquios (traqueobronquitis aguda), manifestado por congestión y edema de mucosa con hipersecreción, causado casi siempre por virus y, en menos ocasiones, por bacterias o agentes fisicoquímicos, tales como aspiración de contenido gástrico o inhalación de productos tóxicos, tales los derivados de ser "fumador pasivo" o de contaminación ambiental. Dada su tendencia a cursar con sibilancias, se conoce también, en esta forma, como bronquitis asmatiforme, bronquitis espástica, bronquitis enfisematosa, bronquitis obstructiva, tórax silbante (*wheezing*, en inglés) y bronquitis con sibilancias. Las razones fisiopatológicas antes expuestas hacen preferible simplemente el término de *bronquitis*. Se trata, pues, de una inflamación transitoria de las vías respiratorias que afecta a la tráquea y los bronquios de mediano y gran calibre, cuyo síntoma más destacado es la tos. Predomina en niños menores de 4 años, en invierno y, en la mayor parte de los casos, aparece a continuación de una infección vírica de las vías aéreas superiores.

Etiología

Está presidida por los virus (Cuadro 16.9.1). Existen algunos, como adenovirus e influenza A y B con especial tropismo por los *bronquios*, otros por los *bronquiolos* (VRS ante todo), mientras algunos, parainfluenza tipo 3, prefieren el tramo laringotraqueal y, en cuanto a la producción de *neumonía*, se suman *VRS, parainfluenza 1 y 2, adenovirus y micoplasma*. Casi todos tienen *predominio invernal* y preferencia por los cuatro *primeros años de la vida* donde la importancia del VRS, parainfluenza, adenovirus y virus gripales, es evidente. Como ejemplos de *virus endémicos* se pueden destacar los rinovirus, mientras aparecen en forma *epidémica*, sobre todo influenza y parainfluenza. Después de los virus pueden destacarse el *Mycoplasma pneumoniae* –presumiblemente el único agente bacteriano responsable de bronquitis primaria en un niño sano– mientras los *gérmenes bacterianos* tipo estafilococo dorado, neumococo y *Haemophilus influenzae*, son excepcionales. Otros agentes pueden causar bronquitis o cuadros similobronquiales: *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Chlamydia pneumoniae*. Los dos primeros son responsables de cuadros bien definidos que se escapan del contenido de esta lección y han de ser considerados en niños no inmunizados. La *Chlamydia pneumoniae* puede infectar a lactantes por debajo de los 6 meses con una sintomatología insidiosa, en ocasiones precedida de conjuntivitis o blefaritis, y tos en *staccato* y taquipnea sin fiebre. La infección por *ureaplasmas* puede simular la clínica debida a *Chlamydia pneumoniae*.

Cuadro 16.9.1. Etiología de la bronquitis aguda en la edad pediátrica

Agentes causales más frecuentes	Adenovirus 1-7, 12 Virus influenza A, B Virus parainfluenza 1, 2, 3 VRS Rinovirus *Mycoplasma pneumoniae*
Agentes menos frecuentes	Enterovirus (*Coxsackie, Echo*) Herpes simplex Sarampión Virus parainfluenza 4 *Bordetella pertussis* *Haemophilus influenzae* *Chlamydia psittaci*
Agentes etiológicos raros	*Bordetella parapertussis* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes*

El papel de la *infección focal* (adenoiditis, sinusitis y sus posibles condicionantes, desviación del tabique) se considera hoy limitado, recordando que a menudo son manifestaciones de una misma causa. Como factores favorecedores y a *veces principales responsables* de la existencia y repetición de las bronquitis del lactante y niño pequeño hay que ampliar lo adelantado acerca de los *factores ambientales*. En efecto, así actúan los irritantes domésticos (humo de tabaco, actuando ya en la vida intrauterina, otros humos, insecticidas, aerosoles, ambientadores), los *irritantes urbanos* (responsables de la creciente contaminación atmosférica), los *regionales* (papel del clima húmedo, meses fríos, cambios bruscos de temperatura) y diversos factores *higiénico-sociales* referentes a la higiene general, alimentación, asistencia a guarderías, escolaridad precoz y contacto con hermanos y adultos.

Patogenia

Los diversos agentes causales van a producir una lesión inflamatoria predominante en el ámbito de los *grandes bronquios*, aunque en realidad afecta a toda la mucosa del aparato respiratorio. A cualquier nivel se podría apreciar congestión de la mucosa e infiltración leucocitaria (mononuclear), un grado variable de lesión ciliar –por descamación del epitelio ciliado– y siempre edema e hipersecreción mucosa. La emigración leucocitaria mononuclear a la pared traqueobronquial permite que también aparezcan en la luz del árbol respiratorio dando apariencia purulenta a las secreciones. Este fenómeno es inespecífico y no implica, necesariamente, que haya infección bacteriana. Existen zonas más o menos extensas, de ulceración con necrosis de epitelio, que en la fase de regeneración tomará un aspecto cuboideo. La pérdida del epitelio ciliado –cuya reparación puede retrasarse una semana– perturba el transporte mucociliar facilitando infección bacteriana secundaria y mayor exposición de los receptores tusígenos.

En la infección por adenovirus y virus influenza A puede quedar extensas lesiones destructivas. Todo ello condiciona un trastorno, generalmente discreto, de obstrucción bronquial, más acusada cuanto menor sea la edad del paciente. La fiebre y los disturbios metabólicos pueden acentuar la perturbación respiratoria. Al proceso propiamente infeccioso (sin diferencias evidentes para los distintos virus) puede añadirse reducción del calibre de las vías aéreas intratorácicas durante la espiración debido a su misma compresión dinámica. En el curso de numerosos procesos respiratorios pediátricos se va a producir, en efecto, un desplazamiento distal del llamado punto de igual presión (PIP) hacia los alvéolos, cuando normalmente está entre los bronquios de tercera o segunda generación. Este PIP es aquel donde quedan igualadas la presión intraluminal y la peritraqueobronquial y, por tanto, a partir del cual la vía aérea tenderá a quedar colapsada. La frecuente traqueomalacia y la debilidad fisiológica recuerdan la alta incidencia de estos hechos en la patología bronquial del niño y justifican las conocidas repercusiones clínicas y terapéuticas.

Cuadro clínico

Son frecuentes los síntomas de afectación de vías aéreas superiores en forma de *obstrucción nasal*, *rinorrea* y *tos*; estas manifestaciones de *infección de las vías respiratorias altas* aparecen tres a cuatro días antes de hacerlo la *tos*. Esta, el síntoma inicial y más característico de la bronquitis aguda, al comienzo suele ser seca, irritante y dolorosa, manifestada por llanto; luego es más blanda, productiva, húmeda, y referida por la familia al tórax con movilización de secreciones, lo que se llama a veces "reuma" o "ranera". La existencia de esputo purulento es una respuesta inespecífica de inflamación y no indica necesariamente infección bacteriana. No es raro que la tos provoque vómitos mucosos o alimentarios. En general, la afectación del estado general es leve o discreta, salvo que sea expresión de una enfermedad sistémica más relevante o exista infección bacteriana secundaria. A la auscultación se aprecian roncus y estertores húmedos de medianas y pequeñas burbujas. En ocasiones destacan las sibilancias espiratorias, junto con espiración prolongada; su hallazgo debe alertar sobre la existencia de asma bronquial. Las *sibilancias* se aprecian en las formas discretas sólo por auscultación. Se acompañarán prácticamente siempre, sobre todo en el lactante pequeño, de retracción o *tiraje* subcostal e incluso supraclavicular.

Algunos niños pueden referir dolor torácico (retroesternal o difuso). La temperatura oscila entre 37 y 39 °C, estando precedido el cuadro por tres a cuatro días de malestar y rinitis. En las excepcionales formas graves aparecerán los signos de hipoxia, palidez, cianosis distal, agitación, insomnio y, finalmente, postración. En estos casos la auscultación respiratoria *puede* ser negativa de forma engañosa, ya que la obstrucción bronquial y el agotamiento muscular disminuyen considerablemente la ventilación y sus signos auscultatorios.

Evolución. Suele ser rápidamente favorable en el espacio de 5 a 10 días, aunque tampoco es excepcional que algunos pacientes sigan tosiendo unas dos semanas. Cuando el proceso dura mas de tres semanas debe plantearse si estamos ante una "bronquitis crónica". La aparición tardía de fiebre con exacerbación de la sintomatología hará sospechar una sobreinfección bacteriana, casi siempre debida a *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*. La tos, anorexia y vómitos, inducen en los lactantes una posible deshidratación, con aparición de su sintomatología clínica. *Otras complicaciones* son raras: aparte de la antes citada y de la infección bacteriana, hay que destacar la bronquitis recurrente o bronquitis crónica. Ésta obliga a pensar en las afecciones recordadas en el diagnóstico diferencial, presididas por el asma bronquial.

Estudios complementarios. *Exploración radiológica.* Cuando esté indicada por existir dudas de diagnóstico diferencial o bien se trate de formas graves y casos recidivantes en una primera consulta, mostrará en la bronquitis no complicada *incremento de la trama hiliar y signos de atrapamiento aéreo discreto*; en ocasiones existirán moderadas adenopatías hiliares, atelectasias y, cuando el proceso es reiterativo, imágenes de peribronquitis. El *laboratorio*, si se considera conveniente, puede evidenciar, en el *hemograma*, leucocitosis con neutrofilia, sobre todo si hay sobreinfección bacteriana (pero no siempre), eosinofilia (indicadora de posible predisposición alérgica), linfocitosis (típica, pero no constante en las virosis) y eritrosedimentación ligeramente elevada. En formas graves pueden destacarse *anomalías bioquímicas*, en especial acidosis respiratoria y trastornos del metabolismo hidroelectrolítico.

Cuadro 16.9.2. Bronquitis aguda. Diagnóstico diferencial

Bronquitis aguda incluible en parámetros de normalidad (considerar frecuencia, estacionalidad, edad)
Otras entidades
• Anomalías del esqueleto cartilaginoso del árbol traqueobronquial
• Compresiones extrínsecas del árbol respiratorio
• Cardiopatías congénitas y adquiridas
• Cuerpos extraños y aspiraciones
• Fibrosis quística, inmunodeficiencias y otras afecciones genéticas pulmonares
• Secuelas de la patología respiratoria neonatal, displasia broncopulmonar
• Otras infecciones respiratorias: tos ferina, bronquiolitis y bronconeumonía
• Catarro bronquial descendente
• Asma bronquial y bronconeumopatías por hipersensibilidad
• Reflujo gastroesofágico
Para mas datos, véase el capítulo 16.11.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, excluyendo la existencia de neumonía como objetivo fundamental.

Diagnóstico etiológico. El diagnóstico es básicamente clínico: ambiente epidémico, manifestaciones clínicas (tos, malestar general, febrícula o fiebre, dolor retroesternal espontáneo o al toser y datos auscultatorios). El diagnóstico etiológico está basado en el aislamiento del virus (cultivo) o en la detección de anticuerpos (serología) con técnicas diversas, según el tipo de virus. Es preciso comparar los resultados de una primera muestra de sangre al comienzo del proceso, con los de una segunda a los 14 o mejor 21 días. Esto les confiere gran interés epidemiológico, pero lógicamente es de poca ayuda para el diagnóstico y tratamiento de un caso clínico concreto. Los *análisis para el diagnóstico etiológico rápido*, sobre todo para las virosis, atraen hace tiempo la atención de los expertos en este campo, pero todavía es mínima su difusión en clínica, aparte de que su margen de error actual es grande. La demostración de aglutininas frías sugiere etiología por *Mycoplasma pneumoniae*. En niños mayores con buena colaboración se puede investigar el esputo cuidando de una buena técnica de recogida para evitar su contaminación por las secreciones orofaríngeas. Una aproximación al diagnóstico puede obtenerse considerando la época del año en que aparece predominantemente: *virus de la influenza, adenovirus y virus sincitial respiratorio* en invierno, *adenovirus y parainfluenza 3* en primavera, *parainfluenza 3* en verano, *virus sincitial respiratorio* otoño-invierno y *Mycoplasma pneumoniae y rinovirus* en cualquier época del año.

Diagnóstico diferencial. Por todo lo indicado, constituye un aspecto fundamental, ya que influye de forma rotunda en cualquier aproximación correcta en el pronóstico y tratamiento. Los aspectos fundamentales coinciden con la *valoración de las sibilancias* (véase cap. 16.11). Todas las afecciones que se pueden tomar en consideración se revisan en otros puntos de la obra. Se resumen en el Cuadro 16.9.2.

Tratamiento

La *base del tratamiento* descansa en medidas generales de soporte (reposo en casa y mantenimiento de un buen estado de hidratación, evitando la exposición al humo del tabaco) y a recursos sintomáticos (antitérmicos, antitusígenos, expectorantes y broncodilatadores según criterio médico individualizado).

Terapéutica etiológica. Dada la etiología predominantemente vírica, la terapéutica es fundamentalmente de soporte. Son conocidas las limitaciones de la *terapéutica etiológica*: el interés actual está centrado en la búsqueda de una *quimioterapia antiviral*, aunque el habitual curso autolimitado de las infecciones respiratorias agudas reduce las aportaciones. Por otra parte, el empleo de fármacos antivirales queda supeditado

al diagnóstico previo con métodos rápidos de aislamiento, inmunofluorescencia o ELISA. La *amantadina* y *rimantadina* poseen alguna acción profiláctica frente a los virus gripales A, pero el efecto terapéutico se limita a las primeras 48 horas. La *ribavirina* en aerosol, bien tolerada, es de discutible eficacia en las infecciones por virus gripales, así como el VRS. La *enviroxima* y el *interferón-alfa* por vía intranasal muestran eficacia en las infecciones experimentales por rinovirus, pero no en las naturales. El último provoca, además, inaceptables reacciones locales (ulceraciones, epistaxis). Los resultados son igualmente limitados en relación con la *inmunoterapia*, cuya acción preventiva es limitada por las peculiaridades de la inmunidad antiviral frente a los agentes que intervienen en la patología respiratoria y la eficacia terapéutica prácticamente nula, aunque se pueden considerar las *inmunoglobulinas hiperinmunes* en casos seleccionados de pacientes inmunodeprimidos y riesgo de contagio de sarampión, varicela y CMV.

Recursos terapéuticos patogénicos. El tratamiento médico queda reducido, pues, en la práctica a los *recursos terapéuticos patogénicos*: 1) La *fluidoterapia* es fundamental; cuando no sea suficiente por vía oral o esté contraindicada por el mal estado general y riesgo de aspiraciones, se hará por sonda e incluso, excepcionalmente, por vía parenteral. 2) La *fisioterapia* es muy conveniente, con cambios frecuentes de posición, percusión y vibraciones en tórax; en las bronquitis graves es mejor la posición de semisentado y, si coexiste rinofaringitis con obstrucción nasal intensa, se prefiere el decúbito prono. 3) La *aerosolterapia* pretende ante todo fluidificar las secreciones respiratorias, bien en forma de ambiente húmedo de preferencia frío (útil para vías altas) o mediante nebulizadores mecánicos o, mejor, ultrasónicos, sin olvidar los lavados nasales con suero salino fisiológico. 4) La *oxigenoterapia* sólo es necesaria en formas muy intensas. 5) La *farmacoterapia* de fundamento sintomático y patogénico es muy amplia y es buena norma actual limitarla al máximo, comprendiendo: a) Los *fármacos mucolíticos*. b) Los *adrenérgicos* y, especialmente, los *beta-adrenérgicos* (salbutamol, terbutalina). c) La *corticoterapia*, por su acción antiinflamatoria, puede aliviar el edema bronquial, pero la tendencia general es evitarla, salvo en formas graves. d) La *terapéutica antitérmica* (paracetamol a dosis de 30 mg/kg/día) es útil si la fiebre es elevada. e) Los *antitusígenos enérgicos* (mórficos y similares) y los sedantes están contraindicados. Se puede seleccionar como antitusígenos de acción central el dextrometorfano. f) Los *antihistamínicos* se manejarán con precauciones, ya que los efectos secundarios generales son intensos en los lactantes y producen efecto atropínico con espesamiento de las secreciones, tanto a nivel nasal como bronquial.

En cuanto a la *antibioterapia*, las evidencias clínica y analítica de infección bacterianan permitirá prescribirla; debe reservarse para casos en que se documente de manera fehaciente la infección bacteriana o ésta sea fuertemente sugerida por la evolución clínica; cuando el clínico sólo puede sospechar la infección no debería pasar de un primer escalón con amoxicilina (eritromicina si hay sospecha de *M. pneumoniae*). Como preventivos, pueden estar indicados en breves temporadas (hasta seis meses), por ejemplo, si es preciso tratar médicamente un foco adenoideo, sinusal u ótico.

Profilaxis. La ausencia de *recursos profilácticos* bien definidos, dadas las *limitadas indicaciones* de la inmunoterapia y quimioprofilaxis, así como las *muy escasas* de la administración prolongada de mucolíticos, fluidificantes, antihistamínicos o broncodilatadores, debe hacer volver la vista a los *factores generales, exógenos y endógenos*, favorecedores de la repetición de la bronquitis, preconizando: *buena higiene general*, incluida la nasal; *buena nutrición*, con defensa de la lactancia natural y suplementos de vitaminas A y C, así como hierro (si hay indicios de su posible carencia); *evitar irritantes urbanos y domésticos* con especial énfasis para el humo del tabaco; *atenuar los efectos desfavorables del clima*, acostumbrando al pequeño a ellos mediante normas de endurecimiento progresivo y *evitar contagios*.

CATARRO BRONQUIAL DESCENDENTE

Va precedido de una afectación de vías respiratorias altas dominante, tanto por la duración, como por la intensidad de los síntomas que según los casos, pueden evocar una rinofaringitis, una adenoiditis e incluso sinusitis. Queda descartada de esta orientación diagnóstica la afección estudiada como laringo-traqueobronquitis y otras afecciones con patología alta previa, como la bronquiolitis y la bronconeumonía. Se trata, por tanto, del segundo rasgo diferencial: su clínica benigna. En tercer lugar, el síndrome clínico corresponde a una *bronquitis catarral o exudativa*, distinta de la más habitual y alarmante bronquitis disneizante, que es objeto principal de preocupación familiar y estudio clínico, como se vio antes. Al mismo tiempo, el examen clínico cuidadoso y, si son precisas, las exploraciones complementarias, pueden permitir el conocimiento del foco principal y visualizar la secreción mucosa o mucopurulenta, que desciende por la pared posterior de la garganta, mientras la auscultación bronquial está compuesta por roncus y estertores húmedos de medianas o grandes burbujas. Conviene advertir que las infecciones de vías respiratorias altas con signos de catarro descendente doblan en frecuencia a las bronquitis del lactante, son más leves y no deben confundirse, lo mismo que es preciso no considerar, como bronquiolitis o bronconeumonía, una bronquitis. Asimismo, los *ruidos transmitidos* en los procesos rinofaríngeos pueden simular con facilidad el diagnóstico de catarro descendente, de cuyo diagnóstico tampoco se debe abusar. Por supuesto, que es reconocida la tendencia a la afectación difusa de todo el árbol respiratorio en el niño y tanto más cuanto más cerca está el momento del nacimiento, pero casi siempre habrá un *tramo de mayor afectación* que permitirá el diagnóstico, en general más correcto, de rinofaringitis, adenoiditis, faringoamigdalitis, traqueobronquitis o bronquitis, que facilitará un mejor enfoque terapéutico.

BRONQUITIS CRÓNICA O RECURRENTE

Su trascendencia en la edad pediátrica es discutida, pero tal vez está siendo infravalorada, sin tener en cuenta que puede ser la responsable en bastantes casos de la frecuentísima bronquitis crónica del adulto. Probablemente se trate más de un complejo sintomático que de una entidad nosológica definida (Morgan, Taussig). La *definición* es más difícil que en la bronquitis aguda. Algunos autores la consideran como "un estado de tos productiva, tributaria de tratamiento médico, que persiste más de dos semanas". Otros, como el "complejo sintomático de tos productiva crónica –más de un mes– o recurrente, que puede o no asociarse con sibilancias o estertores a la auscultación". En el adulto se acepta que es "un proceso bronquial que cursa con tos productiva durante tres meses de cada año y durante dos años consecutivos". En pediatría es considerada como tal cuando "dura más de tres semanas (para algunos autores, tres meses) o es claramente recurrente: más de cuatro episodios al año de tos productiva asociada o no a sibilancias o estertores a la auscultación" en párvulo sin escolarización precoz. Ante toda bronquitis crónica o recurrente, hemos de admitir encontrarnos ante una situación de susceptibilidad endógena o de exagerada respuesta a la agresión de vías aéreas y/o la permanente exposición a agentes nocivos medioambientales. En general, es el resultado de la lesión ocasionada en el episodio agudo, de la exposición a agentes irritantes o de la existencia de enfermedades subyacentes (asma, fibrosis quística, discinesia ciliar o déficit de IgA).

Etiopatogenia

Es un proceso inflamatorio crónico del árbol bronquial, recidivante y persistente, en el que influyen como *factores etiopatogénicos* las lesiones anatómicas e histológicas, la hiperergia, la sobreinfección reiterada, los déficits defensivos (α-1-antitripsina, inmunoglobulinas plasmáticas o secretorias, etc.) y factores irritativos del microclima familiar o ambiental general. Entre los contaminantes domésticos destacan: humo de tabaco, estufas, polvo y materiales de construcción. De los no domésticos son muy conocidos: SO_2, nitrógeno, ozono, óxido de carbono y nitritos. Algunos gérmenes, como *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*, deterioran significativamente el sistema defensivo respiratorio. La mayoría de los autores destacan como más significativos la agresión bacteriana, los estados de déficit inmunitario, la discinesia ciliar y la infección rinosinusal.

Su presencia en los primeros años de la vida es rara y la mayoría son secundarias a diversos procesos, detectables o no, lo que obliga a considerar dos tipos:

Cuadro 16.9.3. Etiopatogenia de la bronquitis crónica en pediatría

Lesión postinfecciosa
- Infecciones virales (adenovirus, influenza A)
- Tuberculosis. Tos ferina

Trastorno genético mucociliar
- Fibrosis quística
- Síndrome de inmovilidad ciliar

Patología inmunoalérgica
- Asma bronquial
- Inmunodeficiencias (IgA, IgG, IgG subclases)

Aspiración
- Secuelas de cuerpos extraños
- Fístula traqueoesofágica
- Reflujo gastroesofágico. Disfunción de la deglución

Compresión de vías respiratorias
- Traqueomalacia. Broncomalacia
- Adenitis. Anillos vasculares

Contaminación ambiental
- Humo de tabaco (pre y postnatal)
- Humo de la marihuana
- Contaminantes domésticos: humo de estufas (gas, leña, petróleo); polvo; materiales de construcción
- Contaminantes no domésticos: sustancias reductoras (dióxido de azufre, sulfatos, ácido sulfúrico); oxidantes (hidrocarburos, óxido nitroso y derivados por la acción de la luz solar)

a) *Primarias* (de mecanismo mal conocido y con negatividad para todos los factores etiológicos investigados).

b) *Secundarias,* cuya causa es demostrable. Generalmente evolucionan a brotes con episodios de reagudización, en los que intervienen los mismos agentes etiológicos que en las bronquitis agudas (bacterias, virus y hongos), así como los conocidos factores predisponentes (ambientales, inflamación de vías altas, malnutrición e inmunodeficiencias de IgG, IgA, subclases de IgG (IgG2 aislada o asociada a déficit de IgG4), síndrome común variable, déficit de respuesta a antígenos polisacáridos, etc. La bronquitis constituye una de las infecciones más frecuentes en la hipogammaglobulinemia transitoria del lactante y en la inmunodeficiencia variable común). En ocasiones revelan una patología broncopulmonar como fibrosis quística, tuberculosis o asma, sobre todo, secuelas de tos ferina y sarampión, así como malformaciones (fístula traqueoesofágica, reflujo gastroesofágico), hipertensión pulmonar, cardiopatías, cuerpos extraños, etc. También pueden ser debidas a patología focal de vías altas (amigdalitis, adenoiditis, sinusitis) o, finalmente, a procesos no relacionados con el aparato respiratorio (parasitosis, miopatías, lesiones diafragmáticas, cuerpos extraños esofágicos, etc.). En definitiva, en la mayoría de los casos de bronquitis crónica pediátrica, la *patogenia* puede revelar la interacción de una serie de factores extrínsecos (externos: fumador activo o pasivo, polución atmosférica) con otros intrínsecos, es decir, correspondientes al mismo paciente (Cuadro 16.9.3). En pediatría, los mayores estímulos irritativos son la aspiración alimentaria o de jugo gástrico y la inhalación de aire contaminado. La aspiración de cuerpos extraños, especialmente si son de origen vegetal, produce una respuesta inflamatoria similar a la traqueobronquitis vírica. La exposición a contaminación ambiental por humo, hollín y compuestos sulfurosos aumenta la patología traqueobronquial; otro tanto ocurre con las estufas de leña o el humo de cigarrillos en el domicilio. Si hay oportunidad, la *anatomía patológica* mostrará inflamación, edema, congestión e hipersecreción mucosa, lesión del sistema mucociliar, infiltración de células redondas y, más rara vez, de eosinófilos (éstos predominan en el asma), hipertrofia de las glándulas mucosas, con dilatación de los canalículos y participación del tejido intersticial que, secundariamente, favorecerá la obstrucción bronquial, con o sin tapón mucoso, dando lugar a pequeñas atelectasias. A diferencia de lo conocido en el adulto, la anatomía patológica de la bronquitis crónica en la edad pediátrica es, lógicamente, mal conocida. Hay que destacar la rareza o ausencia de la metaplasia escamosa del epitelio y del engrosamiento de la pared bronquial.

Cuadro 16.9.4. Sistematización de las principales causas de bronquitis crónica y recurrente para abordar el diagnóstico diferencial (adaptado de Mutius y Morgan)

Procesos que requieren recursos diagnósticos "específicos"
- Asma
- Neumopatía preexistente
- Fibrosis quística
- Aspiración de cuerpo extraño
- Compresión de vías altas
- Cardiopatías congénitas
- Síndromes de inmunodeficiencia
- Anomalía primaria de los cilios

Procesos que se identifican por anamnesis al tratarse de factores exógenos como irritantes inespecíficos de las vías aéreas
- Exposición a infección respiratoria en guarderías y parvularios
- Humo de tabaco (fumador pasivo o activo)
- Polución medio ambiental o domiciliaria

Sintomatología

Consiste en tos catarral variable, generalmente con signos de movilización de secreciones y episodios de agudización (fiebre, estertores húmedos de mediana o gruesa burbuja, o secos con roncus y sibilancias). Está claramente demostrada la relación entre clínica de bronquitis y test alérgicos de reactividad cutánea. Puesto que las sibilancias son manifestación inespecífica de "estrechamiento bronquial" sin predisponer por qué mecanismo se ha originado (hipersecreción, edema o broncoespasmo), se hace difícil la diferenciación entre este tipo de bronquitis y asma bronquial. La denominación de "bronquitis asmática" o de "bronquitis con sibilancias" se ha empleado generosamente para los niños con clínica con predominio de tos y leve componente de sibilancias. La idea predominante es que *no se trata de dos procesos diferentes, sino extremos de una misma entidad,* criterio que se apoya en estudios de hiperreactividad bronquial, eosinofilia en los esputos, respuesta a agonistas beta-2 y a antiinflamatorios inhalados, aceptando, pues, la tos como "equivalente a las sibilancias" y al niño como asmático. La identificación de las interrelaciones entre asma y bronquitis silbante recurrente constituye un desafío al clínico. La *bronquitis plástica* cursa con amplias zonas de atelectasia, afectando incluso a más de un lóbulo, a causa de hipersecreción glandular y tapones mucosos. Se desconocen los aspectos etiopatogénicos exactos, cursando de forma recidivante.

Diagnóstico

Lo mismo que en la terapéutica, el *objetivo ha de ser identificar el proceso de base y los factores exógenos que contribuyen a su presentación* (Cuadro 16.9.4). De ahí el interés en la búsqueda de patología broncopulmonar previa, atopia o síndromes de aspiración, el indagar la exposición repetida a infecciones o la existencia de contaminantes ambientales o domésticos con especial énfasis en la exposición al humo de tabaco. Hay que considerar que, tanto la tos como las sibilancias, son manifestaciones clínicas inespecíficas. Pero la presentación de tos crónica o recurrente obliga a investigar la patología subyacente.

Los *exámenes complementarios* estarán encaminados a descubrir en la mayoría de los casos un factor etiológico específico, siendo excepcional que se deba aceptar el diagnóstico de bronquitis crónica primaria en el niño. Como trastornos secundarios es frecuente evidenciar anemia hipocrómica, leucocitosis y retraso pondoestatural. *Radiológicamente* aparece refuerzo de la trama broncovascular con posibles zonas de atelectasia mínimas, aparte las imágenes propias de las formas etiológicas secundarias. En los casos de difícil diagnóstico o ante la necesidad de descubrir posibles complicaciones se practicarán broncoscopia y broncografía.

Evolución. La bronquitis crónica o recurrente "primaria" predispone tanto a patología respiratoria crónica como a disfunción pulmonar (obstrucción e hiperreactividad bronquial, haya o no sibilancias durante los brotes agudos) en el adulto joven, siendo el tabaco un factor agravante que impone la adecuada educación sanitaria a fines preventivos.

Tratamiento

Son muy importantes las medidas generales de tipo higiénico-físico-dietético con dieta libre, actividad normal para la edad y reposo en los brotes o reagudizaciones; evitar factores climáticos adversos y favorecer la eliminación de secreciones con una buena hidratación oral o mediante nebulizaciones con solución fisiológica en número de 2-3 por día. La fisioterapia respiratoria aplicará los conocidos métodos de drenaje postural, kinesiterapia y gimnasia respiratoria. La atención psicológica es necesaria en estos enfermos, tanto en la asistencia y orientación del niño como en el entorno familiar que lo rodea. En todos los casos es necesario eliminar los estímulos ambientales nocivos. Los mucolíticos y expectorantes no han demostrado eficacia terapéutica y los antihistamínicos, por su efecto atropínico, aumentan la viscosidad de las secreciones dificultando su eliminación.

Puede ser de utilidad la *medicación antiinflamatoria* (corticoides inhalados a dosis bajas), *antibióticos* en las agudizaciones (cefalosporinas de tercera generación, macrólidos) y *broncodilatadores*, como en el asma bronquial, especialmente los betadrenérgicos o el bromuro de ipratropio. La demostración de un trastorno inmunitario, en especial una deficiencia de subclases de IgG, permitirá aconsejar la correspondiente *inmunoterapia*. En los excepcionales casos de bronquitis crónica segmentaria cabe considerar una exéresis del segmento afecto, como aportación de *terapéutica quirúrgica*. En la *bronquitis plástica* puede ser necesaria la broncoaspiración endoscópica y asociar al tratamiento habitual la dornasa alfa, con resultados dudosos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brines J. Bronquitis aguda (traqueobronquitis aguda). En: Brines J. Tratamiento de las enfermedades respiratorias en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica Pediátrica (M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2001. p. 43-5.
- Crespo M, Tardío E, Bronquitis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1225-30 (bibliografía de años anteriores).
- Crespo M, Tardío E. Bronquitis. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003.
- Escribano A. Bronquitis crónica. En: Brines J. Tratamiento de las enfermedades respiratorias en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica Pediátrica. (M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 2001. p. 45-6.
- Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-50.

16.10 Bronquiolitis del lactante

M. Crespo

La descripción clínica del cuadro de la bronquiolitis del lactante fue magistralmente realizada en el tratado de Holt (1901) por Wohl y Chernick. Es una *enfermedad frecuente que afecta a niños menores de 2 años, caracterizada por inflamación de las vías respiratorias bajas dando lugar a un cuadro clínico de dificultad respiratoria, que va precedido de síntomas de afectación de vías respiratorias altas con coriza y tos*. Es afección propia del lactante, ya que el niño mayor y el adulto toleran mejor el edema y la infiltración celular bronquiolar, no sufriendo el cuadro que ahora nos ocupa. Para designar este cuadro clínico se ha empleado una variada terminología de entre la que, en los últimos 30 años, se ha ido imponiendo y generalizando la denominación de *bronquiolitis*, haciendo referencia al carácter inflamatorio de los bronquiolos terminales. Dada la dificultad para distinguir si un lactante presenta un episodio de bronquiolitis o su primera crisis asmática, se ha recomendado también utilizar el término de "sibilancias asociadas a infección respiratoria". Los cinco criterios que estableció McConnochie (1983) resultan de utilidad en la clínica diaria (Cuadro 16.10.1); en la práctica equivale al "primer episodio agudo de sibilancias, precedido de un cuadro respiratorio de origen viral en niños menores de dos años".

ETIOLOGÍA

El *virus sincitial respiratorio* es responsable del 50-75% de los casos, especialmente de los ingresados hospitalariamente, en época epidémica. *Otros agentes etiológicos:* metapneumovirus humano –recientemente identificado–, adenovirus 1, 2 y 5, rinovirus, virus parainfluenza 3 –menos frecuentes los tipos 1 y 2–, influenza tipo A y B, y coronavirus. El VRS, virus ARN, es el agente infeccioso más frecuente en la patología respiratoria del lactante y primera infancia. Forma parte de la familia de los *paramyxoviridae, género pneumovirus*. No existen portadores sanos, lo que le confiere especial significado cuando se aísla en cualquier tramo del árbol respiratorio. Su *acción patógena* más importante tiene lugar en niños por debajo del año de edad, casi siempre en forma de bronquiolitis. Mediante estudios con anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas víricas, se han identificado dos tipos, denominados A y B; a su vez, el A se subdivide en cuatro subgrupos y el B en dos. La diferencia fundamental entre los tipos A y B está en la glicoproteína G (adherencia), responsable de la unión del virus a las células que infecta. A la glicoproteína F (fusión) se la considera responsable de la penetración celular, la fusión con la membrana celular y la formación de sincitios celulares. Además de estas glicoproteínas transmembrana G y F, se le conocen otras como M1, M2 (22 µ), proteínas de nucleocápside (N, P, L) y proteínas no estructurales (SH, NS1(1C) y NS2(1B), con diferentes funciones. Las glicoproteínas transmembrana F y G son las de mayor importancia para inducir anticuerpos neutralizantes. Su infección no deja inmunidad completa y duradera, existiendo posibilidad de reinfecciones. La inmunidad parece ligada más a anticuerpos IgA locales que a los anticuerpos neutralizantes séricos. La posibilidad de producir *reinfecciones* se atribuye a su alta capacidad infecciosa, la rapidez para desarrollar la infección, el hecho de replicarse en el epitelio respiratorio donde el mayor elemento de protección es la IgA secretora de corta duración y las IgG séricas son relativamente eficaces y a la diversidad antigénica entre los grupos de VRS especialmente a nivel de la glicoproteína G (Freymuth). En lactantes con edad por debajo de los 6 meses se forman menos anticuerpos anti-VRS que en edades posteriores, motivo por el que tal vez se desarrollen cuadros más graves, haya mayor probabilidad de recidivas y persista el VRS durante más tiempo en las vías respiratorias.

El VRS tipo A produce *epidemias* todos los años, mientras que el B lo hace cada uno o dos años. Varía la prevalencia de los dos tipos de virus en diferentes años y, aun en el mismo año, en distintas partes del mundo. Los procedimientos para demostrar los VRS consisten en la identificación mediante microscopía electrónica, detección de sus antígenos por inmunofluorescencia o enzimoinmunoanálisis (ELISA) o aislamiento en cultivos celulares. La detección por inmunofluorescencia en las células de descamación faríngea es técnica sencilla y rápida, siendo fiable cuando los sueros son de alta calidad. En picos epidémicos de bronquiolitis, aun sin confirmación de laboratorio, se admite al VRS como agente responsable, si aparecen en breve período de tiempo numerosos casos en una comunidad abierta.

Cuadro 16.10.1. Criterios diagnósticos de bronquiolitis del lactante (McConnochie)

1. Disnea espiratoria de comienzo agudo
2. Edad igual o inferior a 24 meses
3. Signos de enfermedad respiratoria vírica: coriza, otitis media o fiebre
4. Con o sin indicios de distrés respiratorio, neumonía o atopia
5. Primer episodio

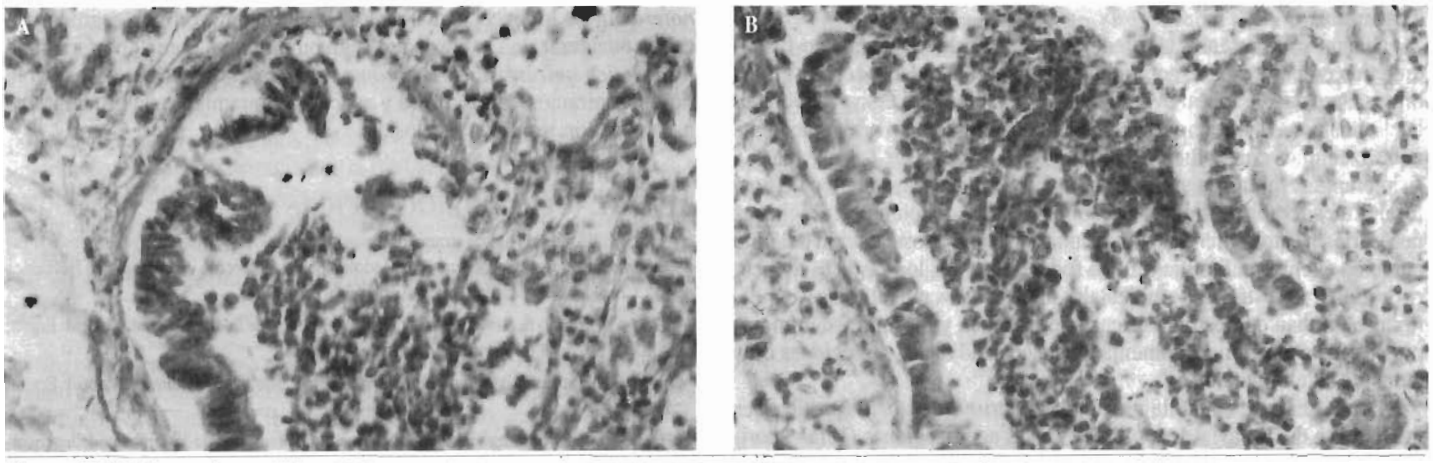


Figura 16.10.1. Anatomía patológica. A) Rotura epitelial bronquiolar apareciendo ocupada la luz por células, detritus celulares y moco. B) Edema e infiltración linfocitaria peribronquiolar y parietal (cortesía del Prof. A. Herrero Zapatero).

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquiolitis presenta dos formas epidemiológicas; *bronquiolitis epidémicas,* producidas principalmente por VRS, con incidencia durante los meses más fríos desde octubre a abril –los de diciembre, enero, febrero y marzo, son los de mayor prevalencia– y *bronquiolitis esporádicas*, con participación también de otros virus, que aparecen en el resto del año.

La frecuencia de la bronquiolitis ha aumentado en los últimos 10 años, atribuyéndose a un disbalance de la respuesta inmunitaria Th1/Th2 frente a la infección y un aumento –no demostrado– de la virulencia del VRS. Sí lo está el efecto deletéreo de la polución atmosférica sobre la capacidad de los macrófagos alveolares para eliminar las células infectadas. La bronquiolitis afecta, preferentemente, a niños menores del año de edad (el 88% en nuestra casuística) con predominio en el sexo masculino (relación varón-hembra: 1,5/1), fenómeno que se acentúa si consideramos sólo a los pacientes en el primer semestre de vida. La mayoría de los niños sufren infección por el VRS en el primer año de vida y en torno al 95% lo han hecho al cumplir los 24 meses. El reservorio es humano. La transmisión puede ser directa, a través de las secreciones respiratorias, o indirecta, por fomites, especialmente las manos de los cuidadores. La inoculación se hace por la mucosa nasal o conjuntival. El período de incubación es de 2 a 4 días y el de contagio es de una semana aproximadamente, aunque a veces se extiende hasta tres. El 40% de los lactantes infectados presentan afectación de las vías respiratorias y, de ellos, el 10-20% padecen bronquiolitis. El 1-2% llegan a presentar insuficiencia respiratoria grave. Un alto porcentaje de los niños que sufren bronquiolitis van a tener hiperreactividad bronquial durante los años siguientes.

El principal *mecanismo de transmisión* lo constituyen las partículas en el aire espirado y la autoinoculación tras tocar superficies contaminadas. El lavado de manos estricto reduce la tasa de infección tanto en otros lactantes como en personal sanitario. Los anticuerpos adquiridos transplacentariamente protegen al niño en el período post-parto precoz. Una cierta protección confiere la lactancia materna a través de la IgA, de los anticuerpos frente al VRS, que la mayoría de las madres segregan en su leche, y de los linfocitos T, que proliferan por estímulo de los antígenos del VRS. Prematuridad, enfermedad de membranas hialinas y cardiopatía congénita favorecen tanto la bronquiolitis como su mayor gravedad; como también ocurre en niños malnutridos, en parte por la deficiencia de la respuesta a los patógenos respiratorios a través de la inmunidad mediada por células, del sistema secretor IgA, de la tasa de anticuerpos a antígenos polisacáridos (presumiblemente de las subclases IgG e IgG4), de la perturbación del sistema de complemento por la vía clásica y, más aún, por la vía alternativa, y por efecto en la función de los macrófagos alveolares y de los polimorfonucleares. Es importante insistir en el riesgo de transmisión intrahospitalaria de la infección por VRS a través de las manos del personal sanitario, tanto a otros niños hospitalizados como a las personas que le atienden. El daño prolongado a las vías aéreas y a su fisiología respiratoria siguiendo a la infección vírica aumenta la susceptibilidad a posteriores infecciones bacterianas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El VRS infecta selectivamente las células ciliadas y puede difundir de célula a célula por fusión sin fase extracelular. La más precoz de las lesiones es la necrosis del epitelio respiratorio, a la que sigue proliferación del epitelio bronquiolar y destrucción de las células ciliadas. Aparecen células planas o cúbicas sin cilios. Esta destrucción de la línea epitelial ciliada conlleva gran dificultad para la eliminación de las secreciones, a menudo aumentadas, y para la defensa antiinfecciosa broncoalveolar. Hay infiltración peribronquiolar de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, y emigración entre las células epiteliales con edema de submucosa y adventicia. Existe, además, hipersecreción de moco y, en los alvéolos, se infectan los neumocitos tipo I y, especialmente, los tipo II. Se pueden observar acúmulos de células y detritus celulares y fibrina obstruyendo total o parcialmente la luz bronquiolar (Fig. 16.10.1). El grado de obstrucción y la diferente eficacia de la ventilación colateral origina un patrón de hiperaireación pulmonar con o sin atelectasias laminares o segmentarias. De cara a la actitud terapéutica conviene recordar que la recuperación anatómica es un proceso lento ya que, entre el tercero y cuarto días comienza la regeneración basal, mientras que la ciliar lo hace a los 15 días o más tarde. La eventual presencia de neumonía intersticial no debe hacer modificar el pronóstico. Es muy característico el componente necrotizante de la lesión bronquiolar y peribronquiolar debida a la infección por adenovirus.

PATOGENIA

Este proceso, autolimitado, es el resultado de una compleja interacción entre el daño inferido por la agresión vírica y el debido a la inmunorrespuesta desencadenada. El cuadro clínico va a estar condicionado por: 1) las características anatomofisiológicas del niño y, muy especialmente, su inmadurez inmunitaria; 2) la acción citopática del virus sobre el epitelio, y 3) la reacción inflamatoria que produce obstrucción de vía aérea y distrés respiratorio por edema de pared bronquiolar e hiperproducción de moco en la luz bronquiolar, fundamentalmente. Junto al pequeño diámetro bronquial y a la disminución de la conductancia, la inmadurez pulmonar del *lactante* contribuye a favorecer la obstrucción por su reducida capacidad de síntesis de anticuerpos de tipo IgG antiglicoproteínas F y G del VRS. Se ha sugerido la existencia de una predisposición genética por desequilibrio Th1/Th2 expresado por concentraciones disminuidas de IL-12 y de CD 30 soluble. Se une, además, la peor consistencia de los cartílagos bronquiales, el mayor número de glándulas mucosas, con tamaño proporcionalmente más grande, y el desarrollo incompleto del músculo liso bronquial, la menor elasticidad pulmonar y el escaso desarrollo de los sistemas de comunicación interalveolar.

El *VRS* infecta selectivamente las células cilíndricas ciliadas del árbol respiratorio y puede difundir célula a célula por fusión sin fase extrace-

lular. Su lesión es similar a la originada por otros virus: necrosis y proliferación del epitelio bronquiolar y destrucción de las células ciliadas. La lesión de las células epiteliales y del sistema ciliar son factores esenciales en la patogenia. Tras la infección de las células epiteliales bronquiolares, la *reacción inflamatoria*. El VRS se replica y se inicia el proceso de producción de mediadores proinflamatorios, hipersecreción mucosa, salida de plasma, reclutamiento y activación de células inflamatorias, con destrucción celular epitelial, llegando a una hiperrespuesta de la vía aérea. En efecto, se desencadena una secuencia de complejos fenómenos: 1) las células infectadas, epiteliales y macrófagos, activan y reclutan otras células (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T) con producción de mediadores proinflamatorios (IL-1, FNT-α, RANTES, IL-6, IL-8 e IL-9); 2) polinucleares y citocinas proinflamatorias favorecen la destrucción celular y síntesis de leucotrienos; 3) como resultado de la necrosis de las células ciliadas con proliferación de las no ciliadas se altera el aclaramiento mucociliar, que coincide con hipersecreción mucosa; 4) al componente obstructivo se incorpora el debido a descamación, infiltración inflamatoria peribronquiolar, edema submucosa y congestión vascular; 5) fuga de plasma al espacio extravascular; y 6) activación neural. Probablemente sea clave una hiperrespuesta Th2 y/o deficiente respuesta de Th1 (relación IL-4/INFγ e IL-10/IL-12 elevada).

En esta compleja reacción inflamatoria participan también otros mecanismos inmunopatológicos: a) anticuerpos maternos que, verosímilmente, juegan un papel protector; b) anticuerpos IgE-antiVRS que se elevan más en las secreciones respiratorias en los casos de sibilancias o de asma y tienen cierta correlación con el grado de hipoxia durante la fase aguda. Hay que destacar otros hechos bien conocidos experimentalmente como el papel desfavorable de los linfocitos citotóxicos CD8+ específicos del VRS, la estimulación de las subpoblaciones Th1 y Th2 de linfocitos CD4+ (síntesis aumentada de interferón alfa y de IL-4 y IL-5) con predominio de la respuesta de tipo Th2. Este hecho puede deberse a constitución atópica del niño o ser consecuencia de la hiperproducción de glicoproteína G por algunas cepas de VRS que selectivamente activan las células CD4+ de tipo Th2. Se ha demostrado experimentalmente que, a la acción propia del virus, se une el papel importante de una respuesta inmune exagerada (Jafri y cols.). El ratón infectado presenta obstrucción de vías respiratorias en la fase aguda que persiste varias semanas, e hiperreactividad bronquial prolongada (test de metacolina). Se postula que la "fase aguda" tras la infección por el VSR es una respuesta inflamatoria predominantemente innata y la "fase tardía/crónica" es principalmente adaptativa en la vía Th1/Th2. De ahí que la infección por el VRS sin presensibilización alérgica sea capaz de inducir obstrucción respiratoria aguda e hiperreactividad bronquial. El papel de las diferentes citocinas en el desarrollo de la HRB necesita de mayor investigación.

Fisiopatología. La obstrucción de las pequeñas vías aéreas –completa o parcial– da lugar a un patrón de distribución irregular de áreas insufladas y atelectásicas. Las resistencias al flujo aumentan con el consiguiente incremento del trabajo respiratorio en parte debido a la baja distensibilidad y las elevadas resistencias. La alteración de la relación ventilación/perfusión origina hipoxemia; la hipercapnia es más tardía.

La obstrucción de las vías respiratorias incrementa las resistencias inspiratorias y espiratorias que exige –para mantener el adecuado intercambio de gases– aumento de trabajo respiratorio. Este hecho causa fatiga muscular y, finalmente, progresivo fracaso respiratorio con la consiguiente hipoxemia y deshidratación secundaria. Aumentan los volúmenes pulmonares, volumen residual, capacidad funcional residual y capacidad pulmonar total, y disminuye la distensibilidad del pulmón. Las resistencias al flujo también están aumentadas, sobre todo en las pequeñas vías aéreas y en la espiración, y también podrían estarlo por encima de la carina. En último término, se ve incrementado el trabajo respiratorio (Fig. 16.10.2). El hecho fisiopatológico fundamental es la obstrucción bronquiolar y la hipoxemia, el fenómeno más significativo. Las alteraciones en la relación ventilación-perfusión favorecen su desarrollo. La infección por el VRS, al aumentar las resistencias, reduce el flujo espiratorio máximo y causa atrapamiento aéreo; la pequeña vía aérea se obstruye por edema, tapones de moco, restos celulares e inflamación peribronquiolar. La elevación de la pCO_2 predomina en los pacientes más jóvenes y se relaciona con la frecuencia respiratoria observándose que, cuando es superior a 70/minuto, la hipercapnia crece proporcionalmente a la taquipnea. También la hipoxemia guarda relación con la frecuencia respiratoria.

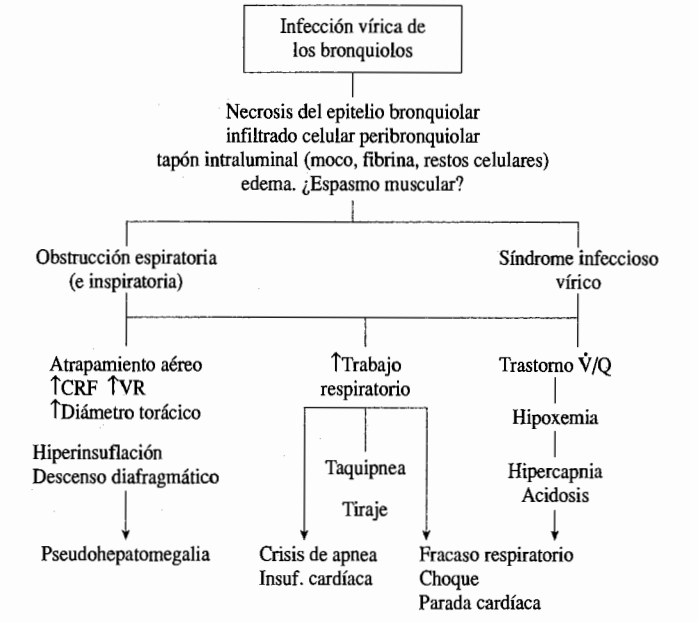


Figura 16.10.2. Bronquiolitis aguda del lactante. Fisiopatología.

CLÍNICA

Cuando el cuadro está bien establecido, se trata de un niño de edad inferior o igual a 24 meses que presenta el primer episodio de disnea espiratoria de comienzo agudo, con signos de enfermedad respiratoria vírica como coriza, otitis media o fiebre y con o sin indicios de distrés respiratorio, neumonía y atopia.

El proceso se suele iniciar con *sintomatología de vías respiratorias altas (rinitis, tos y estornudos) y posteriormente creciente dificultad respiratoria*. En el curso de pocas horas o, más frecuentemente, al cabo de dos o tres días, progresa hacia un cuadro de dificultad respiratoria de vías bajas que, cuando es intenso, hace necesario el ingreso hospitalario. Constituye este momento el punto culminante de la enfermedad, siendo frecuente que en 72 horas se produzca mejoría con disminución manifiesta de la dificultad respiratoria. El niño vuelve a la normalidad en 5-7 días, aunque pueden persistir tos o alargamiento espiratorio durante dos semanas. La progresión desfavorable hacia la insuficiencia respiratoria no es frecuente (menos del 10% en nuestra experiencia) respondiendo, habitualmente bien, a las medidas terapéuticas de soporte. La *dificultad respiratoria* se manifiesta por *retracciones intercostales, subcostales y xifoideas* dada la flexibilidad de su pared torácica. La *taquipnea* es un dato constante de gran valor clínico. Cuando la frecuencia respiratoria es superior a 70 respiraciones/minuto, existen hipoxemia e hipercapnia. El hecho más relevante es la hipoxemia, que se traduce por agitación. La *cianosis* no es frecuente, salvo en casos graves. La percusión torácica muestra aumento de la resonancia por el atrapamiento aéreo. En la palpación abdominal puede objetivarse *pseudohepatomegalia* por la presión ejercida por los diafragmas aplanados. Las *sibilancias* constituyen un hallazgo clave en la auscultación pulmonar, siendo a veces audibles sin fonendoscopio. Suele presentarse *alargamiento de la espiración* y, con menos frecuencia, roncus y estertores derivados del acúmulo de secreciones. Puede existir *febrícula*, pero no es común fiebre alta.

Aunque las manifestaciones de infección por el VRS más importantes son bronquiolitis y neumonía, el VRS también puede ocasionar *otitis media aguda* (OMA), frecuentemente asociada a la bronquiolitis. A pesar de la mayor severidad en las manifestaciones clínicas asociada a la infección por el serogrupo A, se ha descrito mayor predisposición a padecer OMA en niños con infección por el serogrupo B.

Cuadro 16.10.2. Pacientes de riesgo e indicadores de gravedad en la bronquiolitis aguda del lactante

Pacientes de riesgo	
Grandes prematuros	Patología neuromuscular
Neumopatías crónicas	Metabolopatías
Enfermedad pulmonar crónica	Edad inferior a 6 semanas
Polimalformados	Cardiopatías congénitas
Fibrosis quística	(especialmente con *shunt* izquierda-derecha con hipertensión pulmonar)
Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas	
Factores de riesgo	
Asistencia a guarderías	Historia familiar de asma o atopia
Estado socioeconómico deficiente	Polución ambiental o domiciliaria (tabaquismo pasivo)
Hacinamiento	
Hermanos escolares	
Criterios de riesgo	
Presencia de apneas, distrés respiratorio importante, trastornos digestivos. Aspecto tóxico	
Frecuencia respiratoria superior a 70 rpm. Atelectasias	
Edad gestacional < 34 semanas. Edad inferior a 3 meses	
Escala o *score* clínico de Wood-Downes- Ferrés superior a 8 puntos	
Sat O_2 < 95%	

Complicaciones. Las dos más graves son el *fallo respiratorio* y la *apnea*. En efecto, una forma de evolución grave la constituye la aparición de *episodios de apnea*, que pueden constituir el primer signo de enfermedad e, incluso, presentarse sin signos de infección por el VRS. Determinados pacientes han de ser considerados de "*alto riesgo*" para desarrollar una forma grave: edad inferior a 6 semanas, grandes prematuros, niños con cardiopatías congénitas, neumopatías crónicas, polimalformados, o con enfermedad grave previa (FQ, inmunodeficiencia, malnutrición) (Cuadro 16.10.2). La sobreinfección bacteriana es posible, pero resulta poco frecuente.

Gravedad del cuadro. Puede establecerse mediante valoración de una serie de parámetros clínicos y analíticos (Cuadros 16.10.3 y 16.10.4). Se han descrito seis datos que, de forma independiente, se asocian con cuadros más graves: 1) mal estado general, aspecto tóxico; 2) saturación de oxígeno, determinada mediante oxímetro de pulso, inferior al 95% (Sat O_2 < 95%); 3) antecedente de edad gestacional menor de 34 semanas; 4) frecuencia respiratoria superior a 70; 5) atelectasias en la radiografía de tórax; 6) edad inferior a 3 meses.

Mortalidad. Es inferior al 1%, incidiendo en aquellos casos con patología subyacente (cardiopatías congénitas, grandes prematuros, fibrosis quística, displasia broncopulmonar, inmunodeficiencias, malnutrición). Llega al 9% en niños de países no desarrollados.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Están orientados hacia la identificación del agente causal, la valoración de la repercusión del síndrome bronquiolar sobre el niño y al establecimiento del diagnóstico diferencial.

Identificación del agente causal. El diagnóstico virológico se apoya en la detección del virus o de antígenos virales o por investigación de la tasa de anticuerpos. La investigación vírica o antigénica se realiza en secreciones nasofaríngeas que contengan células epiteliales tomadas mediante aspiración. El cultivo, caro y tardío, no se utiliza en la práctica clínica. Se recurre a test rápidos mediante técnicas de inmunofluorescencia o inmunoensayo enzimático con sensibilidad entre el 80-90%. Los estudios basados en la seroconversión o en el cultivo celular directo no resultan prácticos, debido a que se necesita un tiempo superior a los 10 días para conocer el resultado. La detección del ARN viral (transcriptasa inversa-reacción en cadena por polimerasa) carece de aplicación en la clínica habitual.

Cuadro 16.10.4. Bronquiolitis. Estadios de gravedad

Parámetro	*Leve*	*Moderada*	*Grave*
Frecuencia respiratoria	< 60	60-70	> 70
Escala de Wood-Downes-Ferrés	< 4	4-8	> 8
Sat O_2	> 95%	91-94%	< 91%

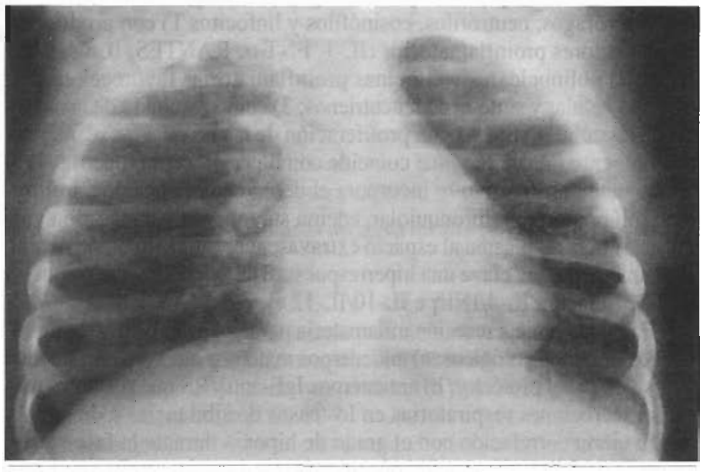


Figura 16.10.3. Hiperaireación con infiltrados intersticiales perihiliares.

Laboratorio. El *hemograma*, inespecífico, muestra linfocitosis con frecuencia. Una intensa leucocitosis con desviación izquierda hará sospechar sobreinfección bacteriana. La *gasometría* revela la existencia de hipoxemia en los casos con cierto compromiso respiratorio. La hipercapnia sólo surge en los casos graves. El *oxímetro de pulso* es un excelente método para la valoración inicial de los cuadros graves y para calcular las necesidades de oxígeno del niño. El *equilibrio ácido-básico* presenta datos variables; habitualmente, acidosis metabólica. La dieta pobre en líquidos y calorías y la inadecuada administración de ácido acetilsalicílico pueden contribuir a la aparición de *cetoacidosis* en algunos lactantes. La hipercapnia conlleva acidosis respiratoria. El nivel de *electrolitos* servirá para identificar el poco frecuente síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Radiografía de tórax. Traduce el atrapamiento aéreo, presentándose hiperaireación pulmonar y, con menor frecuencia, infiltrados perihiliares(dato este último sugerente de neumonía intersticial) y atelectasias laminares o segmentarias (Fig. 16.10.3 y 16.10.4). El neumomediastino

Cuadro 16.10.3. Escala de Wood-Downes modificada por Ferrés

Puntuación	*Sibilancias*	*Tiraje*	*Frecuencia respiratoria*	*Frecuencia cardíaca*	*Ventilación*	*Cianosis*
0	No	No	< 30	< 120	Simétrica	No
1	Final espiración	Subcostal, intercostal	31-45	> 120	Simétrica regular	Sí
2	Toda espiración	Supraclavicular, aleteo nasal	46-60		Muy disminuida	
3	Inspiración y espiración	Supraesternal e intercostal	> 60		Tórax silente	

Crisis leve: 1-3 puntos; crisis moderada: 4-7 puntos; crisis grave: 8-14 puntos.

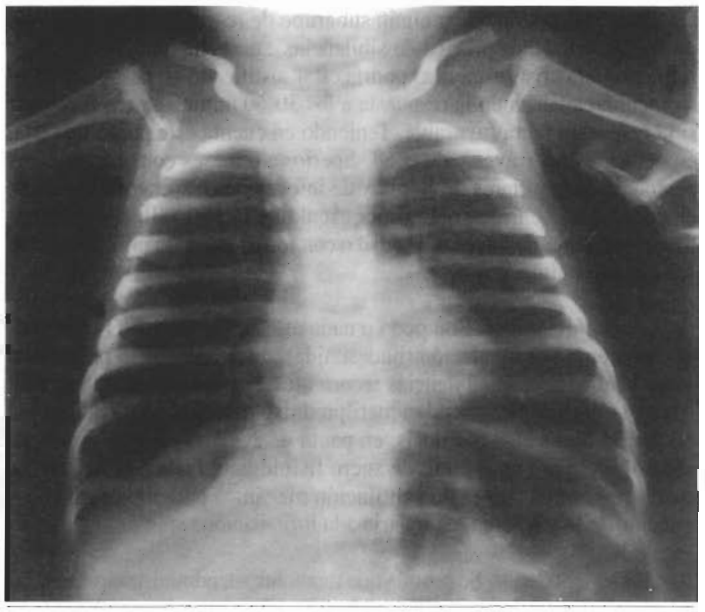


Figura 16.10.4. Marcado atrapamiento aéreo bilateral.

o neumotórax constituye una complicación poco frecuente. Las anomalías radiológicas persisten unos 10 días.

Diagnóstico diferencial. Las principales entidades a tener en cuenta son: asma bronquial, cuerpo extraño en vías respiratorias, tos ferina, FQ, neumonía bacteriana, insuficiencia cardíaca, miocarditis vírica e intoxicación salicílica (sus rasgos característicos aparecen descritos en los capítulos correspondientes).

EVOLUCIÓN

Inmediata. La *mortalidad*, en general, suele ser, en todas las estadísticas, inferior al 1%, confirmando así el aserto de que se trata de una entidad de elevada morbilidad y escasa mortalidad. Evolucionan peor los niños con malformaciones congénitas graves, cardiopatías complejas con repercusión hemodinámicamente significativa o inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Ya quedó señalado que, en países no desarrollados, la mortalidad puede acercarse al 9%.

A largo plazo. Así como las complicaciones en la fase aguda no suelen ser trascendentes, salvo las señaladas de insuficiencia respiratoria y crisis de apnea, permanecen abiertos amplios interrogantes sobre las *secuelas a largo plazo*. En efecto, las infecciones de vías respiratorias en la infancia, entre ellas la bronquiolitis, pueden ser causa de *enfermedad crónica pulmonar en el adulto*. Es igualmente un hecho constatado reiteradamente que el niño que padece bronquiolitis aguda presentará, en los años subsiguientes, *mayor frecuencia de problemas respiratorios con sibilancias*.

Todos los cuadros con afectación de las vías respiratorias bajas y sibilancias en lactantes no son siempre bronquiolitis, ni la primera crisis de asma bronquial. Entre los posibles factores subyacentes en el desarrollo de *complicaciones postbronquiolitis* cabe señalar: a) factores genéticos como hiperreactividad bronquial y atopia; b) factores locales pulmonares, tanto por patología previa como por infección precoz del virus; c) factores ambientales, entre los que destacan polución ambiental y domiciliaria, tabaquismo pasivo y hacinamiento; d) factores inmunológicos (disfunción en los linfocitos T y aumento de la producción de IgE específica frente al VRS) (véase el apartado "Bronquiolitis por VRS y sibilancias recidivantes").

La prevalencia de *asma bronquial* no parece más alta que para la población general cuando se valora hacia los 10 años de edad. Un pequeño porcentaje de niños, tras la fase aguda de la enfermedad, continúa mostrando distrés respiratorio, sibilancias o hipoxia durante semanas o meses, generalmente con buen pronóstico. Un 75% de los niños que sufren bronquiolitis presentan algún episodio de catarro de vías respiratorias con sibilancias en los dos años posteriores y un 60% de ellos tendrán tres o más crisis. A los 5 años de edad este porcentaje de niños ha disminuido a un 40% y a los 10 años, baja al 11-22%. Ante un estímulo inespecífico, como el humo del tabaco, la mayoría de los niños acusan molestias subjetivas, y con carácter significativo tienen elevación de la IgE sérica. En niños escolares con antecedentes de bronquiolitis en la lactancia hemos encontrado un porcentaje elevado con respuesta patológica a las pruebas de provocación de hiperreactividad bronquial (metacolina, ejercicio). No se ha demostrado que en ellos haya una mayor incidencia de atopia. Son muy interesantes los hallazgos de Young y cols. demostrando que los niños que presentan bronquiolitis en el primer año de vida tienen evidencia de daño previo en las pequeñas vías aéreas, mientras que los que lo hacen en el segundo año tienen fenotipo de asma y atopia. Se especula que la bronquiolitis por VRS durante el primer año de vida es, probablemente, un importante factor de riesgo para el desarrollo de asma y sensibilización a alergenos comunes durante los años siguientes, especialmente en niños con historia familiar de asma o atopia. De otro lado, si la bronquiolitis sufrida en el segundo año de vida se acerca más al espectro del asma bronquial, el diagnóstico de bronquiolitis podría restringirse a los procesos padecidos en el primer año de vida. La condición de fumador pasivo es un factor de riesgo, tanto para la fase aguda, como para las secuelas. Véase el apartado Bronquiolitis por VRS y sibilancias recidivantes.

Cuadro 16.10.5. Principales recursos para el tratamiento de la bronquiolitis aguda (adaptada de Martinón-Torres F, 2003)

Terapia de soporte
- Oxigenoterapia: oxigenoterapia simple; con presión positiva (no invasiva o invasiva)
- Fluidoterapia y nutrición: oral, enteral (sonda oro/nasogástrica), parenteral

Tratamiento etiológico (fármacos antiinfecciosos): antibióticos, ribavirina

Inmunoterapia: inmunoglobulina VRS IV (IGIV-VSR), anticuerpo monoclonal humanizado (palivizumab)

Terapia contra la obstrucción de vías aéreas
- *Antiinflamatoria:* corticoides, antileucotrienos, heparina
- *Mucolíticos:* mecánica (limpieza nasofaríngea, fisioterapia torácica), farmacológica (derivados cisteínicos, DNAasa, suero salino hipertónico, descongestionantes nasales, antihistamínicos)
- *Broncodilatadores:* beta-2-agonistas. Adrenalina, anticolinérgicos, xantinas
- *Heliox (mezcla de oxígeno-helio)*

Otras terapias: IFN, vitamina A, óxido nítrico, surfactante exógeno, otros

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos será sintomático y en medio domiciliario. La decisión de hospitalización o no se basa fundamentalmente en la *edad del niño*, los *factores de riesgo*, el *estado clínico* y la *saturación de oxígeno*. Se hospitalizará cuando: 1) la edad del paciente sea inferior a 3 meses; 2) existan alteraciones digestivas que impidan el mantenimiento de una correcta hidratación oral; 3) si hay importante dificultad respiratoria; 4) si el enfermo es portador de patología previa (cardiopatías congénitas, inmunodeficiencias, mucoviscidosis, neumopatía crónica, malnutrición, prematuridad); 5) las circunstancias sociales y/o familiares sean desfavorables; 6) con puntuación de Wood-Downes-Ferrés mayor de 4 (Cuadro 16.10.3).

El tratamiento aborda una triple vertiente: 1) patogénico y sintomático; 2) etiológico y 3) otros recursos terapéuticos. *Se ha de tender a conseguir fluidoterapia correcta y soporte ventilatorio para evitar pausas de apnea y mantener valores normales de saturación de oxígeno* (pulsioximetría) (Cuadros 16.10.5 y 16.10.6).

Los *objetivos* han de ser mantener la adecuada hidratación –preferentemente VO– y oxigenación –administrando oxígeno suplementario en los pacientes hipoxémicos– conservar las vías respiratorias libres y limpias de secreciones–. El examen físico y la pulsioximetría junto a la terapia para conservar el estado de hidratación y oxigenación, han de ser los pilares básicos de la actuación médica. Inicialmente se puede consi-

Cuadro 16.10.6. Bronquiolitis aguda. Sistematización diagnóstico-terapéutica

Leve: tratamiento domiciliario con medidas básicas de soporte. Puntuación de Wood-Downes modificado < 4; frecuencia respiratoria < 60 y Sat O_2 > 95%
Moderada: observación con opción a ingreso hospitalario. Puntuación de Wood-Downes modificado: 4-8: frecuencia respiratoria: 60-70; Sat O_2: 91-94%. Medidas de soporte y tratamiento farmacológico (adrenalina nebulizada primera opción; beta-2-agonista, opción alternativa)
Grave: ingreso hospitalario. Puntuación de Wood-Downes modificado > 8; frecuencia respiratoria > 70; Sat O_2 < 91%. Tratamiento: medidas de soporte, broncodilatadores (adrenalina inhalada primera opción; beta-2-agonista, alternativa). Otros criterios: pausas de apnea, afectación del estado general, dificultad para las tomas, indicación social
Criterios de ingreso en UCI: puntuación de Wood-Downes modificado > 7; frecuencia respiratoria > 70 rpm; Sat O_2 < 91% con FiO_2 > 0,4; cianosis con FiO_2 > 0,4; pH < 7,1 o pCO_2 > 60 mmHg; alteración del nivel de conciencia; apneas que precisan estímulo, agravamiento rápido

derar un ensayo con medicación broncodilatadora, siendo adrenalina la primera opción para muchos expertos.

Medidas generales. Posición en decúbito supino, evitar tabaquismo pasivo, desobstrucción nasal mediante lavados nasales con suero fisiológico y aspiración suave, control de temperatura y de signos de agravamiento (dificultad respiratoria, pausas de apnea, agitación, rechazo de las tomas).

Medidas básicas. Mantener hidratación y nutrición adecuadas; desobstrucción nasal (lavados con suero fisiológico) y, eventualmente, oxigenoterapia. La suplementación de oxígeno y la fluidoterapia son vitales para el tratamiento. La *oxigenación* ha de tender a mantener saturaciones transcutáneas de oxígeno por encima del 95%. Para conseguir corregir la hipoxia se aportará el oxígeno suplementario con mascarilla, gafas nasales o carpa.

Fluidoterapia. Es necesaria para una adecuada hidratación, comprometida por la insuficiente ingesta, la fiebre y la taquipnea. Será preferentemente por vía oral en pequeñas y frecuentes tomas de líquidos; cuando no sea posible, se recurrirá a la sueroterapia intravenosa (aportes basales más las pérdidas teniendo en cuenta la fiebre y la polipnea).

Fisioterapia respiratoria. Se practica regularmente sin que haya evidencia de que sea beneficiosa.

Medidas farmacológicas. 1) Terapia broncodilatadora: adrenalina, beta-2-agonistas. 2) Terapia antiinflamatoria: corticoterapia. 3) Otros recursos (ribavirina, heliox, CPAP nasal, surfactante exógeno, ventilación mecánica). A pesar del uso generalizado de varios de los recursos comentados a continuación, no existen evidencias que apoyen el uso de corticoides, antibióticos, beta adrenérgicos, inmunoglobulinas, interferón, vitamina A o ribavirina.

Adrenalina. Con efecto alfa –fundamentalmente– y beta adrenérgico favorece la disminución del edema de la vía aérea y de la secreción de moco. Nebulizada produce mejoría clínica de la oxigenación y de la función respiratoria, administrándola cada 4-6 horas. Controlar tolerancia cardíaca. Parece ofrecer mejores resultados que los beta-2-agonistas, al menos a corto plazo. Si no hay respuesta, suspenderla a los 30-60 minutos.

Broncodilatadores beta-2-agonistas. De uso muy generalizado, no han mostrado evidencia clínica de su eficacia. El broncoespasmo no es un componente principal en la fisiopatología de la bronquiolitis El *salbutamol* se usa a dosis de 0,05-0,15 mg/kg con 2-3 mL de suero fisiológico en aerosol. Administrar a la frecuencia que se precise si existe buena tolerancia cardíaca (frecuencia cardíaca inferior a 180 lpm). Hay que tener presente la posibilidad de reacciones adversas importantes incluyendo crisis de hipoxia.

Dado que podría haber algún subgrupo de respondedores (mayores de 2 años, episodios previos de sibilancias, sospecha fundada de poder ser la primera crisis asmática) podría estar justificado un ensayo clínico-terapéutico analizando la respuesta a los 30-60 minutos, para continuar si la respuesta fuera favorable. Teniendo en cuenta este punto de vista, en pacientes no graves y de edad superior a 6 meses con antecedentes personales o familiares de atopia y de infecciones respiratorias previas, el salbutamol podría ser el primer escalón y la adrenalina su alternativa; en menores de 6 meses de edad o con forma grave, la primera opción sería la adrenalina.

Glucocorticoides. Son poco o nada eficaces y, tanto VO (dexametasona) como por inhalación (budesonida), no tienen efecto preventivo sobre la aparición de sibilancias recurrentes. No está justificado su uso. Algunos autores recomiendan metilprednisolona (2 mg/kg en bolo y 2 mg/kg/24 horas en 3 ó 4 dosis, en pauta de 2-3 días) o budesonida en aerosol (0,25 mg en 2-3 mL de suero fisiológico) cada 8 horas, en los casos graves con riesgo de ventilación mecánica para mejorar la obstrucción de la vía aérea secundaria a la inflamación.

Antileucotrienos. Se postula que montelukast, administrado en período inmediato post-bronquiolitis, reduce los síntomas y las agudizaciones postbronquiolitis.

Antibioterapia. No está justificada, salvo en los escasos niños que sufren infección bacteriana. El VRS no predispone a la infección bacteriana, estimándose en menos del 2% la aparición de la misma.

Ribavirina. Se administra en aerosol. Probablemente es teratógena. Su empleo puede ser considerado individualmente según las circunstancias clínicas y la experiencia del médico. La Academia Americana de Pediatría, en sus recomendaciones, señala que su uso "puede ser considerado", decidiendo en cada caso según criterio del pediatra. Pueden considerarse candidatos: a) los afectos de cardiopatía congénita complicada, displasia broncopulmonar, fibrosis quística y otras enfermedades pulmonares crónicas y los RN pretérmino (edad gestacional inferior a 37 semanas) previamente sanos y los de menos de seis semanas de edad; b) los afectados de enfermedades o tratamiento inmunodepresor; c) los niños gravemente enfermos con o sin ventilación mecánica; d) los niños hospitalizados expuestos a riesgo de progresión a forma grave por ser menores de seis semanas o presentar una alteración subyacente. Puede administrarse en "régimen de alta dosis-corta duración", en forma nebulizada en un generador de aerosol de pequeñas partículas, durante 3 días.

Fisioterapia. Para atenuar las consecuencias de la abundante secreción de las vías respiratorias se puede valorar la fisioterapia respiratoria, aunque no está demostrada su eficacia.

Mucolíticos. Entre los recursos farmacológicos cabe señalar el *suero salino hipertónico* como método económico, sencillo y seguro. No hay evidencia de la eficacia de derivados de cisteína, antihistamínicos, descongestionantes o vasocronstrictores nasales.

Teofilina. Ha sido recomendada por su acción estimulante del centro respiratorio para tratar las pausas de apnea (bolo de 4-5 mg/kg y 2-3 mg/24 horas de mantenimiento en dos dosis, inicialmente por vía intravenosa; si mejora y tiene buena tolerancia, seguir por VO).

Factor surfactante exógeno. Parece eficaz en niños previamente sanos con forma grave de bronquiolitis y cuadro de predominio de patrón restrictivo, que requieren ventilación mecánica.

Inmunoglobulinas. No está comprobado que resulten eficaces para el tratamiento.

Ventilación mecánica. La requieren las formas graves por fracaso respiratorio o apneas. Su indicación y modalidad deben condicionarse al patrón de enfermedad obstructiva (bronquiolitis) o de enfermedad restrictiva (neumonía o SDRA). Para prevenir y tratar las apneas y la obs-

Cuadro 16.10.7. Indicaciones revisadas para el uso de palivizumab e inmunoglobulina intravenosa específica para la prevención de las infecciones por el virus sincitial respiratorio. ***Committee on Infectious Diseases y Committee on Fetus and Newborn*** **(2003)**

1. Debe considerarse la profilaxis con palivizumab o IGIV-VSR en los lactantes y niños menores de 2 años con EPC que hayan requerido tratamiento médico (oxígeno suplementario, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) por esta enfermedad durante los 6 meses anteriores al comienzo previsto de la temporada de VRS
2. Los pacientes con EPC más grave pueden beneficiarse de la profilaxis durante una segunda temporada de VRS si siguen requiriendo tratamiento médico
3. Los lactantes nacidos con ≤ 32 semanas de gestación pueden beneficiarse de la profilaxis contra el VRS, incluso aunque no sufran EPC
4. Los lactantes nacidos con ≤ 28 semanas de gestación pueden beneficiarse de la profilaxis durante su primera temporada de VRS, cuando coincida durante los primeros 12 meses de vida. Los lactantes nacidos con 29-32 semanas de gestación pueden beneficiarse principalmente de la profilaxis hasta los 6 meses de edad
5. En los lactantes nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación se reservará para los que tengan un mayor riesgo de infección grave y sean menores de 6 meses al comienzo de la temporada de VRS. *Factores de riesgo* de requerir hospitalización: asistencia a guarderías, hermanos en edad escolar, exposición a contaminantes ambientales, anomalías congénitas de las vías aéreas o enfermedad neuromuscular grave. Debe considerarse la profilaxis si están presentes 2 o más de estos factores de riesgo en los nacidos entre 32 y 35 semanas de edad gestacional. La exposición al humo de tabaco es un factor de riesgo que puede ser controlado por la familia
6. Los niños de ≤ 24 meses con *cardiopatías congénitas importantes*, cianosantes o acianóticas, se benefician de la administración de 5 inyecciones IM de palivizumab. Las decisiones sobre la profilaxis en niños cardiópatas deben adoptarse basándose en el grado de compromiso de la fisiología cardiovascular. Los menores de 12 meses con CC con mayores probabilidades de beneficiarse son: lactantes con insuficiencia cardíaca congestiva, con hipertensión pulmonar moderada o grave y con cardiopatías cianosantes
7. No deben recibir inmunoprofilaxis los lactantes y niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente no significativas, los lactantes con lesiones corregidas quirúrgicamente de modo suficiente o con miocardiopatía leve
8. A diferencia del palivizumab, la IGIV-VSR está contraindicada en los niños con cardiopatías congénitas cianosantes
9. Los niños con *inmunodeficiencias graves* pueden beneficiarse de la profilaxis. Si reciben mensualmente IGIV estándar, se puede considerar su sustitución por IGIV-VSR durante la temporada de VRS
10. No hay datos suficientes para determinar la eficacia de palivizumab en pacientes con *fibrosis quística*. IGIV-VSR y palivizumab *no son eficaces* en el tratamiento de la enfermedad por VRS. No pueden hacerse recomendaciones en torno al uso de palivizumab como medio de prevención de la *enfermedad nosocomial* por VRS

trucción respiratoria está indicada la combinación de *heliox* (70% helio, 30% de oxígeno) con ventilación no invasiva (heliox y CPAPn). La ventilación mecánica debe mantener una "hipercapnia permisiva", tolerando valores de $PaCO_2$ entre 50-70 mmHg, en tanto el pH sea superior a 7,25. Con ello se consigue disminuir el barotrauma, la duración de la ventilación y la estancia en la unidad de cuidados intensivos. Las indicaciones y tipos de asistencia respiratoria preferentes son: en apneas: CPAP nasal; en taquipnea intensa: BiPAP nasal o facial o ventilación convencional; en fracaso respiratorio con patrón obstructivo, o fracaso respiratorio hipoxémico o síndrome de fuga aérea grave: ventilación convencional, BiPAP nasal, facial o VAFO.

Algunos recursos terapéuticos probablemente estén subestimados esperando nuevas investigaciones. Cabe esperar resultados esperanzadores de la generalización del empleo de heliox, suero salino hipertónico, palivizumab, ventilación no invasiva, alimentación espesada y fisioterapia respiratoria.

PROFILAXIS

Medidas generales. Se consideran medidas higiénicas de protección no exponer al niño al humo de tabaco ni a entornos contagiosos (p. ej., guarderías), lavado de manos, usar guantes, mascarillas, batas y desinfectar el fonendoscopio. Medidas de aislamiento (distancia entre cunas > 180 cm; reagrupar niños con infección VRS, evitar visitas de familiares resfriados). Son factores de riesgo adicional: hermanos pequeños en edad escolar, ventilación asistida en el período neonatal, antecedentes importantes de alergia familiar y tabaquismo pasivo intenso.

Medidas específicas. Inmunoglobulina anti-VRS intravenosa (IGIV-VSR) y anticuerpo monoclonal humanizado (palivizumab). Está comprobada su eficacia para la prevención de las infecciones graves de las vías respiratorias bajas ocasionadas por el VRS, en niños menores de 24 meses con enfermedad pulmonar crónica y en ciertos lactantes pretérmino. La IGIV-VSR no debería utilizarse en lactantes y niños de corta edad con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. El palivizumab aporta una protección eficaz frente al VRS y tiene mayor facilidad de administración y menos efectos secundarios que la IGIV-VSR. Con la administración de IGIV-VSR para la inmunoprofilaxis disminuyó la tasa global de hospitalizaciones por infecciones respiratorias no debidas al VRS. Con IGIV-VSR disminuyó significativamente la frecuencia de otitis media, aunque este beneficio no justifica, por sí solo, recurrir a su uso.

Inmunoprofilaxis para el VRS y administración de vacunas. El palivizumab no interfiere en la respuesta a las vacunas. En los lactantes y niños que reciben profilaxis con IGIV-VSR, la vacunación contra sarampión-paperas-rubéola debe retrasarse 9 meses tras la última dosis de IGIV-VSR y no debe alterar la pauta de vacunaciones primarias con productos inactivados (toxoides diftérico y tetánico y vacuna antitosferinosa acelular, anti-*Haemophilus influenzae* tipo b conjugada y con poliovirus incentivados) (Cuadro 16.10.7).

Inmunoglobulina con tasa elevada de anticuerpos neutralizantes del VRS (IGIV-VSR). Impide, probablemente, la penetración del virus en la célula, pero es ineficaz en su interior.

Está demostrada la mejoría de la función pulmonar y menor incidencia de atopia. Por ello, se defiende que disminuye el riesgo de sibilantes recidivantes. En lactantes de alto riesgo su administración mensual a dosis elevada (750 mg/kg/mes) consigue menor número de hospitalizaciones y estancia más corta en las unidades de cuidados intensivos. Las recomendaciones que, para su uso, gozan de mayor consenso, son similares a las del palivizumab, con preferencia cuando se trate de lactantes inmunocomprometidos. La administración ha de iniciarse antes de la época epidémica y concluir cuando lo hace ésta.

Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la glicoproteína F (palivizumab). El palivizumab es un anticuerpo IgG monoclonal humanizado, que inhibe específicamente el epítopo del sitio antigénico A de la glucoproteína F, muy estable en todos los serotipos del VRS. De probada eficacia profiláctica, carece de ella para el tratamiento. La profilaxis se hará administrando IM, una dosis mensual de 15 mg/kg, cinco dosis a partir de mediados de octubre. Son muy útiles las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología adaptadas de las de la Academia Americana de Pediatría.

Muy recomendable en niños menores de 2 años afectos de enfermedad pulmonar crónica (EPC) que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la época epidémica del VRS, así como en niños prematuros nacidos a ≤ 28 semanas de edad gestacional, sin EPC, que tengan ≤ 12 meses de edad al inicio de la época epidémica.

Recomendable en niños prematuros nacidos entre 29 y 32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan ≤ 6 meses de edad al inicio de la época epidémica.

Valorable individualmente según los factores de riesgo en prematuros nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación cuando tengan ≤ 6 meses de edad al inicio de la época epidémica. Se considera que la decisión ha

de ser individualizada y de aplicación cuando existan dos o más factores de riesgo adicional.

Más controvertida ha sido su administración a niños cardiópatas. Actualmente están en vigor las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica desarrollando las de la Academia Americana de Pediatría.

Recomendable en casos de cardiopatía congénita compleja (menores de 2 años): niños por debajo de 1 año de edad con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, tanto cianóticas como acianóticas (no intervenidos o con cardiopatías complejas parcialmente corregidas que presenten hipertensión pulmonar moderada-grave, insuficiencia cardíaca o hipoxemia; niños con hipertensión pulmonar moderada-grave; pacientes corregidos quirúrgicamente con lesiones residuales hemodinámicamente significativas y/o antecedentes de complicaciones pulmonares graves con necesidad de ventilación mecánica prolongada); niños en tratamiento médico por miocardiopatía; niños cardiópatas con ingreso programado para procedimiento diagnóstico (cateterismo) o terapéutico durante la estación epidémica. En niños que, con carácter general, no se consideran grupos de riesgo podrá valorarse individualmente su indicación: cardiopatías hemodinámicamente no significativas, cardiopatías congénitas corregidas y sin defectos residuales significativos, ni complicaciones pulmonares prolongadas, miocardiopatías leves que no requieren medicación. Entre 1-2 años se recomienda continuar con la profilaxis en los siguientes casos: cardiopatías corregidas con lesiones hemodinámicamente significativas, cardiopatías complejas no corregidas o paliadas, pacientes con hipertensión pulmonar significativa y pacientes con cardiopatía e inmunodeficiencia congénita o adquirida.

Otras indicaciones: inmunodeprimidos (si reciben IgG IV estándar, puede sustituirse por IGIV-VRS).

Vacuna anti-VRS

Las primitivas vacunas con virus inactivados por formol y precipitados por aluminio fueron un gran fracaso, puesto que aquellos niños que la recibieron, sufrieron al contagiarse ulteriormente con el virus VRS, una forma más grave de la enfermedad. Las tendencias actuales se dirigen a desarrollar vacunas con virus vivos atenuados o a conseguir una a partir de subunidades proteicas obtenidas de ADN recombinante (antígenos F y G o fusión de polipéptidos contendiendo ambos epítopos F y G). Las vacunas de subunidades proteicas no son inmunógenas en menores de 18 meses de edad y tienen limitada eficacia en la población de riesgo. Las vacunas vivas atenuadas tienen mayor poder inmunógeno; entre sus complicaciones se incluyen fiebre, rinitis y otitis media.

FORMAS PARTICULARES DE BRONQUIOLITIS

Un cuadro peculiar de bronquiolitis es el debido a *adenovirus* (menos del 5% de los casos, preferentemente esporádica), con frecuencia grave e incluso mortal. Las formas graves de infección por adenovirus 3, 7 y 21 necrosan los tejidos alveolar y bronquiolar. Se conoce que algunos grupos raciales (polinesios, neozelandeses y nativos canadienses) presentan una sensibilidad particular a los adenovirus, fenómeno para el que se han invocado factores genéticos y ambientales. La *bronquiolitis obliterante* es una forma crónica de bronquiolitis que puede deberse a diferente etiología pero, con mayor frecuencia, también a los adenovirus. La lesión necrosante de la infección aguda de esta etiología se sigue de un proceso de reparación que conlleva fibrosis y obstrucción de las pequeñas vías aéreas. El 60% de los niños con infección por adenovirus demostrada desarrollan enfermedad pulmonar crónica. Las dos secuelas más llamativas son la hiperinsuflación generalizada y el síndrome del pulmón hiperlucente unilateral, es decir, el síndrome de McLeod o síndrome de Swyer-James-Mac Leod (véase cap. 16.16).

Bronquiolitis por VRS y sibilancias recidivantes. Los sibilantes, como síntomas recidivantes de la obstrucción bronquial, son frecuentes en niños que han padecido bronquiolitis por VRS (Cuadro 16.10.8). Este aspecto se revisa con más detenimiento en el capítulo 16.11. Parece que en niños con insuficiente desarrollo anatomofuncional del pulmón y "predisposición genética", la infección por VRS tiene mayor riesgo de desarrollar hiperreactividad bronquial, de igual modo que, cuando existe esta última, aumenta el de sufrir infección por el VRS. La relación VRS e hiperreactividad bronquial está bien demostrada experimentalmente. La infección por el VRS durante el llamado "período crítico" (tres primeros años) favorece la respuesta Th2 y el riesgo de presentación ulterior de asma.

Cuadro 16.10.8. Bronquiolitis y riesgo de asma (Martínez FD, 1999)

Criterios	
Mayores	***Menores***
1. Bronquiolitis grave	1. Rinorrea inespecífica
2. Sibilancias: 3 episodios en 6 meses previos	2. Sibilancias
3. Historia familiar de asma	3. Eosinofilia (≥ 5%)
4. Dermatitis atópica	4. Varón

Riesgo de asma: criterios mayores 1 ó 2 + 3 ó 4. Criterios mayores 1 ó 2 + 2 criterios menores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Committee on Infectious Diseases y Committee on Fetus and Newborn. Indicaciones revisadas para el uso de palivizumab e inmunoglobulina intravenosa específica para la prevención de las infecciones por el virus sincitial respiratorio. *Pediatrics* (ed esp) 2003; 56: 360-4.
- Blanco-Quirós A, González H, Arranz S. Decreased interleukin-12 levels in umbilical cord blood in children who developed acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 175-80.
- Carbonell X, Kimpen J. RSV and RAD: possibilities for prevention? The link between respiratory syncytial virus and reactive airway disease. *Respir Res* 2002; 3 (Suppl 1): 1-2.
- Crespo M. Bronquiolitis del lactante. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1231-7 (con bibliografía de años anteriores).
- Dubois DB, Ray CG. Viral infections of the lower respiratory tract. En: Taussig L, Landau LI et al. Pediatric Respiratory Medicine. St Louis: Mosby, 1999. p. 572-9.
- Figueras Aloy J, Quero J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr* 2005; 63: 357-62.
- Freymuth F. Virus respiratoire syncytial et virus para-innfluenza humains: clinique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2004; 4-285-A-10.
- González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 355-64.
- Greensill J, McNamara PS, Dove W et al. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 372-5.
- Jafri HS, Chávez-Bueno S, Mejías A et al. Respiratory Syncytial Virus induces Pneumonia, Cytokine Response, Airway Obstruction, and Chronic Inflammatory Infiltrates Associated with Long-Term Airway Hyperresponsiveness in Mice. *J Infect Dis* 2004: 189: 1856-65.
- Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilators for bronchiolitis. The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
- Martínez FD. Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-7.
- Martinón Torres F, Rodríguez Núñez A, Martinón Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002; 109: 68-73.
- Martinón Torres F. Current treatment for acute viral bronchiolitis in infants. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1355-71.
- McNamara PS, Flanagan BF, Baldwin LM et al. Interleukin-9 production in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Lancet* 2004; 363: 1031-7.
- Meissner HC, Long SS, American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases y Committee on Fetus and Newborn. Technical report: revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus inmunoglobulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003; 112: 1447-52.

16.11 Sibilancias en el lactante

M. Cruz-Hernández, F. Muñoz-López

Entre los síndromes más característicos del lactante y párvulo, es decir, durante los 5 primeros años de vida, destaca el de las sibilancias. Es un cuadro respiratorio agudo o recurrente, de origen complejo, incierto o multifactorial, por lo que recibe esta *denominación sintomatológica*. Es algo paradójico en una época en la que la Pediatría consigue catalogar de manera exacta, y casi siempre etiológica, la mayor parte de la patología padecida por el niño, incluso la más rara, como las bronconeumopatías crónicas (véase cap. 16.16) o los síndromes malformativos múltiples (véase cap. 3.10), cuya alteración cromosómica e incluso génica va siendo demostrada. Resulta así, al mismo tiempo, un motivo de reflexión, al comprobar que todavía hay aspectos mal conocidos en la patología pediátrica más frecuente, como es la respiratoria. También se anota que el estudio de las sibilancias en el lactante está contribuyendo al mayor conocimiento de la fisiopatología respiratoria en el niño.

El término inglés *wheezing* se traduce con frecuencia por "silbante" o "sibilancia" aunque tiene otras connotaciones, como jadeo, dificultad respiratoria o ruido respiratorio, equivalente a lo que antes se había denominado "tórax silbante". En realidad en este término se incluyen una serie de procesos con dificultad respiratoria que se inician en la primera infancia, con denominaciones igualmente imprecisas, englobadas en vocablos tales como "bronquitis espástica", "bronquitis obstructiva", "bronquitis del lactante", "bronquitis con sibilancias" o la que parece más próxima a la realidad clínica, "bronquitis disneizante", en contraposición a la de "bronquitis asmatiforme", que hace pensar en el asma bronquial alarmando a la familia y que, al mismo tiempo, puede ocultar el comienzo de una verdadera asma bronquial, infravalorada de esta manera. Los padres suelen decir que el niño presenta "ahogo", "pitos" o "ruidos en el pecho", lo que para ellos es siempre alarmante, en especial en la primera crisis.

Se trata de un *proceso patológico muy frecuente*, hasta el punto de que, en los menores de 5 años, pueden ocurrir 6 infecciones respiratorias al año y en la tercera parte, o sea, 2, pueden ser de "sibilancias del lactante". La frecuencia es máxima en el segundo o tercer año de vida. También es sabido que, al cumplir los 5 años de edad, la mitad de los niños han presentado en su historia clínica al menos una crisis de sibilancias, de ahí que existan en curso diversos estudios epidemiológicos, para delimitar mejor los factores relacionados, como se verá en la etiopatogenia.

DEFINICIÓN CLÍNICA

Consiste el cuadro clínico en la aparición de *sibilancias*, unas veces apreciadas directamente y siempre confirmadas por auscultación. El empleo correcto del estetoscopio o fonendoscopio, en esta época en la que ha perdido importancia, no sólo confirma las sibilancias respiratorias, sino que las puede descubrir en casos donde pasaron desapercibidas para los familiares. El pediatra experto reconoce estos ruidos respiratorios anormales, incluidos dentro de los estertores secos, por su *carácter agudo, musical y predominio espiratorio*, lo que relaciona su producción en las vías respiratorias más bajas. Son muy distintos a otros ruidos anormales como los "roncus", propios de alteración en los bronquios medianos y grandes o los estertores crepitantes de finas burbujas, comparados clásicamente con el frote de cabellos y, de manera más reciente, con el despliegue de una cinta de velcro, en cuyo caso se sabe que es posible una afectación no de las vías sino del parénquima pulmonar, adquiriendo la característica de "consonantes" o muy cercanos al oído, cuando hay condensación pulmonar como un foco neumónico. No es totalmente inútil este elemental recuerdo, ya que es raro que un tratado de pediatría o de neumología pediátrica se detenga en hablar de la auscultación y sus hallazgos, considerados actualmente como poco fiables. Se intenta sustituirlos por los datos proporcionados por la incipiente *fononeumografía computarizada*.

Junto a las sibilancias generalizadas (si son localizadas pueden corresponder a procesos específicos) pueden existir *otros síntomas*, como taquipnea, respiración entrecortada, retracción (tiraje) intercostal o subcostal, *respiración abdominal predominante* (a veces el único dato apreciado inicialmente), pseudohepatomegalia por el descenso del diafragma, *tos seca*, más durante la noche (puede ser el motivo de consulta) y frecuentes signos de *infección de vías respiratorias altas*, del tipo de la rinofaringitis (mucosidad nasal y faríngea, obstrucción nasal, fiebre). La suave percusión del tórax mostrará, con más dificultad y mayor duda, una hiperclaridad difusa por la insuflación pulmonar. Síntomas asociados más raros son la ligera cianosis en labios, el aumento de los orificios nasales o el aleteo nasal, propios de formas graves o de otros cuadros clínicos citados en el diagnóstico diferencial.

Si se cumplimenta de forma suficiente la historia clínica, con todos los datos de la anamnesis y exploración clínica, el lactante quedará catalogado en uno de los siguientes *fenotipos* de este síndrome:

- Sibilancias transitorias precoces, en un lactante menor de 3 años.
- Sibilancias en niños preescolares no atópicos, con persistencia hasta los 6 años de edad.
- Sibilancias persistentes y tardías en niños atópicos o asmáticos, que suelen comenzar típicamente (pero no siempre) hacia los 3 años y duran hasta la edad escolar.
- Sibilancias relacionadas con patología respiratoria específica.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Como se advirtió, son numerosos los factores causales y los mecanismos patogénicos, por lo que interesan su análisis y sistemática. Teniendo en cuenta su frecuencia, hay un *primer grupo de causas principales* que comprenden: numerosos virus predominantes en los tres primeros años de la vida cuya infección está favorecida por la inmadurez del sistema inmunitario que a veces se prolonga como inmunodeficiencia transitoria, hasta los 3-5 años; además, algunas bacterias y el asma atópica o alérgica.

De los *virus* el mejor conocido como causante de sibilancias es el VRS, cuya principal manifestación patológica es la bronquiolitis (véase cap. 16.10). Le siguen los rinovirus (cada vez más importantes, aunque suelen afectar más al niño pasado el primer año de edad), los *parainfluenza*, los *influenza*, los adenovirus y de conocimiento más reciente, los metaneumovirus. En algunos países se añaden los hantavirus. Es bien conocida la capacidad del VRS, pero también de los demás, para afectar a la función respiratoria, produciendo sibilancias durante mucho tiempo después de la infección aguda, aunque sólo sea un único episodio.

Entre las infecciones por bacterias destaca *Chlamydia trachomatis*, a veces responsable de un cuadro pseudopertúsico. De menor frecuencia son *Mycoplasma pneumoniae* y *Ureaplasma*, que pueden asociarse a los virus. Otros gérmenes patógenos actúan como complicación o sobreinfección. Tal es el caso del *Haemophilus influenzae* y del *Streptococcus pneumoniae*. Lógicamente, en estos casos el cuadro clínico suele mostrar algunos indicios orientativos.

Como factor causal no infeccioso, en principio sobresale el *asma del lactante* y párvulo, ya advertido en casos típicos por el comienzo más tardío, el curso más prolongado y los datos clínicos de alergia, sea en los antecedentes familiares, como en el propio niño, como es la asociación de rinitis, conjuntivitis o eccema.

Un segundo grupo de causas de *sibilancias de prevalencia media* comprende diversos trastornos específicos anatómico-funcionales. En primer lugar, los *síndromes de aspiración*, incluyendo el reflujo gastroesofágico, diversos trastornos de la deglución y la patología por inhalación de un cuerpo extraño. La anamnesis puede aportar algún dato, como podrían ser, en una situación típica, los vómitos y regurgitaciones por reflujo. Hay que agregar el grupo de *trastornos funcionales* por alteración de los cilios (discinesia ciliar, síndrome de los cilios inmóviles), de la secreción mucosa (fibrosis quística), por edema mucoso, como en la insuficiencia cardíaca congestiva por cardiopatía congénita estructural o de otro tipo y la deficiente inmunidad local o general, según ocurre

en las inmunodeficiencias congénitas humorales y celulares, en el déficit de IgA o en las inmunodeficiencias adquiridas, en especial el SIDA.

El tercer grupo de *causas de menor frecuencia* en general, aunque sumadas todas pueden adquirir cierto interés, es el que reúne otra serie de anomalías *anatómicas predominantes*, como son: compresión por adenopatía, tumor mediastínico o anillo vascular, y otros trastornos congénitos, desde la fístula traqueoesofágica y la más rara fisura laríngea hasta la malacia del cartílago respiratorio sea en laringe, tráquea o bronquios, pasando por diversos procesos mostrados en el diagnóstico de imagen: enfisema lobar congénito, malformación adenomatoide quística, quiste broncopulmonar, secuestración, hemangioma y bronquio aberrante.

Existen igualmente numerosos *factores extrarrespiratorios*, de conocimiento clásico y de importancia cada vez más evidente. Entre ellos hay unanimidad en destacar el papel indiscutible del *humo del tabaco*, que actuaría ya en la vida prenatal si la gestante es fumadora activa o pasiva. Siguen en importancia otros humos domésticos (leña), todos los componentes de la contaminación atmosférica, diversos elementos químicos de uso doméstico, el polvo de la vivienda y las mascotas (perros, gatos, pájaros). Su contribución como predisponente a las sibilancias es indudable, pero otra cosa es la relación con el asma bronquial verdadera. En este caso el contacto con mascotas y las infecciones repetidas podrían prevenir la respuesta inmune en el sentido alérgico (teoría higiénica). De igual forma, la lactancia artificial y la asistencia a la guardería o parvulario aumentarían las habituales sibilancias relacionadas con las infecciones virales, pero de alguna manera prevendrían el asma bronquial cuando se estudia su prevalencia en edades posteriores, como el adolescente.

Todos los factores etiológicos y coadyuvantes citados actúan sobre un aparato respiratorio con unas *características anatomofisiológicas* muy peculiares:

Menor tamaño pulmonar y disminución del diámetro de las vías aéreas periféricas, con aumento de su resistencia al paso del flujo aéreo.

Aumento de la distensibilidad (elasticidad o compliancia) de la pared torácica, que con igual facilidad se deprime por presión como se dilata por la distensión pulmonar.

Disminución de la musculatura lisa bronquial con mayor facilidad para la fatiga muscular.

Inserción horizontal del diafragma en la parrilla costal, por lo que su función es menos potente como músculo respiratorio.

Hiperplasia de las glándulas mucosas con la consiguiente mayor secreción de moco.

Fácil obstrucción de las vías aéreas del lactante, que afecta al denominado flujo aéreo turbulento que es el encargado del "aclaramiento" y filtración de partículas extrañas. También es conocido el desplazamiento distal del punto de igual presión (PIP), en el cual tiene lugar el colapso de la vía aérea.

Vagotonía o hiperreactividad. La vagotonía del lactante se relacionaba clásicamente con tendencia al broncoespasmo. En la actualidad se prefiere la consideración de una posible hiperreactividad bronquial (HRB). Ésta existe en determinados casos de sibilancias recurrentes, muy especialmente en el asma bronquial, si bien puede demostrarse en otros procesos como las secuelas de bronquiolitis. Para algunos la HRB existiría en todos los lactantes, pero de forma transitoria, mientras que en el asma sería duradera, debido a la inflamación de las vías aéreas, las alteraciones del epitelio, el fenómeno de la remodelación bronquial y el trastorno anatómico y funcional de la musculatura bronquial.

Otros factores ambientales. A todo lo señalado hay que añadir que las sibilancias del lactante predominan en las épocas de invierno y otoño, son más frecuentes en el clima marítimo (zonas costeras) y en el medio socioeconómico deficiente. Además de la asistencia temprana a la guardería, jardín de infancia o parvulario, se favorecen por la convivencia con hermanos mayores. En conjunto los factores ambientales, todos juntos y presididos por humo del tabaco y otros, serían tan importantes como los factores patogénicos endógenos.

DIAGNÓSTICO

En primer lugar será un *diagnóstico clínico*, que permitirá deslindar al grupo principal de lactantes con *sibilancias precoces y transitorias*. En ellos será fácil comprobar el papel desencadenante de la infección vírica respiratoria, ausencia de datos de alergia y, por el contrario, tabaquismo familiar pre o postnatal. El primer brote no es raro que coincida con la entrada en la guardería o parvulario durante el otoño. En cambio, las variaciones meteorológicas bruscas influyen menos que en los niños con asma ("niños barómetro"). En este primer y más frecuente fenotipo la curva de crecimiento pondoestatural no se afecta, lo que habla en contra de causas orgánicas graves.

En el segundo grupo de *sibilancias prolongadas* hasta los 5-6 años, las circunstancia clínicas son similares, pero de curso más persistente.

En las *sibilancias tardías y persistentes* con atopia, es decir, el asma bronquial infantil, la historia familiar de asma y alergia suele ser positiva y el lactante puede presentar urticaria, eccema, rinitis o intolerancia alimentaria, que denotan la evolución progresiva de la patología alérgica.

La enumeración previa de los numerosos factores etiológicos de las sibilancias relacionadas con factores específicos puede encontrar su reflejo en el diagnóstico clínico, como pueden ser los hallazgos en la piel (sudor salado en la fibrosis quística, angioma cutáneo coincidiendo con hemangioma mediastínico, palidez anémica en el reflujo gastroesofágico, etc.). Para el clínico que se detenga en la auscultación se puede recordar que los estertores crepitantes hablan a favor de displasia broncopulmonar, edema pulmonar o neumonía.

Del mismo modo, las numerosas causas indicadas obligarían a un *diagnóstico diferencial muy amplio*. Se insistirá sólo en los casos de mayor interés práctico: a) dificultad respiratoria por patología de vías respiratorias altas, sin producir obligadamente sibilancia paro sí posible retracción torácica. El diagnóstico será de rinitis, adenoiditis o faringoamigdalitis. b) Distrés respiratorio por obstrucción de vías respiratorias medias. Es el caso de la laringotraqueobroncomalacia, la laringotraqueobronquitis, fístula traqueoesofágica o anillo vascular. c) Numerosos trastornos con afectación de las vías respiratorias bajas, en los que pueden existir sibilancias, según se indicó. En la primera crisis lo fundamental es distinguir si se trata de una *bronquiolitis* o no. Se tendrá en cuenta su carácter estacional, a veces epidémico (en invierno, pero también en primavera), su máxima gravedad en el lactante de 1 a 3 meses y siempre menor de 2 años, la intensa insuflación pulmonar con hipoxemia y posible hipercapnia, alteraciones radiológicas (retención aérea y atelectasias segmentarias) y, en fin, la detección viral. Es sabido que, después de la bronquiolitis por VRS y otros virus, es alta la recurrencia de sibilancias, aunque no existan factores agravantes.

También debe ser indicado el diagnóstico diferencial con la fibrosis quística, tuberculosis, edema pulmonar, neumonía y las inmunodeficiencias. Si hay datos suficientes para sospechar *asma bronquial infantil precoz* como es la historia de alergia en la familia o en el propio niño, o la repetición de las crisis, se debe poner en marcha el estudio alergológico correspondiente empezando por la IgE sérica para seguir con las pruebas cutáneas. La diferenciación con la *bronquitis* es muy difícil y, en parte, sólo conceptual. En el lactante mayor o preescolar cabe distinguir la bronquitis aguda como un proceso con tos dominante, primero seca y luego húmeda, dando en la auscultación predominio de roncus y sibilancias. Puede ir precedida por infección rinofaríngea y predomina en el invierno. Suele ser debida a virus con infección bacteriana secundaria. La afectación del estado general es mayor y la evolución, más lenta, de 1 a 3 semanas. En el caso de sibilancias por *discinesia ciliar*, un dato llamativo es la afectación ótica cuando no el típico síndrome de Kartagener. Las sibilancias relacionadas con una *cardiopatía congénita* no mejoran con los broncodilatadores; el soplo cardíaco suele ser evidente, la radiografía mostrará anomalías de la silueta cardíaca y el diagnóstico se confirma por la ecocardiografía. En el *reflujo gastroesofágico*, las sibilancias pueden ser agravadas por los broncodilatadores.

En suma, de todo el diagnóstico diferencial, el pediatra debe subrayar la trascendencia de reconocer la bronquiolitis en una primera crisis y descartar el asma bronquial cuando el lactante o párvulo ha presentado más de 3 crisis de sibilancias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE DIAGNÓSTICO

Radiología. Ante la situación habitual de sibilancias precoces y transitorias del lactante, una vez catalogado correctamente el caso,

pocas pruebas diagnósticas hay que añadir. En la primera crisis intensa y si las recaídas son frecuentes, más de dos al año y se consideran de gran intensidad, es necesario afianzar la posición diagnóstica y solicitar algunos exámenes complementarios, que a menudo suelen ser reclamados por la familia ansiosa, que es frecuente. Es lógico comenzar por la radiografía de tórax, AP y de perfil. En el lactante típico apenas mostrará otra cosa que la insuflación pulmonar, comprobando su intensidad, si bien el grado de atrapamiento aéreo no guarda relación estrecha con el riesgo de asma. Descartará diversas entidades clínicas citadas en el diagnóstico diferencial, desde las intensas alteraciones en la FQ, una adenopatía tuberculosa o una masa mediastínica, hasta la atelectasia segmentaria de la bronquiolitis, pasando por las imágenes propias de un quiste, una malformación adenomatoide quística, un enfisema lobar o una cardiopatía congénita, como se ha dicho. Sin embargo, no hay diferencia notoria entre una radiografía de una sibilancia transitoria o persistente y la propia del asma bronquial no complicada. En casos concretos de sospecha clínica de una determinada etiología específica el diagnóstico por imagen puede requerir una TC con signos propios de bronconeumopatías específicas, ecografía o RM para afecciones de origen cardiovascular. En resumen, el lactante con un episodio de sibilancias sin gravedad no necesita habitualmente una radiografía.

Laboratorio. La segunda ayuda se suele solicitar al laboratorio. No hay que ser remisos en la práctica ambulatoria ya que, si el lactante acude a un servicio de urgencias, es muy posible que se solicite un *hemograma* e incluso un perfil bioquímico para descartar trastornos respiratorios metabólicos o tóxicos, como la acidosis o la intoxicación salicílica. La leucocitosis y linfocitosis lo más probable es que sean inespecíficas o fisiológicas, si bien una linfocitosis acentuada sería indicio de infección pertúsica, de baja incidencia en nuestro medio. La linfopenia puede poner en aviso sobre una inmunodeficiencia, lo mismo que la eosinofilia, aunque ésta es más frecuente en caso de alergia o de parasitosis intestinal. Se puede aprovechar la extracción de sangre para determinar la proteína C reactiva, que apoyaría la existencia de infección bacteriana con las reservas conocidas. Más fácil es la *detección de infección viral* en el moco nasal, con pruebas rápidas, la más segura de tipo PCR, la más fácil inmunofluorescencia o inmunocromatografía de membrana. Los resultados son claros para VRS, menos para influenza y adenovirus. Mientras los rinovirus necesitan un cultivo para el aislamiento viral. La PCR-transcriptasa reversa también permite aislar en el moco nasofaríngeo los virus *influenza* y metaneumovirus, además del VRS.

Cuando las crisis son repetidas o prolongadas, en primer lugar debe efectuarse un test del sudor para descartar FQ. A partir de los 6 meses de edad, es interesante valorar las *inmunoglobulinas séricas*. Destaca en el lactante con sibilancias el valor de la IgE sérica total y específica con los métodos de cribado que sólo requieren una mínima cantidad de sangre, como el Phadiatop infantil y otros. Las *pruebas cutáneas* con neumoalergenos y alimentos se aconsejarán cuando la historia clínica y las pruebas analíticas orienten hacia un trastorno alérgico. El resultado positivo apoya la existencia de hipersensibilidad inmune y el comienzo probable del asma bronquial infantil. Es más costosa pero más exacta que la técnica basada en anticuerpos IgG. El déficit de IgA es frecuente, favoreciendo las infecciones respiratorias de repetición. En caso de infecciones más graves en otras localizaciones, habrá que realizar un estudio de la inmunidad más completo, pero esto es la excepción.

La proteína catiónica de los eosinófilos en el suero sanguino se puede incluir entre las pruebas que seleccionan al grupo de niños que tendrán sibilancias repetidas, al menos hasta los 5 años, después de una infección por virus VRS. Con la misma finalidad se propone la detección del CD-14 soluble sérico, con la finalidad de detectar lo mejor posible a los pacientes candidatos a desarrollar un asma bronquial, de modo que se puedan aplicar pronto los recursos preventivos y terapéuticos.

El *estudio de la inflamación* es muy atractivo, pero suele estar reservado a la investigación y pacientes complejos. En toda sibilancia, incluso en ausencia de alergia, es posible un proceso inflamatorio en las vías respiratorias distales, con presencia de neutrófilos, eosinófilos y leucotrienos. Se puede confirmar, mediante *lavado broncoalveolar* o de manera indirecta, midiendo el *óxido nítrico* espirado. La confirmación durante una crisis grave de la posible hipoxemia, acidosis o hiponatremia, requiere la práctica de oximetría de pulso, ionograma y gasometría. Suele tratarse de lactantes afectos de bronquiolitis.

Exploración funcional respiratoria. En todo niño con sibilancias existen alguna de las alteraciones funcionales respiratorias señaladas a propósito de la etiopatogenia, empezando por la mayor resistencia al flujo aéreo en las vías respiratorias bajas. La alta prevalencia de las sibilancias y el riesgo de evolucionar hacia el asma bronquial ha estimulado la puesta a punto de métodos de exploración funcional apropiados para lactantes y párvulos no colaboradores. La *compresión torácica* rápida utiliza un chaleco inflable para transmitir una presión en el tórax, de forma rápida, coincidiendo con el final de la inspiración. Esta *maniobra de espiración forzada* sólo parcial se puede practicar en menores de 3 años, sometidos a sedación. El dato más interesante obtenido así es el *flujo máximo de capacidad residual* funcional (Vmax FRC). Un perfeccionamiento suponen las "maniobras espiratorias forzadas a partir de volúmenes elevados", pero su difusión resulta todavía escasa. No existe indicación en el paciente afecto de sibilancias de la técnica de "deflación forzada", en la que se produce una presión negativa. Cuando el niño empieza a colaborar y la evolución preocupe por su larga persistencia es conveniente la determinación del *flujo espiratorio máximo* (PEF) y el *flujo espiratorio en el primer segundo* (FEV_1), posibles en la misma consulta. Sin embargo, cuando se comparan las escalas de puntuación clínica y los estudios funcionales no hay grandes diferencias, tanto en situación basal como después de administrar broncodilatadores. Para más datos v. cap. 16.2.

Para la detección de la *hiperreactividad bronquial* la prueba más difundida sigue siendo la inhalación de metacolina, practicada a partir de los 6 años de edad. Su positividad (sibilancias, variación de la pulsioximetría y del FEV_1) es propia de los pacientes que evolucionan hacia asma, pero en el grupo de sibilancias transitorias está en límites normales. Por tanto no es necesaria, teniendo en cuenta las dificultades del método. Lo mismo cabe decir del broncoespasmo inducido por el ejercicio.

Pruebas cutáneas para neumoalergenos y alimentos se aconsejarán, según se dijo, cuando la historia clínica y las pruebas analíticas orienten hacia un trastorno alérgico.

Pruebas etiológicas. Se solicitarán de acuerdo con la causa patológica presumible. En los casos habituales un ejemplo sería el citado estudio de virus nasofaríngeos. En pacientes complejos y específicos el abanico de pruebas es muy amplio, como pueden ser la pH-metría si se sospecha reflujo gastroesofágico, prueba tuberculínica ante la posibilidad de tuberculosis, test del sudor para la fibrosis quística o la endoscopia para un cuerpo extraño.

TRATAMIENTO

Considerará en primer lugar lo que se debe hacer en la situación más frecuente del lactante o párvulo con el cuadro de sibilancias recurrentes o transitorias. Aunque teóricamente podría contemplarse terapéutica sintomática, patogénica o etiológica, la realidad es que existen pocos recursos útiles y que la primera consideración es no caer en un exceso de medicación, como ocurre en la práctica. En resumen, debe considerarse, de una parte, el tratamiento de la fase aguda (episodio agudo) y la fase intercrisis, con el fin de evitar nuevas recaídas o retrasar la evolución hacia el asma.

Tratamiento de la crisis aguda de sibilancias

Broncodilatadores. Son el primer recurso y a veces el único necesario. Su empleo ambulatorio parece que ha disminuido los ingresos hospitalarios del lactante con sibilancias. Se pueden utilizar la *terbutalina*, *salbutamol* o el *bromuro de ipratropio*, por no más de tres días. La vía más eficaz es la inhalatoria, una cámara de inhalación adecuada para la edad. En crisis sucesivas la familia tendrá a mano el broncodilatador que

dio mejor resultado. Para terbutalina y salbutamol hay preparados por vía oral, útiles en los casos más leves o cuando haya mejorado la crisis. Se vuelve a preconizar la *adrenalina o epinefrina* por inhalación, sobre todo cuando el diagnóstico de bronquiolitis sea el más posible. Es un nuevo motivo de reflexión ya que era el medicamento administrado en el asma del adulto mediante nebulizadores rudimentarios hacia los años 1930 y 1940 del siglo XX.

Antiinflamatorios. En los casos más graves o resistentes a los broncodilatadores, está indicada la corticoterapia. Puede realizarse por vía oral sin efectos secundarios si se dosifica correctamente, administrando dexametasona o prednisolona por vía oral cada 12 horas durante 3 días, aunque a veces puede ser suficiente una o dos dosis. No existen trabajos que demuestren de forma evidente la eficacia de los corticoides inhalados en el tratamiento de la crisis aguda.

Antibióticos. Tienen en principio pocas indicaciones, pero en la práctica son sobrevalorados, ante el riesgo de que intervenga un microorganismo sensible como *Chlamydia* o *Mycoplasma* o para cubrir una posible sobreinfección bacteriana. Por su comodidad y espectro bacteriano destaca el empleo de azitromicina, seguida de claritromicina y amoxicilina-clavulánico. La quimioterapia antiviral, según es sabido, queda reducida por ahora a la ribavirina, indicada en lactantes con bronquiolitis de alto riesgo.

Medicación complementaria y post-crisis. Son numerosas las posibilidades pero dudosos los resultados. De los antitusivos se puede considerar el dextrometorfano (1 mg/kg/día) en casos de tos rebelde que dificulte el sueño o la alimentación (tos emetizante), aunque siempre se utilizarán con precaución ya que la inhibición del reflejo tusígeno podría retener secreciones, favoreciendo la sobreinfección bacteriana. En el grupo de los *mucolíticos* destacan acetilcisteína, carbocisteína y ambroxol. Dado que los efectos adversos son escasos pueden utilizarse recordando el importante efecto placebo. La bromhexina es un *fluidificante* y expectorante que se puede administrar al lactante en la fase de regresión de la sibilancia. Si hay fiebre, el *antitérmico* más utilizado en estos pacientes es el paracetamol. El ibuprofeno añadiría su potencial acción antiinflamatoria, si bien se ha señalado algún reparo cuando se sospecha predisposición alérgica.

Tratamiento no farmacológico. Por orden de importancia se pueden considerar las siguientes medidas terapéuticas: 1) suficiente ingestión de líquidos para mantener una buena hidratación, recurriendo a la sonda nasogástrica en casos graves; 2) fisioterapia respiratoria mediante cambio frecuente de la posición del niño, percusiones suaves, *claping* o vibraciones, posible masaje toracoabdominal y posición de semisentado de unos 30 grados; 3) ambiente fresco y húmedo mediante un humidificador, que produce indudable sensación de confort en el niño, sin olvidar que el aire fresco alivia también, posiblemente por vasoconstricción en la mucosa respiratoria (efecto más evidente en el caso de laringitis); 4) higiene ambiental, evitando el humo del tabaco pero también otros humos y cualquier irritante; 5) tranquilizar a la familia y al paciente, con la presencia del pediatra y sus instrucciones.

PREVENCIÓN

En la mayoría de los niños con sibilancias el cuadro cede a los 3 ó 5 años sin secuelas y sin necesidad de un plan preventivo estricto, pero existen estudios que insisten en el riesgo de evolución hacia el asma. Por tanto, la prevención debería realizarse a partir de la tercera crisis, a fin de evitar la inflamación alérgica respiratoria, el remodelado bronquial y la hiperreactividad. De todo lo expuesto es fácil deducir la necesidad de individualizar el protocolo diagnóstico y el plan preventivo o terapéutico en cada caso. Las normas se pueden deducir a través de los factores etiopatogénicos y en parte coinciden con las medidas terapéuticas. En síntesis se pueden tomar en consideración:

a) Alimentación correcta defendiendo en lo posible la lactancia materna, la presencia de antioxidantes (vitaminas E y C) sin olvidar el hierro, una eventual dieta hipoalergénica o la propia de un reflujo gastroesofágico.

b) Cuidados ambientales, insistiendo en la eliminación de humos y otros contaminantes y asistencia tardía a la guardería o parvulario; reducción de alergenos ambientales habituales, extremando la limpieza del domicilio, evitando exceso de adornos, juguetes u otros elementos que acumulen polvo en el dormitorio, eliminando zonas húmedas (hongos), entro otras medidas.

c) Prevención de las infecciones víricas, evitando el contacto con otros niños y adultos con infecciones respiratorias en los casos habituales, mientras en los lactantes con riesgo de bronquiolitis grave está indicada la inmunoglobulina específica anti-VRS o el anticuerpo monoclonal (palivizumab).

d) Cuando la probabilidad de que se esté ante el inicio de asma alérgica (antecedentes familiares, eccema u otros procesos alérgicos en el mismo niño) tratará de prevenirse la progresión. En primer lugar, a partir de los 6 meses, con antileucotrienos (*montelukast:* 4 mg/día, en forma de granulado), exentos de efectos adversos destacados. Si las crisis son repetidas, prolongadas o graves, están indicados los corticoides inhalados, *budesonida o fluticasona*, a dosis que no deben sobrepasar los 400 µg/día y los 200 µg/día, respectivamente, aunque debe iniciarse siempre por una dosis muy inferior, ya que los efectos sobre el crecimiento y el eje HHS son posibles.

e) Los beta-miméticos de larga duración (salmeterol, formoterol) no están indicados en los menores de 5 años.

f) Los *antihistamínicos* que se usan en caso de rinitis o eccema deben manejarse con precaución, ya que los de primera y segunda generaciones pueden afectar al sensorio y producir sequedad de mucosas. Entre ellos, la cetirizina interesaría tal vez como medicación preventiva en niños con terreno alérgico (eccema atópico).

g) *El papel de la cirugía* queda limitado a la consideración de la adenoidectomía en casos asociados a apnea obstructiva del sueño o con otitis recidivante resistente a otros recursos. Excepcionalmente, un síndrome de sibilancias puede ser ocasionado por trastornos que requieran solución quirúrgica como un quiste broncógeno o una forma grave de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beardsmore CS, Page C, Silverman M. The response to beta-agonist in wheezy infants: three methods compared. *Respir Med* 2004; 98: 1138-45.
- Berger WE, Qaqundah PY, Blake K et al. Safety of budesonide inhalation suspension in infants aged six to twelve months with mild to moderate persistent asthma or recurrent wheeze. *J Pediatr* 2005; 146: 91-5.
- Bisgaard H, Zielen S, Giles L et al. Montelukast and the prevention of viral induced asthma (The PREVIA study). *Eur Resp J* 2003, s 38: 3343.
- Cobos N, González Pérez-Yarza E. Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon, 2003. p. 567.
- Crespo M, Tardío E. Bronquitis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1225.
- Crespo M. Bronquiolitis del lactante. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1231.
- Csonka P, Kaila M, Laippala P et al. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease. *J Pediatr* 2003; 143: 725-30.
- Fiocchi A, Besana R, Ryden AC et al. Differential diagnosis of IgE mediated allergy in young children with wheezing or eczema symptoms using a single blood test. *Am Allerg Asthma Immunol* 2004; 93: 328-33.
- Guillert TW, Morgan WJ, Krawiec M et al. The prevention of early asthma in kids study. *Control Clin Trials* 2004; 25: 286-310.
- Katier N, Miterwaal CS, de Jong BM et al. The wheezing illnesses study Leidsche Rijn (WHIS-TLER). *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 895-903.
- Klinnert MD, Liu AH, Pearson MR et al. Short-term impact of a randomized multifaceted intervention in wheezing infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 75-82.
- Kraweic ME, Westcott JY, Chu HW et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 1332.

- Martín-Mateos MA. Infección por virus respiratorio sincitial y asma. *Alergol et Immunopatol* 2001; 29: 140.
- Martínez FD. Developing of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-7.
- Moeller A, Franklin P, Straub D et al. Inhaled fluticasone dipropionate decreases levels of nitric oxide in recurrently wheezing infants. *Eur Respir J* 2003; 538: 2512.
- Muñoz-López F, Cruz-Hernández M. Asma bronquial infantil. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1260.
- Sherifs A, Farrow A, Golding J et al. Frequent use of chemical household products is associated with persistent wheezing in pre-school age children. *Thorax* 2005; 60: 45-9.
- Soferman R, Bar-Zohar D, Jurgenson U et al. Soluble CD14 as a predictor of subsequent development of recurrent wheezing in hospitalized young children with respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 545-8.
- Tepper RS, Williams-Nkomo T, Martínez F et al. Parental smoking and airway reactivity in healthy infants. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171: 78-82.

16.12 Asma bronquial infantil

F. Muñoz-López, M. Cruz-Hernández

En la edad infantil, el asma se presenta con ciertas características diferenciales. Su origen está relacionado con la predisposición atópica, facilitando la reacción inmunológica causada por alergenos y, junto a ella, la inflamación, en parte debida a la acción de irritantes exógenos, pero también por los alergenos. En los primeros años de la vida, las crisis de dificultad respiratoria están facilitadas por características fisiológicas, como son la vagotonía del lactante y la estrechez de la las vías respiratorias, así como la mayor facilidad para padecer infecciones respiratorias, por la inmadurez inmunitaria. La mayoría de las estadísticas señalan en los países occidentales una *incidencia* de asma bronquial en la edad pediátrica entre el 5,4 y 7,6% de todos los niños y adolescentes, con un aumento creciente. En 1994 se constató en España una incidencia del 6,4%, con diferencias entre las distintas zonas geográficas, aunque en los últimos años se observa un aumento de la incidencia del asma al menos en los países desarrollados. En España, por el estudio ISAAC, se ha constatado un aumento de la prevalencia entre los años 1994 y 2003 en los niños de 6-7 años, del 7 al 10,7% en los varones y del 5,3 al 8,2% en las niñas, pero no se ha demostrado incremento en los niños entre 12-13 años. El *asma del adulto* tiene a menudo su origen en la infancia, aunque la valoración de la persistencia no siempre es fácil, variando entre los estudios. En una reciente publicación, Limb estima una persistencia del 85% aunque en su mayoría las manifestaciones de la enfermedad son mínimas y esporádicas (asma leve o intermitente). En cuanto a la *morbilidad*, valorada por las ausencias escolares, es elevada: en los niños con asma grave suponen faltas de 40 días por curso. Las cifras de *mortalidad* son bajas en la mayoría de las estadísticas, siendo raros los casos de muerte por asma en niños menores de 15 años, aunque algunos autores señalan una tendencia a aumentar (hasta 0,2 niños asmáticos muertos por 100.000 habitantes), lo mismo que la gravedad de la enfermedad y la necesidad de hospitalización (48/100.000 habitantes en 1965, hasta 263/100.000 en la década de los 1980). Algunos rasgos peculiares, etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y pronósticos, permiten afirmar que no se trata del "asma en el niño", sino del "asma infantil".

DEFINICIÓN

El asma bronquial se manifiesta por crisis de disnea de diversa intensidad, con la particularidad de ser reversibles y recidivantes. En la base *etiológica*, en la mayoría de los casos en la infancia (75-80%), se puede encontrar la predisposición atópica, que se manifiesta por el aumento de la inmunoglobulina E (IgE) sérica, que se comporta como un anticuerpo específico (*reagina*) frente a alergenos que penetran por vía respiratoria. El mecanismo patogénico estriba en la existencia de una mayor facilidad para la constricción del músculo liso bronquial (*broncolabilidad o hiperreactividad bronquial*), que tiene lugar o aumenta como consecuencia de la *reacción inflamatoria* que afecta a la mucosa del árbol respiratorio, por la acción de irritantes exógenos o de los propios alergenos. En la actualidad, domina el concepto del asma como enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, pero la broncolabilidad sigue teniendo un papel en la patogenia. La sobreproducción de IgE tiene lugar como respuesta a estímulos antigénicos de elementos ambientales, normalmente bien tolerados por niños no atópicos, que en este caso se comportan como *alergenos* (pólenes, hongos, ácaros). Recientemente, la Academia Europea de Alergología (EAACI) la ha denominado *asma alérgica* o *asma mediada por IgE*, que equivale a lo que con anterioridad se llamaba *asma extrínseca*. Pero hay otros pacientes que, no siendo atópicos, igualmente presentan crisis de disnea de parecidas características, en respuesta, ante todo, a la infección o al ejercicio, pero también por la ingesta de aspirina y otros medicamentos, especialmente antiinflamatorios, para lo que se propone la denominación de *asma no alérgica* en lugar de *asma intrínseca* como se la conocía.

PATOGENIA

En el establecimiento del asma intervienen, por un lado, factores predisponentes endógenos que determinan la personalidad alérgica o asmática y, por otra parte, los causantes directos de las crisis, sean desencadenantes inespecíficos (ambientales) o específicos (alergenos).

Factores predisponentes

Genética. En el 70% de los casos existen antecedentes de familiares afectos de diversas enfermedades alérgicas, apoyando el papel de la herencia, no en cuanto a padecer asma, sino como predisposición alérgica. La predisposición alérgica o atópica es un defecto poligénico en el que intervienen genes de diversos cromosomas entre los que destacan el 5q31-q33 (producción de IL-4 e influencia en la reactividad bronquial), el 12q14-q24.23, el 6p21.1-p23, y otros, siendo más dudosa la participación del par 13q que, en un principio, pareció el más implicado.

Sexo. Predomina en los varones: entre nosotros el 63% son varones, sobre un 37% en niñas. Hacia la pubertad desaparece esa diferencia, invirtiéndose en el adulto.

Edad. Comienza en la mayoría de los casos entre el segundo y cuarto años (Fig. 16.12.1). Entre el primero y segundo años, los lactantes padecen crisis de disnea o respiración silbante, que no corresponden a crisis de asma.

Factores endógenos

Atopia. La IgE tiene unas funciones fisiológicas no totalmente conocidas, aunque es indudable su intervención en la defensa antiparasitaria. Su producción está regulada por mecanismos más complejos que los de las demás inmunoglobulinas. En los linfocitos T cooperadores (Th) se distingue la subclase Th1, productora de interferón gamma (IFNγ), y la Th2, que produce interleucinas 4 y 5 (IL-4) (IL-5). La IL-4 provoca la producción de IgE por los linfocitos B específicos, mientras que la IL-5 se comporta como quimiotáctica para los eosinófilos. Por el contrario, el IFNγ suprime la acción de los linfocitos Th2, reduciendo la producción de IgE. De ahí que la producción de esta inmunoglobulina dependa del equilibrio entre los linfocitos Th1 y Th2. La IgE se acopla por receptores específicos a las células cebadas, representadas por los basófilos

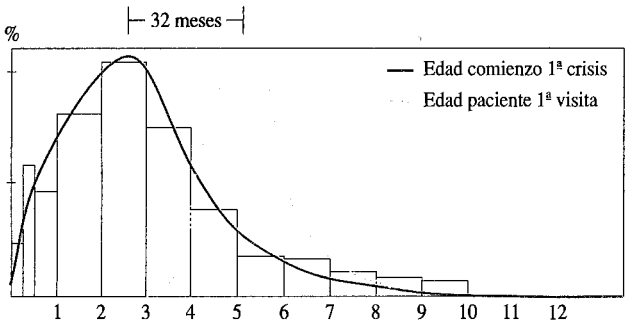


Figura 16.12.1. Distribución según edad de comienzo de la primera crisis y de la primera visita (AEP Sección de Alergia).

circulantes y por los mastocitos, que se encuentran abundantemente en diversos órganos: piel, bronquios, mucosa digestiva. La unión de una molécula de la proteína antigénica procedente del alergeno (polen, ácaro, etc.) sobre dos moléculas de IgE da lugar a la liberación, por parte de los mastocitos, de una serie de sustancias, que se conocen como mediadores de la reacción alérgica. Unas son preformadas, como la histamina y la triptasa; otras proceden del metabolismo del ácido araquidónico, de la membrana celular, principalmente los cisteinil-leucotrienos LTC4, LTE4 y LTD4 (antes conocidos como sustancias de reacción lenta: SRL-A), prostaglandinas, tromboxanos, etc. Entre los mediadores existen diversos quimiotácticos que atraen a los eosinófilos a la mucosa bronquial, donde ejercen una acción nociva, mediante diversas enzimas proteolíticas (proteína mayor básica, proteína catiónica), que lesionan las células del epitelio y así contribuyen a la agravación de la crisis asmática en su fase tardía. Los mastocitos también tienen receptores colinérgicos y beta-adrenérgicos. El músculo liso bronquial posee receptores para los diversos mediadores citados, además de otros específicos sobre los que actúan los mediadores colinérgicos (broncoconstrictores) y adrenérgicos: β_2 (broncodilatador) y α (constrictor). Se han conocido diversas mutaciones en los codones que intervienen en la producción de los receptores β_2-adrenérgicos (16: Arg→Gly; 27: Gln→Glu; 164: Thr→Ile), que parecen responsables de su alteración funcional.

Broncolabilidad e inflamación. El tono del músculo liso se mantiene sobre todo por la acción del vago y su mediador químico, la acetilcolina, que tiene actividad broncoconstrictora. El sistema simpático y el mediador adrenérgico son broncodilatadores. Los estímulos colinérgicos se reciben a nivel del propio árbol traqueobronquial, donde hay receptores específicos, dando lugar a determinados reflejos, que se transmiten a través de fibras aferentes hasta el bulbo y, por vías eferentes, desde el bulbo a formaciones ganglionares situadas en la pared bronquial; desde estos ganglios parten finas fibras que se ramifican por todo el músculo liso. La actividad broncodilatadora adrenérgica es menos acusada. La vía nerviosa simpática tiene una estructura distinta a la parasimpática, las fibras preganglionares son cortas y las postganglionares, largas, habiéndose demostrado su contacto con los capilares bronquiales, pero es dudoso que se encuentren en contacto con el músculo liso. La adrenalina llega, sobre todo por vía hemática, después de su producción en la médula suprarrenal. En el músculo liso bronquial están los citados receptores β-adrenérgicos denominados β_2 en contraposición a los β_1, de acción cardiotrópica. Los estímulos sobre los receptores β_2 dan lugar a broncodilatación. En ambos sistemas orgánicos hay también receptores α-adrenérgicos, cuyo estímulo en el árbol bronquial da lugar a broncoconstricción. La adrenalina actúa simultáneamente sobre receptores alfa y beta. En el asmático existe un predominio de la actividad colinérgica (hiperreactividad bronquial), posiblemente por alteración de los receptores β_2-adrenérgicos. En el niño normal el estímulo de los β_2-receptores (cuyo sustrato celular es la adenilciclasa: primer mensajero) da lugar al aumento de AMP-cíclico intracelular (segundo mensajero) manteniendo un aceptable grado de dilatación bronquial. Al fallar la transmisión del estímulo, a nivel intracelular se produce el desequilibrio AMP-c con su antagónico el GMP-c con el consiguiente predominio broncoconstrictor. Este defecto congénito de los β_2-receptores es el sustrato de la hiperreactividad bronquial primaria que, en diverso grado, puede ser familiar.

Destaca el papel del *proceso inflamatorio* en el establecimiento del asma, al producir la *hiperreactividad bronquial secundaria*: los distintos agentes quimiotácticos que se liberan en la reacción alérgica (para eosinófilos, neutrófilos y plaquetas) hacen que esas células estén presentes y ejerzan su actividad, que se traduce en una reacción inflamatoria, con destrucción del epitelio bronquial, lo que deja desprotegidas las terminaciones nerviosas vagales. De este modo reciben estímulos que, en definitiva, se traducen por una mayor broncoconstricción.

Psiquismo. El niño asmático tiene una psicología especial: por un lado, puede considerarse como primitiva y predisponente; en buena medida, también es secundaria al padecimiento de una enfermedad crónica. Se cita la inteligencia superior en los test psicométricos verbales, la agresividad latente y la conducta con diversos matices diferenciales. Estos rasgos tienen menos importancia cuanto menor es la edad del paciente pero, pasada la primera infancia, se suele hacer evidente muchas veces el llamado carácter asmático o *personalidad asmática* infantil, en la que se añade la ansiedad, tanto del niño, como de la familia, la falta de confianza en sí mismo y, a la larga, mal rendimiento escolar, tensión emocional, fijación a la madre y tendencia a reprimir los impulsos. Muchos clínicos encuentran más bien rasgos de *alteración psicológica secundaria a la enfermedad*, haciéndose progresivamente más evidente: en las fases iniciales, los niños suelen ser más bien agresivos, insociales, alborotadores pero, si la enfermedad evoluciona mal (la conducta psicológica tiene cierto valor pronóstico), se hacen reprimidos, introvertidos, inseguros, con síntomas de ansiedad y angustia. A veces se observa también que el niño asmático siente la necesidad de llamar la atención de las personas que le rodean, concretamente de la madre o de la persona en quien la simboliza, y se comportan como si tuviesen más necesidad de cariño que el niño normal. Si "todo niño con una enfermedad crónica es un factor neurotizante familiar", también las reacciones psicológicas de ansiedad, sobreprotección, rechazo y culpabilidad, son nocivas para la evolución del asma infantil. Los *estudios biológicos* han demostrado que los estados de estrés, actuando a nivel cortical o consciente, modifican la fisiología y pueden influir en el curso de los procesos patológicos, a través de modificaciones de las neurohormonas y neurotransmisores, que, a su vez, modifican la respuesta del sistema inmune, desencadenando, por ejemplo, diversas enfermedades inmunoalérgicas lo mismo que, en otras ocasiones una inmunodepresión.

Sistema endocrino. Su *participación* justificaría el cambio evolutivo en la edad puberal (mejoría y más rara agravación) y el recrudecimiento o aparición de crisis en determinados momentos de la actividad de las glándulas de secreción interna (menstruación).

Características anatomofuncionales. El aparato respiratorio en el niño tiene unas especiales características que favorecen la broncoobstrucción, pudiendo estar exagerada en el asmático (véase cap. 16.1 y 16.11).

FACTORES AMBIENTALES

Desencadenantes inespecíficos

Infección. Una de las manifestaciones más frecuentes de la deficiencia aislada de IgA es, precisamente, el asma. También son conocidos los trastornos inmunes en los pacientes alérgicos, que afectan, tanto a la inmunidad local, como a la fagocitosis, a la inmunidad celular específica o a la defensa humoral. Por todo ello, no debe extrañar que una de las características clínicas de los pacientes alérgicos sea la mayor frecuencia de las infecciones respiratorias. Es más discutido el papel de la infección en el origen, desencadenamiento o mantenimiento del asma bronquial infantil. El papel de los virus parece destacado, sobre todo en lactantes y párvulos, pero menos las infecciones bacterianas, con especial atención actual a *Chlamydia pneumoniae*. La sinusitis maxilar bacteriana (estreptococo tipo A, estafilococo, *Branhamella catarrhalis* y *Klebsiella pneumoniae*) no participa directamente en la etiopatogenia del asma, pero es

causa de tos intensa, de predominio nocturno que, por un mecanismo reflejo, puede aumentar la broncoconstricción, de ahí que su curación repercuta favorablemente en los síntomas del asmático.

El asma se *inicia en el lactante* a veces tras sufrir una infección por el *virus respiratorio sincitial*, habiéndose detectado IgE específica frente al mismo. Otros virus causantes de cuadros de bronquiolitis pueden comportarse de manera similar, aunque no den lugar a reaginas específicas frente a ellos, debido a diversos *factores patogénicos*: lesión del epitelio respiratorio y la inflamación, que dejan al descubierto terminaciones vagales, lo que favorece su irritación, y el consiguiente broncoespasmo o el estímulo inmunológico (elevación de IgE). La invasión de las células epiteliales por los virus causa la liberación de una serie de citocinas (la primera, el GM-CSF y, después, TFN, IL-6, IL-8, IL-11, entre otras), que van a potenciar la reacción inflamatoria. En niños mayores, son *rinovirus* los desencadenantes de crisis de disnea en los asmáticos (hasta en un 50%).

Clima y estación. El asma infantil tiene más incidencia en las regiones de clima húmedo y, en igualdad de condiciones de humedad, en las regiones más frías y, sobre todo, en las próximas al mar. La enfermedad suele experimentar cambios desfavorables en el paso de una estación a otra, sobre todo en primavera y otoño. Existen, asimismo, crisis de asma predominantes en primavera, como en el asma por polen y otras, en el otoño, como las relacionadas con ácaros y hongos.

Temperatura y cambios meteorológicos. Además del frío, son factores favorecedores los cambios bruscos de temperatura, a través de mecanismos inespecíficos, al motivar en el árbol respiratorio estados de edema bronquial o reactivando procesos infecciosos de vías respiratorias altas. En especial las modificaciones bruscas de presión atmosférica, humedad ambiente y dirección e intensidad del viento, intervienen de forma desfavorable.

Contaminación atmosférica. Su papel es evidente sobre todo en las grandes poblaciones industriales, pero también actúa en igual sentido la vivienda con polvo, mala ventilación, ciertas industrias o profesiones caseras (máquinas de tricotar, trabajos con pieles, peluquerías, tapicerías). No hay que olvidar la evidente acción nociva del humo del tabaco.

Sobreesfuerzo físico. En algunos niños actúa como desencadenante destacado. Existe un *asma inducida por ejercicio*, que en ocasiones es la única forma de manifestarse el proceso asmático.

Reflujo gastroesofágico. Actúa por un mecanismo reflejo, por estímulo de receptores vagales en el tercio inferior del esófago y, rara vez, por aspiración de contenido gástrico. Aparte del reflujo frecuente en el lactante, algunos medicamentos broncodilatadores (beta-miméticos y teofilina) relajan el esfínter esofágico y favorecen el reflujo, de ahí que haya bajado su incidencia al no ser la teofilina medicamento de elección actualmente (véase cap. 15.12).

FACTORES ETIOLÓGICOS. DESENCADENANTES ESPECÍFICOS

Como factores causales o desencadenantes específicos intervienen una serie de elementos, bien conocidos en el caso del asma alérgica. Dado que para que tenga lugar una sensibilización, es decir, la producción de reagina específica frente al alergeno es necesario que haya un contacto frecuente con el mismo, puede señalarse una cierta cronología en el establecimiento de dicha sensibilidad. No es raro que sean las proteínas de la leche de vaca las que primero sensibilicen al lactante; luego serán los ácaros, el epitelio de animales y los hongos; más tarde, los pólenes, dado que la polinización de una determinada planta tiene lugar, por lo común, durante un breve período de tiempo cada año, requiriéndose varias temporadas para la sensibilización.

Alergenos por inhalación. Son sustancias pulverulentas que están en suspensión en el aire y penetran en el árbol respiratorio con los movimientos de inspiración. El polvo de casa está compuesto por múltiples elementos, como ácaros, hongos, residuos textiles, pólenes, restos de insectos, epitelios y otros productos (orina, saliva) animales, etc., pero lo más destacado es la presencia de proteínas procedentes de los ácaros, especialmente el *Dermatophagoides pteronyssinus*, parásito habitual de las viviendas, abundando más en dormitorios, colchones, alfombras, moquetas y libros, ya que se alimenta de diversos productos biológicos, como son las descamaciones humanas. Otro ácaro componente habitual del polvo es el *Dermatophagoides farinae*, siendo más raro el *Acarus siro* y otros ácaros de los cereales y harinas en depósito (*Glyciphagus domesticus*, *G. destructor*, *Tyrophagus putrecentiae*, *Blomia*) a tener en cuenta en pacientes que habitan en casas con humedad, en medio rural y en climas muy cálidos.

El *polen* que más interesa es el de las gramíneas en sus múltiples especies, tanto de cultivo (trigo, avena) como silvestres (poa, espiguillas, etc.) que, al tener la polinización de abril a agosto, son las responsables de muchos casos de asma bronquial en primavera-verano, con especial predominio en el centro de la Península Ibérica. Hay otros pólenes de especial importancia geográfica, como el del olivo en Andalucía, o el de parietaria en el área mediterránea. En EE.UU. la polinosis está dominada por la ambrosía (*ragweed*) y, en los países escandinavos, por el abedul.

Los *hongos* (mohos) son importantes en zonas húmedas, predominando *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* y *Mucor*.

Los productos procedentes de *animales domésticos* comprenden epitelios de mamíferos: gato, perro, caballo o conejo. De estos animales también otros productos pueden sensibilizar, como la saliva o la orina. Animales domésticos no siempre valorados son los ratones, ratas y cucarachas. Con menos frecuencia se encuentra sensibilización a plumas de aves, pero hay que tener presente que los cojines y colchones de plumas suelen estar parasitados por ácaros y que las deyecciones de los pájaros son muy sensibilizantes, motivando alveolitis extrínseca mediada por IgG, aparte la difusión con el aire a distancia de sus posibles agentes infecciosos.

Las *sustancias pulverulentas* especiales también deben ser tenidas en cuenta, por ejemplo, la harina o sus parásitos (ácaros, hongos). Hay que distinguir la verdadera hipersensibilidad inmunológica de la acción de cuerpo extraño con posible bronconeumopatía granulomatosa.

Alergenos por ingestión. Incluyen alimentos (trofoalergenos) y medicamentos. Su papel es más discutido en algunas crisis de broncopatía (respiración silbante y dificultad respiratoria más o menos marcada). Sería el mismo fenómeno que ocurre en otras mucosas (bucal, conjuntival). Solamente la leche parece dar lugar a la sensibilización traqueobronquial, originando crisis de asma: debe pensarse en la alergia a la leche ante un cuadro de asma de etiología desconocida pero, en la experiencia de los autores, no llega al 6% de los casos. La alergia a la leche se manifiesta también en el aparato respiratorio como "síndrome de Heiner" causado por la aspiración de la leche, o cuadros más atípicos de "hemosiderosis pulmonar" (véase cap. 16.16).

Los *medicamentos* excepcionalmente motivan el asma de forma primitiva, siendo más frecuente que el niño asmático se sensibilice al cabo del tiempo, lo mismo que puede ir aumentando la sensibilidad a diversos alergenos, hasta constituir en los casos más crónicos e inveterados el asma dependiente de múltiples alergenos. En este sentido, parece demostrado que las infecciones crónicas o repetidas de vías respiratorias altas favorecen la sensibilización secundaria frente al polen, hongos o medicamentos.

Como *resumen de la etiopatogenia*, el asma es un síndrome multifactorial: por una parte, actúa la predisposición condicionada por diversos factores endógenos. Por otra, los factores exógenos desencadenan la crisis; de ellos, unos son inespecíficos, actuando sobre los receptores traqueobronquiales (colinérgicos), otros son específicos o sustancias que se comportan como alergenos, desencadenando la reacción antígeno-anticuerpo en el órgano de choque, constituido por las partes inferiores del sistema bronquial. Allí motivan la liberación de los *mediadores bioquímicos*, provocando, en una primera fase (histamina, triptasa), el espasmo de las musculaturas bronquial y bronquiolar, la tumefacción de la mucosa, la hipersecreción de moco; en una segunda fase intervienen los leucotrienos, procedentes del metabolismo del ácido araquidónico de la mem-

brana del mastocito, que mantienen el broncoespasmo; finalmente, como consecuencia de elementos quimiotácticos procedentes de la misma línea metabólica, tiene lugar la infiltración celular, primero eosinofílica (con sus enzimas proteolíticas) y luego mixta (neutrófilos, plaquetas), la ingurgitación sanguínea y demás alteraciones que caracterizan la *reacción inflamatoria*, base patogénica esencial en el asma bronquial. Al desplazamiento de las células desde el torrente sanguíneo a la mucosa bronquial contribuye una serie de *moléculas de adhesión*, agrupadas como *integrinas* (*VLA, LFA-1*), *cadherinas* (*N, P, T* y *E-cadherinas*), *selectinas* (*L, E* y *P-selectinas*) y *superfamilia de las inmunoglobulinas* (ICAM-1, VCAM-1). La acción de estas sustancias está acelerada por las *quimiocinas* (*IL-8, RANTES*).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El estudio anatomopatológico comprueba la oclusión bronquial, la hipersecreción de moco, las frecuentes zonas con atelectasias secundarias, el enfisema con alvéolos distendidos y septos rotos, la hipertrofia y engrosamiento de la musculatura bronquial, el aumento del número de las glándulas mucíparas, depósitos hialinos en la membrana basal y la hipertrofia de las cavidades cardíacas derechas generalmente sólo en los casos de evolución prolongada. Hay, además, hipercrinia o producción excesiva de moco, formación de un moco adherente de viscosidad anormal o discrinia y dificultad para la excreción del moco o mucostasis. Todo ello es el resultado, ante todo, de la hipertrofia de las glándulas mucosas y del aumento del número de células caliciformes que sustituyen, progresivamente, al epitelio vibrátil, apareciendo estos elementos incluso en la mucosa bronquiolar, donde normalmente apenas se encuentran. La estructura del epitelio mucoso se encuentra alterada, con descamación, edema intercelular y pérdida de las uniones entre células. En las formas iniciales hay siempre una *retención de aire alveolar* por la dificultad de espiración, pero desaparece en cuanto se elimina la estenosis bronquiolar. En casos desfavorables la pared alveolar se distiende progresivamente hasta que llega a hacerse atónica, no oponiendo fuerza elástica a la excesiva repleción aérea. Se llega así a la fase de *enfisema* irreversible y destructivo con degeneración en panal y la destrucción más o menos extensa de los tabiques. Simultáneamente o con posterioridad a la reacción inflamatoria, tiene lugar un proceso de fibrosis subepitelial o *remodelación*, que da rigidez al bronquio haciendo irreversible la obstrucción ocasionada inicialmente, proceso que ya puede encontrarse en niños con asma grave.

El *lavado broncoalveolar* ha servido para mejorar los conocimientos sobre la reacción inflamatoria de la mucosa en asmáticos adultos, siendo pocos los estudios en pediatría. El método del *esputo inducido*, mediante inhalación de solución salina hipertónica, permite realizar estudios similares en niños. Se encuentran acúmulos de eosinófilos, cuyas enzimas proteolíticas contribuyen a la alteración del epitelio, así como macrófagos, neutrófilos, linfocitos y numerosos mastocitos degranulados. Es la base anatomopatológica de la "reacción inflamatoria".

ESTUDIO CLÍNICO

El asma infantil tiene algunos aspectos clínicos genuinos, recordando que la crisis asmática típica es una manifestación más bien tardía, cuya ausencia no debe ser obstáculo para el diagnóstico precoz. Es frecuente que el comienzo del proceso asmático tenga lugar en los dos primeros años de la vida, con manifestaciones que no siempre inducen al diagnóstico. Ocasionalmente, la primera crisis de asma semeja un cuadro de bronquiolitis, por lo que es difícil el diagnóstico precoz, salvo que esas crisis se repitan varias veces. La mayoría de las veces, el cuadro clínico se establece de manera progresiva, a lo largo de varios meses, de forma que en un principio, solamente hay síntomas nasales paroxísticos (hidrorrea, estornudos), que más adelante se acompañan de tos y ruidos respiratorios, auscultándose roncus y algunas sibilancias de timbre grave hasta que, en un momento determinado, tiene lugar la primera crisis de disnea. Hay dos grandes grupos de síntomas: los paroxísticos y los que aparecen en las fases de intervalo.

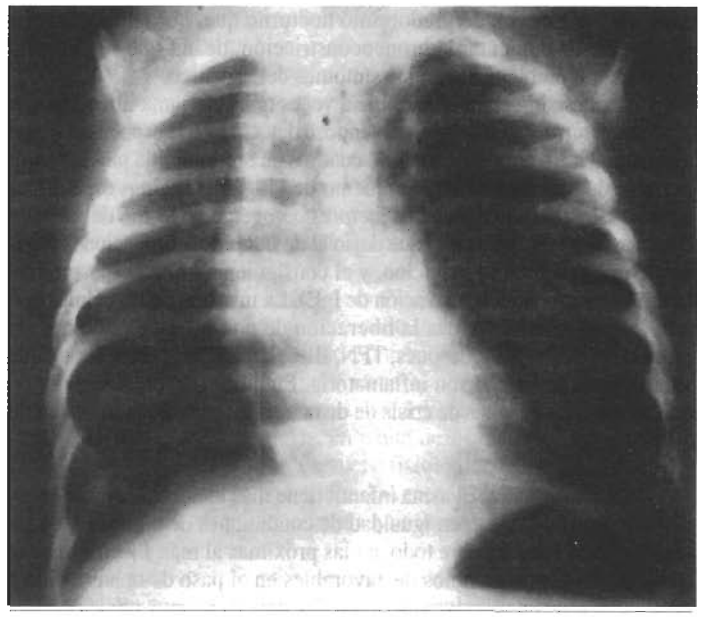


Figura 16.12.2. Crisis de asma. Intensa insuflación pulmonar.

Síntomas paroxísticos

Caracteriza la enfermedad la crisis asmática, que puede presentarse con distinto grado de gravedad.

Crisis asmática. Es frecuente el predominio nocturno, como el estar precedida en el niño por una afección catarral de vías respiratorias altas, que ha ido agravándose en el curso de un par de días precedentes. Muchas veces se trata de una rinitis o rinofaringitis. El predominio nocturno es condicionado por la hipervagotonía propia del niño asmático, por la inhibición del reflejo tusígeno por el sueño, retención de secreciones mucosas, disminución de la capacidad respiratoria con la posición horizontal, por la posible intervención de los factores psíquicos y porque en ocasiones, al acostarse, el niño se pone en contacto con el alergeno existente en el dormitorio, en el colchón, almohada o ropas. El *inicio de la crisis asmática* se caracteriza por una tos muy seca, continuada y penosa, sin la menor posibilidad de expectoración, aunque se trate de un niño mayor; sensación de peso u opresión en el pecho, manifestada a menudo en forma de llanto y voz corta. Más adelante aprecian los padres la respiración abdominal, dilatación de ventanas nasales, sibilancias y los tirajes supraesternal y subcostal.

En el *período de estado*, a los signos anteriores se suma la agitación y angustia, los cambios de postura para buscar una actitud que facilite la respiración, como es aquella en la cual se favorece la relajación de los músculos abdominales y la inmovilización de la cintura escapular y parte superior del tórax. Se comprueba la insuflación del tórax, el resalte de la musculatura auxiliar y, sobre todo, los característicos estertores musicales sibilantes, que incluso son apreciados sin necesidad de fonendoscopio. A menudo existe cianosis distal, ingurgitación de las venas del cuello y sudoración profusa. La percusión del tórax aprecia la hipersonoridad generalizada propia de los estados de atrapamiento aéreo y enfisema, el descenso de las bases y la disminución o abolición de la matidez cardíaca. En la auscultación, el murmullo vesicular propiamente dicho está disminuido o abolido y predominan los múltiples estertores secos, roncus y, sobre todo, sibilancias en la espiración, siempre prolongada. El estado anterior suele durar unas horas, manteniéndose por término medio con algunas alternativas unas 12 horas, aunque a veces puede ser más breve. Si se hace un eventual y no obligado estudio radiológico (Fig. 16.12.2), en ese momento se apreciará ante todo hiperclaridad pulmonar, descenso "en tejado" de los diafragmas y posición horizontal de los arcos costales. La imagen hiliar suele estar muy reforzada por el engrosamiento bronquial y la infiltración peribronquial. Es frecuente ver el resalte de las arterias pulmonares. No es rara la aparición de atelectasias laminares o segmentarias.

En la *fase de regresión* la tos comienza a ser más blanda. La expectoración, pocas veces visible en el niño, está caracterizada por un esputo

mucoso y pequeño, como "perlado". Al mismo tiempo, la insuflación pulmonar se atenúa y la auscultación bronquial se hace menos espástica, quedando a menudo en el niño durante algunos días un cuadro de estertores húmedos de gruesas y medianas burbujas, junto con sibilancias espiratorias. Al desaparecer la dificultad respiratoria y la angustia consiguiente, el paciente experimenta una clara mejoría quedando a menudo dormido. En el caso del "asma seca", el niño al día siguiente puede encontrarse prácticamente bien, aunque inapetente, ojeroso, cansado y, a veces, con dolor abdominal, pero lo más frecuente es que, durante varios días, persista un cuadro de "bronquitis" o fase húmeda con tos y auscultación residual de tipo bronquial.

Status asmaticus. Es la forma más grave de la crisis de asma. El diagnóstico se establece por la coincidencia de tres criterios: prolongación de la crisis más de 24 horas, fallo respiratorio con acidosis, hipercapnia ($PaCO_2$, superior a 65 mmHg) e hipoxia (menos de 70 mmHg) y resistencia a las medidas terapéuticas. Para algunos clínicos el criterio diagnóstico se apoya en el fallo de dos o tres dosis de un potente broncodilatador, administradas con intervalos de media hora. La agravación de todos los signos respiratorios es evidente, con depresión del sensorio, pudiendo llegar incluso al coma (coma cianótico). Al mismo tiempo aparecen signos cardiovasculares: pulso paradójico, taquicardia sinusal, ritmo de galope, hepatomegalia dolorosa, edemas periféricos. Si no se instituye un adecuado tratamiento de manera rápida, el cuadro puede finalizar fatalmente. Si bien la etiología del *status* no está bien establecida, parece haber un aumento de la incidencia y de la gravedad del proceso en pacientes corticodependientes o con abuso de broncodilatadores, en formas clínicas con frecuentes atelectasias e infección sobreañadida.

Manifestaciones paroxísticas atípicas

Son muy frecuentes en el asma infantil. Muchos niños manifiestan su asma, de forma habitual o alternando con las verdaderas crisis de disnea, con un cuadro que puede catalogarse de bronquitis asmática en el que destacan los signos bronquiales, con respiración ruidosa, predominando la auscultación de roncus y sibilancias, sin gran disminución del murmullo vesicular y escasa o nula disnea; el cuadro es menos grave, pero, generalmente, más prolongado que la crisis de asma típica. El proceso es más común en la primera infancia y cuando se conoce su naturaleza alérgica no debe denominarse bronquitis asmatiforme o disneizante. Con frecuencia se encuentran afectados solamente tramos superiores del árbol respiratorio, tratándose de una traqueobronquitis e incluso una rino-faringo-traqueobronquitis, que pueden calificarse de equivalentes asmáticos.

Tos asmática. El concepto de "tos equivalente asmática" induce a confusión. La tos es un mecanismo defensivo del aparato respiratorio y, si es intensa, por un mecanismo reflejo provoca un cierto grado de constricción bronquial por lo que el hecho de que mejore al inhalar un broncodilatador no es un dato válido para establecer el diagnóstico de asma. No obstante, la tos es una de las manifestaciones paroxísticas atípicas más frecuentes, en especial en el párvulo y en la edad escolar. El único síntoma que refieren los familiares es una tos muy seca, de predominio nocturno, que dura varias horas y que aparece a menudo en algunas temporadas durante todas las noches. A veces puede llegar a motivar vómito, por lo que hace pensar en la tos ferina. En el examen pueden aparecer síntomas de faringotraqueítis espástica. Cuando adquiere caracteres pseudopertúsicos, es denominada tos espasmódica. En ocasiones, la tos nocturna es síntoma de la sinusitis maxilar.

Traqueobronquitis espástica. Es otro equivalente asmático, que se diferencia del anterior sólo por la mayor evidencia de afectación traqueobronquial, pero sin llegar a ofrecer las características de la crisis o bronquitis asmática, por no existir hiperreactividad bronquial, manifestándose el proceso alérgico a nivel de las mucosas sin que haya broncoespasmo lo que ha dado en llamarse bronquitis eosinofílica.

Laringitis recidivante. Incluida la típica laringitis estridulosa, de curso benigno, de presentación nocturna y con todo el cuadro clínico aparatoso de la estenosis laríngea, pueden ser las primeras manifestaciones del asma infantil, pudiendo transformarse en su evolución ulterior en bronquitis *espástica* o típicas crisis asmáticas, siempre que se descarten otros mecanismos etiopatogénicos, incluido el RGE.

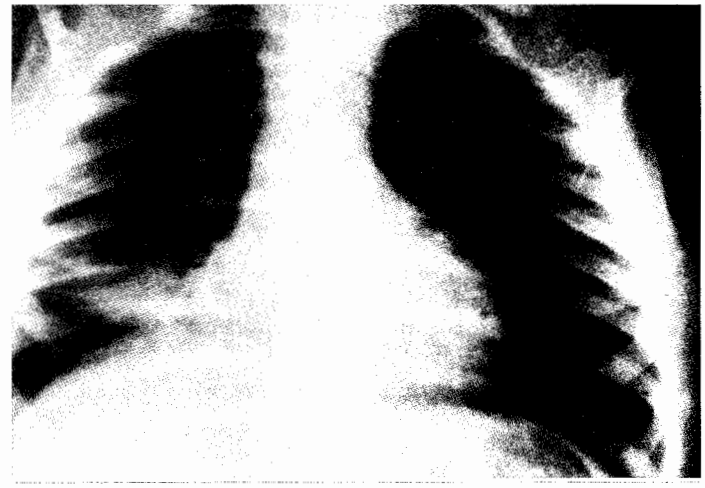


Figura 16.12.3. Síndrome del lóbulo medio complicando el asma bronquial, en ausencia de cuerpo extraño.

Complicaciones. Aunque por los eficaces tratamientos actuales ha mejorado la evolución del asma reduciendo el riesgo de complicaciones, no hay que olvidar la posibilidad de que aparezcan atelectasias (segmentarias, lóbulo medio o en otras localizaciones o totales) (Fig. 16.12.3) y, más rara vez, el neumomediastino, complicaciones en las que hay que pensar cuando una crisis se prolongue excesivamente o perturbe de manera evidente el estado general del niño.

SINTOMATOLOGÍA DE LOS INTERVALOS

Síntomas respiratorios. Es frecuente que el niño esté asintomático, entre una y otra crisis, lo que caracteriza al asma benigna, pero no son raros síntomas de rinitis alérgica que se manifiesta por un prurito intenso que motiva que el niño se frote la nariz ("saludo alérgico") lo que origina un pliegue transversal de la punta de la misma, muy característico; además, hay estornudos en salvas o aislados, hidrorrea u obstrucción nasal. Esta rinitis a veces persiste, una vez desaparecidas las crisis de asma. En otros casos, sobre todo durante la noche, puede aparecer tos e incluso respiración silbante, síntomas que pueden estar inducidos por sinusitis maxilar (inflamación de la mucosa que puede estar sobreinfectada). Es posible que el niño se queje de crisis de disnea o dolor torácico al practicar deporte, sobre todo aquéllos que le obligan a efectuar *sprint* o largas carreras. Si se realiza una espirometría, puede comprobarse que existe un hipofuncionalismo respiratorio con dificultad espiratoria, lo que aconseja investigar la función respiratoria y efectuar pruebas de sobreesfuerzo.

En los niños afectos de *asma bronquial de larga duración*, las alteraciones funcionales revelan una obstrucción de bronquios periféricos, conocidos por "pequeñas vías aéreas", hecho que se expresa por la reducción del flujo medio espiratorio (FME_{25-75}) en el trazado espirográfico (curva flujo-volumen). En estos mismos casos hay posibles deformidades torácicas con cifosis y prominencia del esternón, con acentuación del surco correspondiente a la implantación del diafragma (surco de Harrison, como en el raquitismo). Es posible un cuadro de pseudobronquiectasias, con expectoración, posible auscultación permanente en bases pulmonares y gran refuerzo bronquial en la radiografía, pero la tomografía computarizada no pone de manifiesto la existencia de verdaderas bronquiectasias. En los casos de *asma crónica o constante*, aparte de los síntomas de enfisema y deformidades torácicas, el niño presenta de forma casi continua disnea, tos, fenómenos auscultatorios y otros síntomas respiratorios. En el *período asmático*, la obstrucción bronquial se mantiene durante varias semanas, con múltiples alternativas de mejoría y agravación, pero sin quedar en ningún momento libre de síntomas, aunque tan sólo sean auscultatorios. En muchas ocasiones, sobre todo en adoles-

Cuadro 16.12.1. Datos para determinar la gravedad del asma*

Parámetros	*Leve*	*Moderada*	*Grave*
Sensorio	Normal o algo agitado	Habitualmente agitado	Muy agitado
Frecuencia respiratoria(1)	Aumentada	Aumentada	> 30 r/min
Uso de musculatura accesoria	No	Sí	Sí
Sibilancias	Diseminadas, poco intensas	Intensas. Espiratorias	Inspiratorias y espiratorias. Hipofonía zonal
Frecuencia cardíaca(2)	< 100 p/min	100-120 p/min	> 120 p/min
Flujo pico expiratorio (PEF)	80% del predicho o del normal para cada niño	50-60%	< 50%
PaO_2 (en aire espirado)	Normal(3)	> 60 mmHg(4)	< 60 mmHg: posible cianosis
$PaCO_2$ (aire)	< 42 mmHg(3)	< 42 mmHg(4)	> 42 mmHg (riesgo de fallo respiratorio)
SaO_2 (aire)	> 95%(3)	91-95%(4)	< 91%
Gasometría arterial(5)			*Status asmaticus:* pCO_2 > 65 mmHg pO_2 < 70 mmHg

(1) Frecuencia respiratoria en niños: < 2 meses: < 60/min; 2-12 meses: < 50; 1-5 años: < 40; 6-8 años: < 30.
(2) Frecuencia cardíaca en niños: 2-12 meses: < 160 p/min; 1-2 años: < 120; 2-8 años: < 110.
(3) Determinación no necesaria.
(4) Determinación posiblemente no necesaria.
(5) Obligada en las crisis graves.

centes, el niño dice encontrarse bien, estimando que este estado es "su normalidad".

Manifestaciones extrarrespiratorias. Ciertos rasgos nerviosos y neurovegetativos y psíquicos pueden encontrarse sobre todo en los casos graves, configurando la personalidad asmática. A veces se afecta el crecimiento, de modo que en las formas graves hay una detención importante, incluso un retraso en el desarrollo puberal, mientras que en las formas habituales hay un crecimiento a brotes, con detención en las fases de agudización y recuperación ulterior, influyendo, tanto la enfermedad en sí, como el tratamiento cortisónico, de ahí que sean los casos más graves los más afectados.

Procesos alérgicos asociados. Hay que destacar las lesiones cutáneas, en forma de urticaria y como prúrigo-estrófulo; el eccema del lactante que puede ser concomitante con el asma o bien ésta aparece con posterioridad (el complejo "eccema-asma" suele indicar gran importancia de los factores endógenos), frecuentes manifestaciones digestivas y abdominales. La alergia digestiva, que se manifiesta por vómitos recurrentes, casi siempre con acetonemia, dolor abdominal agudo o recidivante y tendencia a la diarrea. No son raros los síndromes migrañosos, las cefaleas atípicas que, junto al malestar y cansancio que tienen algunos niños, dio lugar a lo que se denominó *síndrome de tensión-fatiga* (Speer), relacionado con sensibilización a alimentos.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA

La valoración de la gravedad del asma debería estar en función de la frecuencia y la intensidad de las crisis y el estado de la función respiratoria (espirometría), aunque diversos intentos de clasificación se basan sobre todo en la frecuencia de los síntomas. En la actualidad, la clasificación más usada establecida por el estudio GINA es la siguiente:

Asma intermitente: síntomas menos de una vez por semana, exacerbaciones breves y síntomas nocturnos no más de dos veces al mes. FEV_1 y PEF ≥ 80% predicho, variabilidad diaria de ambos < 20%.

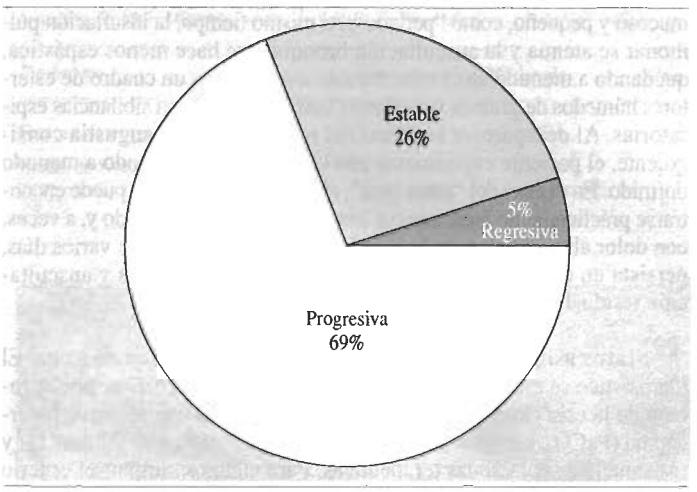


Figura 16.12.4. Evolución espontánea del asma infantil (encuesta de la Sección de Alergia de la AEP).

Asma leve persistente: síntomas más de una vez a la semana pero menos de una vez al día. Las exacerbaciones pueden afectar el sueño. Síntomas nocturnos más de una vez al mes. FEV_1 y PEF ≥ 80% del predicho y variabilidad entre el 20-30%.

Asma moderada persistente: síntomas diarios, exacerbaciones que pueden afectar a la actividad y el sueño. Síntomas nocturnos más de una vez a la semana. Necesidad de usar diariamente beta-miméticos. FEV_1 y PEF entre el 60-80% del predicho con variabilidad > 30%.

Asma grave persistente: síntomas diarios, exacerbaciones y síntomas nocturnos frecuentes, limitación de las actividades físicas. FEV_1 y PEF ≤ 60% predicho, variabilidad > 30%.

La valoración de la gravedad de los episodios de asma se basa en diversos datos, recogidos en el Cuadro 16.12.1.

PRONÓSTICO

Como norma general debe subrayarse que el asma infantil tiene una evolución *más benigna que en los adultos*. Aunque la predisposición continúa durante toda la vida, en un elevado porcentaje de casos, alrededor del 85% el asma infantil, correctamente tratado, deja de dar síntomas al cabo de un período variable de años. El grupo más numeroso presenta sintomatología *durante los tres primeros años por término medio*. El asma más grave es el que se inicia antes del tercer año, persistiendo a los seis, o el que comienza después de los tres años. Algunos niños con asma grave mejoran e incluso curan al llegar a la *pubertad*, aunque no es aconsejable dejar el asma sin tratamiento en la esperanza de que todo lo arregle el "desarrollo" (Fig. 16.12.4). En algunos adolescentes la sintomatología llamativa desaparece y se convierte en subclínica; el niño mayor aprende a modificarla o prevenirla con sus propios recursos, y los padres no tienen oportunidad de hacer una observación tan estrecha como en el lactante y párvulo. Es dudoso que el asma infantil se cure espontáneamente, como ocurre con la bronquitis disneizante, cuyos pacientes con frecuencia se incluyen en los estudios de seguimiento ("historia natural") alterando las estadísticas. La mejoría o la curación se consigue cuando se diagnostica correctamente y se inicia el tratamiento adecuado inmediatamente, incluida la inmunoterapia cuando esté indicada. Con esto se consigue que en pocos años la enfermedad se acalle, es decir, deje de manifestarse y no vuelva a hacerlo. Sin embargo, la predisposición atópica persistirá y hay riesgo de recaídas si no se toman algunas precauciones, como evitar el tabaquismo, reducción de alergenos ambientales y un trabajo profesional en un ambiente adecuado.

Antes de dar por curado al paciente pediátrico asmático, hay que cerciorarse del estado real del mismo, sin olvidar la exploración funcional respiratoria (véase más adelante) y la normalidad clínica y radiológica. Mas difícil de valorar y de obtener es la modificación inmunológica: disminución de IgE, aumento de "anticuerpos bloqueantes" IgG, equilibrio de linfocitos Th1 y Th2. En todo caso, es buena norma advertir al paciente

Cuadro 16.12.2. Asma rebelde. Principales características

Etiopatogenia	Endógena (atopia, eccema, predominio de alteraciones nerviosas) Ambiente desfavorable, contaminación Polisensibilización
Diagnóstico diferencial	Fibrosis quística Bronconeumopatías crónicas Hipersensibilidad no atópica Tórax silbante en general
Influencia del tratamiento	Tardío. Insuficiente Corticodependencia
Complicaciones	Sinusitis Bronquiectasias. Enfisema Deformidad torácica Síndrome del lóbulo medio Insuficiencia respiratoria crónica

Cuadro 16.12.3. Diagnóstico clínico del asma bronquial en la edad infantil

Síndromes paroxísticos		*Síndromes de los intervalos y complicaciones*	
Típicos	*Atípicos*	*Respiratorios*	*Extrarrespiratorios*
Crisis asmática Período asmático *Status asmaticus*	Bronquitis asmática Tos asmática Traqueítis espástica Laringitis recidivante Bronconeumonías de repetición (?)	Bronquitis residual Alteraciones torácicas Enfisema Bronquiectasias Rinitis Sinusitis Otitis serosa Asma crónica Atelectasias Neumomediastino	Dermatitis Conjuntivitis estacional Jaqueca Vómitos Dolor abdominal Tensión-fatiga Personalidad asmática Alteraciones circulatorias crecimiento, facies, etc.

y a su familia que puede persistir una cierta predisposición constitucional, por lo que deberán tomarse las precauciones apuntadas.

Según las formas clínicas, el asma paroxística intermitente es siempre más leve que el asma continua. La frecuencia de las crisis, como se sabe, permiten distinguir el asma leve y moderada del grave. Los casos con tendencia a producir estado asmático, deformidades torácicas o retrasos del crecimiento o frecuentes complicaciones (atelectasia recidivante, neumotórax) son graves. Igual cabe decir de los niños que tienen crisis exclusivamente nocturnas y de tipo seco, mientras la denominada bronquitis asmática, en la que falta la broncolabilidad, es más benigna. La corticodependencia ensombrece el pronóstico, dando lugar a un asma rebelde, de difícil solución. También se postula que el abuso de broncodilatadores podría agravar el proceso. Se denomina *asma rebelde* o prolongada cuando no experimenta una sensible regresión o desaparición, tras un período de tratamiento etiológico bien llevado, de dos años (Cuadro 16.12.2).

DIAGNÓSTICO

Por muy típicos que parezcan los síntomas, pero muy especialmente cuando éstos no sean tan evidentes, o las manifestaciones se correspondan más con las citadas formas atípicas, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que el niño padezca otra enfermedad que tenga similitud con el asma y que requiera medidas terapéuticas diferentes. No está, pues, justificada la tendencia actual de tratar, de forma sistemática, a todo niño tosedor o con otros síntomas mínimos, con medicamentos antiasmáticos (broncodilatadores y corticoides inhalados), sin tener garantía de la certeza diagnóstica.

Diagnóstico clínico. Lo principal es recordar la existencia, no sólo de manifestaciones paroxísticas clásicas, en el sentido ya estudiado, sino de otras atípicas, como la bronquitis disneizante o la tos asmática, y que en los períodos de intervalos o latencia existen manifestaciones diversas, tanto respiratorias, como extrarrespiratorias (Cuadro 16.12.3).

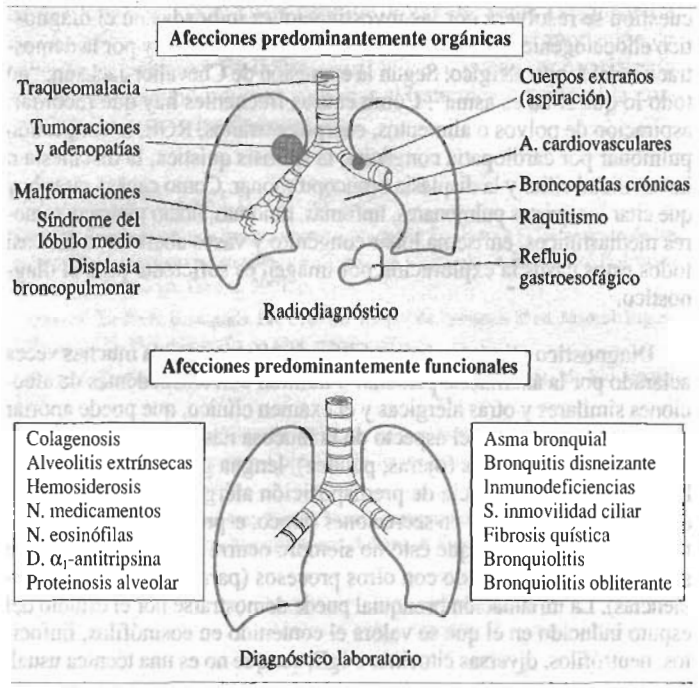


Figura 16.12.5. Esquema elemental de diagnóstico diferencial del tórax sibilante o silbante en la edad pediátrica.

Cuadro 16.12.4. Diagnóstico diferencial entre asma, bronquitis disneizante y bronquiolitis

	Asma	*Bronquitis disneizante*	*Bronquiolitis*
Edad	Todas	Lactante, párvulo	6 meses
Antecedentes alérgicos	+++	±	±
Etiología	Alergenos	Virus	VRS (80%)
Secreciones	Escasas	Abundantes	Nulas
Sibilancias	Espiratorias	Todo el ciclo	Todo el ciclo
Estertores húmedos	-	Subcrepitantes	Crepitantes
Polipnea	+	++	+++
Tiraje	++	+	+++
Tos (predominio)	Inicial	Final	Escasa
Cianosis	+	-	+++
Afectación del estado general	-	±	+++
Fiebre	-	++	+
Insuflación torácica	++	±	+++
PaO_2 ↓, pH ↓, $PaCO_2$ ↓	*Status*	-	+++
Hemograma	Eosinofilia	Leucocitosis	Inespecífico

Diagnóstico diferencial. Son muy numerosas las posibilidades de confusión. En cuanto a los procesos de *insuficiencia respiratoria aguda*, el carácter excepcionalmente agudo de la crisis asmática motivará raramente la confusión con otras afecciones, ya que todas tienen, en general, una clínica bien distinta, como las laringitis agudas estenosantes, el neumotórax espontáneo, pleuritis con derrame o pioneumotórax. En otras ocasiones, el parecido clínico con el asma bronquial es mayor, como ocurre con la bronquiolitis, la laringotraqueobronquitis o la neumonía de la primera infancia. La valoración de los antecedentes, el examen clínico adecuado y una radiografía de tórax suelen ser suficientes para aclarar el diagnóstico (Fig. 16.12.5 y Cuadro 16.12.4).

El *tórax silbante* es un síndrome clínico frecuente sobre todo en la primera infancia, cuya expresión fundamental es precisamente la bronquitis disneizante (véanse caps. 16.9 y 16.11). Aquí se plantea, en primer lugar, determinar si la llamada bronquitis espástica es asmática o no. Esta

cuestión se resolverá por las investigaciones indicadas en el diagnóstico etiopatogénico, ante todo por el carácter recidivante y por la demostración del fondo alérgico. Según la expresión de Chevalier-Jackson: "no todo lo que silba es asma". Como causas frecuentes hay que recordar: aspiración de polvos o alimentos, cuerpos extraños, RGE, la congestión pulmonar por cardiopatía congénita, la fibrosis quística, la discinesia o inmovilidad ciliar y la displasia broncopulmonar. Como causas raras hay que citar los quistes pulmonares, linfomas, timomas, bocio torácico, tumores mediastínicos, enfisema lobar congénito y vasos aberrantes. En casi todos estos casos la exploración por imagen es suficiente para el diagnóstico.

Diagnóstico etiopatogénico. El *fondo alérgico* queda muchas veces aclarado por la anamnesis personal o familiar con antecedentes de afecciones similares y otras alérgicas y el examen clínico, que puede aportar datos de interés, como el aspecto de la mucosa nasal, facies especial de algunos niños alérgicos (ojeras, palidez), lengua geográfica, etc. También apoyan la existencia de predisposición alérgica el aumento de la eosinofilia sanguínea, y en secreciones (moco, esputo), y la elevación de la IgE total sérica, aunque esto no siempre ocurre y, en ocasiones, este aumento está relacionado con otros procesos (parasitosis, inmunodeficiencias). La inflamación bronquial puede demostrarse por el estudio del esputo inducido en el que se valora el contenido en eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, diversas citocinas e IgE, aunque no es una técnica usual. Con el mismo propósito se valora el contenido de óxido nítrico en el aire exhalado, técnica más simple que no requiere una especial colaboración por parte del niño.

La *investigación del alergeno* se inicia con las pruebas cutáneas, como la puntura (*prick-test*) o la inyección (intradermorreacción) de extractos de alergenos. Estas pruebas orientan sobre la sensibilización a determinados alergenos, pero la certeza de que éstos son los responsables de las manifestaciones clínicas en estudio tan sólo la proporcionan las pruebas de provocación con los mismos alergenos. No obstante, la coincidencia habitual de los resultados de ambas pruebas hacen innecesario, en la mayoría de los casos, llevar a cabo las provocaciones, que son de ejecución lenta y no exentas de riesgo. La *provocación bronquial* se lleva a cabo haciendo inhalar un extracto del alergeno en estudio, valorando las variaciones de los flujos espiratorios mediante espirometría. La rinitis alérgica requiere la *provocación nasal* con el alergeno, cuya respuesta se comprueba por signos clínicos (hidrorrea, estornudos) o por la disminución del flujo aéreo nasal, mediante rinomanometría. Las pruebas de laboratorio genuinamente inmunológicas permiten demostrar los anticuerpos (reaginas) específicos, siendo la más conocida el radioalergosorben-test (RAST, CAP) y sus variantes por método enzimático, fluorometría o quimioluminiscencia. Los test biológicos tratan de reproducir *in vitro* la reacción alérgica. Una prueba biológica, poco usual, es la *degranulación de basófilos*. Más usada es la dosificación de la histamina liberada *in vitro* por los basófilos del paciente al agregar el antígeno (*test de liberación de histamina* [TLH]). Otra técnica valora los leucotrienos liberados en la reacción (CAST-test).

Diagnóstico funcional. La *exploración funcional respiratoria* por espirometría, factible a partir de los 6-7 años de edad, permite estudiar la capacidad vital y, lo que tiene más interés, el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS o FEV_1) que, relacionado con la anterior, consigue obtener el llamado índice de Tiffeneau (FEV1%). La *prueba de provocación con histamina o metacolina*, por inhalación de esas sustancias, sirve para comprobar la existencia de hiperreactividad bronquial, base patogénica del asma, así como la intensidad de la misma. También la prueba broncodilatadora, con salbutamol, es útil para este propósito y, más recientemente, la provocación con aire frío puede ser de igual utilidad. En lactantes, otros procedimientos, como el uso de la "chaquetilla neumática", permite conocer el funcionalismo respiratorio, así como las técnicas para estudio de la resistencia de las vías aéreas (RVA o awR), de fácil realización, que son útiles en niños menores de 7 años. Para el conocimiento real del estado de las vías aéreas, es importante valorar el mesoflujo espiratorio, o zona comprendida entre el 25 y 75% de la curva espiratoria, que informa sobre la obstrucción de las pequeñas vías aéreas. El control diario, por el propio paciente, del flujo-punta (*peak-flow:* PEF) mediante un sencillo aparato, puede ayudar al control de casos graves de asma. Se puede completar el estudio funcional por la exploración de las alteraciones hemáticas y bioquímicas dependientes de la insuficiencia respiratoria por gasometría: $PaCO_2$, bicarbonato, pH, etc. En el tratamiento de las crisis, para determinar rápidamente su gravedad es muy aconsejable practicar una *pulsioximetría*. Las *pruebas de sobreesfuerzo* permiten comprobar el asma por ejercicio físico, mediante un ergómetro (pasillo rodante, bicicleta, etc.), valiéndose, asimismo, de las pruebas funcionales antes y después de realizar el ejercicio físico. La espirometría debe realizarse al menos dos veces al año.

TRATAMIENTO

Es preciso advertir la importancia de individualizar en cada caso el tratamiento, ya que no será igual en todos los enfermos, sino que se adaptará a los datos proporcionados por los diagnósticos etiopatogénico y evolutivo. Otra noción previa básica es la necesidad de tratar a estos pacientes lo más precozmente posible, con constancia y de forma prolongada. Igualmente hay que procurar actuar sobre los distintos factores etiopatogénicos, pero evitando, al mismo tiempo, la polifarmacia, ya que la yatrogenia es frecuente en los pacientes alérgicos.

Tratamiento de la fase aguda

De forma muy esquemática se deben diferenciar varias situaciones, según se trate de crisis leves, moderadas o graves (Fig. 16.12.6). Los medicamentos a emplear son, en este orden: broncodilatadores beta-miméticos, corticoides y aminofilina. De acuerdo con la gravedad, el tratamiento puede ser por "autocontrol", en las crisis leves, con control médico, en las moderadas y en medio hospitalario (servicio de urgencias o en régimen interno) en las graves, que ocasionalmente requieren "cuidados intensivos". Estando bien informada la familia acerca de los síntomas iniciales de la crisis de asma y de la gravedad de los mismos, cuando éstos son leves, puede administrar un β_2-mimético por vía inhalatoria (u oral, en los casos muy leves), con preferencia salbutamol (albuterol) (200 µg) o terbutalina (500 µg) que puede repetirse cada 30 minutos, hasta tres veces, aunque suele ser suficiente cada 6-8 horas, sin pasar de las 24-36 horas.

En el uso de β_2-miméticos por "autodemanda" se debe dar una correcta información, para evitar el sobreuso, que no está exento de riesgo, además de la acción taquifiláctica, disminuyendo su actividad.

Si la crisis no cede en este tiempo o si inicialmente es más grave, es el médico quien debe ordenar el tratamiento, al que a veces conviene añadir metil-prednisolona por VO (1-2 mg/kg/día) por no más de 3-4 días, o bien una dosis IM de 0,75 mg/kg, que se puede repetir a las 12 horas. Los casos más graves deben tratarse en el hospital, con β_2-mimético, que puede darse por inhalación continua con oxígeno, añadiendo metil-prednisolona endovenosa y, si es necesario, agregar bromuro de ipratropio y/o aminofilina. La dosis en niños según la edad oscila entre 15 y 28 mg/kg/día, repartida en 4 dosis al día. Cuanto más pequeño es el niño metaboliza la teofilina más rápidamente, requiriendo mayor dosis, pero las más elevadas no son recomendables sin una estricta vigilancia, debiéndose comprobar los niveles sanguíneos óptimos (10-20 µg/mL) para evitar intoxicaciones.

En casos de hipoxia (*status*) se requiere la administración de *oxígeno húmedo*, rehidratación y corrección de la acidosis. Excepcionalmente habrá que completar las medidas anteriores con la broncoaspiración, intubación, respiración controlada y tónicos cardíacos (digital).

Los *glucocorticoides* (prednisona, metil-prednisolona) deben utilizarse siempre con prudencia por sus conocidos inconvenientes, aparte de que la mayoría de las crisis leves o de mediana intensidad pueden resolverse sin ellos. La acción de estas hormonas no se manifiesta inmediatamente, sino que tarda de 20 a 40 minutos, incluso por administración endovenosa. Cuando se administran tan sólo durante los pocos días citados, no es necesario hacer una reducción lenta, ya que el freno de la actividad corticosuprarrenal no se produce en tratamientos breves. En las crisis más graves no hay que dudar en la administración de dosis más elevadas de esteroides por vía parenteral, mantenidas los días que sea preciso, con posterior reducción progresiva.

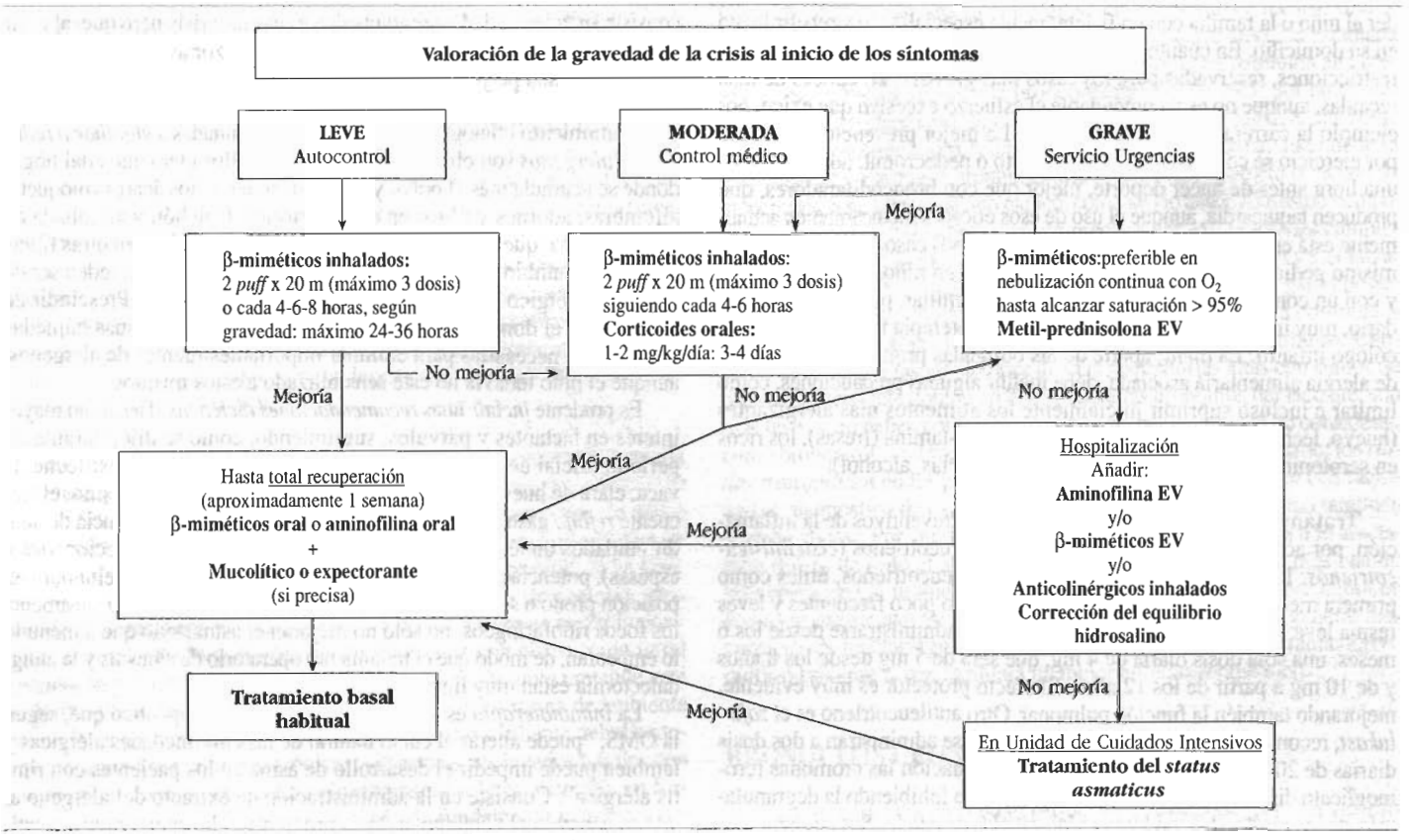


Figura 16.12.6. Esquema de tratamiento de las crisis de asma, según gravedad.

PERFUSIÓN	Suero glucosalino: lactantes 150-200 mL/kg; 2ª-3ª infancia 75-200 mL/kg + bicarbonato (pH < 7,25)
+	
OXÍGENO	4 L/min 40% Húmedo
+	
BRONCODILATADORES	Aminofilina EV 4 mg/kg/6 horas Aerosoles cada 6 horas de beta-adrenérgicos
+	
CORTICOIDES	Succinato hidrocortisona Prednisolona o prednisona (3-5 mg/kg)
+	
ANTIBIÓTICOS	Antib. hipoalérgicos (según cultivo, si es posible)
+	
VENTILACIÓN	Mecánica Fisioterapia, drenaje postural
+	
COMPLICACIONES	Sedantes. Broncoaspiración (atelectasia) Neumotórax, etc.

Figura 16.12.7. Tratamiento del *status* asmático o asma grave.

Los *antibióticos* sólo están indicados en los lactantes y párvulos, por ser frecuente la infección como desencadenante, siempre que se sospeche o se demuestre la infección (Fig. 16.12.7), eligiendo uno hipoalergénico (macrólido).

Son importantes algunas *normas higiénico-dietéticas*, como dar una alimentación ligera (la excesiva repleción gástrica aumenta los trastornos) y mantener una postura adecuada que relaje la musculatura abdominal, fije la cintura escapular y favorezca la respiración diafragmática. Se consigue en decúbito lateral con los brazos cruzados y piernas flexionadas, o sentado con el tronco inclinado hacia adelante. Se evitará el humo, polvo, inhalaciones balsámicas y los antitusígenos, procurando una atmósfera húmeda y fría, de preferencia con un aparato nebulizador de agua destilada. Siempre es conveniente rodear al paciente de un ambiente de tranquilidad.

Cuidados en la fase de regresión. Pasados los dos o tres primeros días y cuando ha cedido el espasmo bronquial y el niño suele quedar con una bronquitis más exudativa, es importante suprimir o disminuir los broncodilatadores e incluir expectorantes o mucolíticos, fármacos contraindicados en el comienzo. Junto a nebulizaciones con agua destilada y la práctica de fisioterapia (*clapping*), ayuda a eliminar la secreción bronquial, evitando su retención, que prolonga la bronquitis.

Tratamiento básico

El *tratamiento intercrisis* trata de evitar las crisis paroxísticas y de los síntomas menores, de mantener la función respiratoria en límites normales y, en definitiva, de prevenir la cronificación de la enfermedad. Deberá abarcar los puntos fundamentales de la etiopatogenia, tanto los endógenos o predisponentes, como los ambientales o favorecedores y los exógenos o desencadenantes, de manera que es erróneo intentar basar la curación en uno solo de estos puntos, por ejemplo, con un simple cambio de alimentación, de clima o, sobre todo, con antiinflamatorios aislados, que tienen sus inconvenientes, desde la acción proinfectiva hasta la hipoglucemia (Drake, 2002), por no insistir en la cuestión del crecimiento. También se advertirá desde el comienzo sobre la necesidad de mantener el tratamiento un mínimo de tres años, con intervalos de descanso o atenuación y que sólo podrá considerarse curado el niño asmático cuando lleve por lo menos dos años sin presentar crisis.

Medidas para modificar los factores predisponentes. Han demostrado alguna utilidad. La *cura de endurecimiento* pretende acostumbrar al niño asmático a soportar mejor los cambios bruscos de temperatura y demás factores meteorológicos. Para ello es necesario evitar el excesivo abrigo en los vestidos, suprimiendo los de lana, seda y nilón, en especial su contacto con piel y cara. Hará vida al aire libre y se acostumbrará a recibir la mayor cantidad posible de irradiación solar. La *fisioterapia* comprende, ante todo, la rehabilitación funcional respiratoria, enseñando a la familia y al niño los ejercicios respiratorios más adecuados para combatir o prevenir las deformidades torácicas y emplear correctamente la musculatura respiratoria. También comprende el aprendizaje de la posición más idónea en cada caso para las crisis de agudización y para el drenaje del árbol bronquial en las fases de regresión o en los casos crónicos. Se utilizan, tanto maniobras pasivas de posición y movilización del tórax y abdomen, como activas, empezando por las más elementales, como el vaciamiento máximo y lento del aire pulmonar, con contracción diafragmática (depresión abdominal), y otras más complejas que puede apren-

der el niño o la familia con un fisioterapeuta especializado y repetir luego en su domicilio. En cuanto a la *actividad física*, deben evitarse excesivas restricciones, reservadas para los casos más graves o las épocas de más recaídas, aunque no es recomendable el esfuerzo excesivo que exige, por ejemplo la carrera, sobre todo el *sprint*. La mejor prevención del asma por ejercicio se consigue con cromoglicato o nedocromil, administrados una hora antes de hacer deporte, mejor que con broncodilatadores, que producen taquicardia, aunque el uso de esos eficaces medicamentos actualmente está en declive. La *psicoterapia* en muchos casos puede hacerla el mismo pediatra o médico general. Solamente en niños de edad escolar y con un componente psicógeno personal o familiar, primitivo o secundario, muy importante, se aconsejará una psicoterapia formal por un psicólogo infantil. La *dieta*, aparte de las obligadas prohibiciones en caso de alergia alimentaria asociada, debe incluir algunas precauciones, como limitar e incluso suprimir inicialmente los alimentos más alergizantes (huevo, leche, chocolate), los liberadores de histamina (fresas), los ricos en serotonina (plátanos) y los excitantes (especias, alcohol).

Tratamiento patogénico. Medicamentos preventivos de la inflamación, por actuar bloqueando la acción de los leucotrienos (*cisteinil-leucotrienos:* LTC4, LTD4 y LTE4), son los antileucotrienos, útiles como primera medida, sobre todo cuando las crisis son poco frecuentes y leves (asma leve, moderada). El *montelukast* puede administrarse desde los 6 meses, una sola dosis diaria de 4 mg, que será de 5 mg desde los 8 años y de 10 mg a partir de los 12 años. El efecto protector es muy evidente, mejorando también la función pulmonar. Otro antileucotrieno es el *zafirlukast*, recomendado a partir de los 12 años, y se administran a dos dosis diarias de 20 mg. También previenen la inflamación las cromonas (cromoglicato disódico y neodocromil), que actúan inhibiendo la degranulación de los mastocitos al bloquear los canales de calcio. Sin embargo, las cromonas están siendo sustituidas por los anteriores y, sobre todo, por los corticoides inhalados.

Si las crisis o los síntomas son más frecuentes, se aconseja iniciar el tratamiento con *corticoides inhalados*; la dosis máxima recomendada para la *beclometasona* y la *budesonida* es de 400 µg para los niños y de 800 µg para adultos y la mitad de dosis para la *fluticasona*, más potente. Excepcionalmente se pasará de esas dosis, por tiempo breve, ya que los efectos secundarios de los corticoides tienen lugar con las dosis superiores a las citadas, en especial el retraso de crecimiento. Un nuevo corticoide inhalado, la ciclesonida, parece poseer algunas ventajas sobre los anteriores. Los corticoides sistémicos (prednisona, metil-prednisolona) sólo están indicados en casos graves, rebeldes a otros tratamientos, como último recurso. Existen *broncodilatadores de acción prolongada* (a partir de los 6 años de edad): *formoterol,* a la dosis de 12 µg cada 12 horas y *salmeterol* (50 µg también cada 12 horas). De ambos existen preparados en aerosol y en polvo. En casos más rebeldes, puede añadirse *teofilina de liberación lenta*, por haberse demostrado que tiene acción antiinflamatoria más importante que la broncodilatadora, incluso con dosis inferiores a los 10 mg/kg/día. Cuando los síntomas se presentan preferentemente por la noche, los broncodilatadores inhalados de acción lenta pueden administrarse solamente antes de acostarse, o bien dar una dosis de teofilina retardada tras la cena.

Medidas para modificar los factores ambientales. En los casos de asma grave o rebelde al tratamiento, podría recomendarse un cambio de residencia, aunque fuera temporal, buscando un clima más adecuado (*climatoterapia*). En términos generales, la mayoría de los niños asmáticos y, sobre todo, los procedentes de regiones húmedas y marítimas, mejoran al trasladarlos a un clima de meseta (evitando en lo posible zonas más húmedas, industriales y cercanas a grandes ríos) y más aún a un clima de montaña de altura moderada, alrededor de 1.500 metros, en situación protegida por los vientos y las intensas variaciones de temperatura, grado de humedad, etc. Su acción favorable se justifica por la falta de contaminación de la atmósfera, riqueza en radiaciones ultravioleta, ozonización, etc., aunque también interviene el cambio de ambiente, la posible separación de alergenos responsables, la mejoría del estado general y el psiquismo. Para obtener resultados apreciables, la duración de esta climatoterapia no ha de ser inferior a 12 semanas. Las estancias en las llamadas colonias de verano para niños asmáticos tienen un efecto psicológico, y pueden servir para reforzar el autocontrol al enseñar a los niños en qué consiste su enfermedad y cómo pueden evitar las crisis pero que, al estar situadas esas colonias en zonas poco propicias (zonas rurales, granjas), puede haber una perjudicial sobrecarga de alergenos.

Tratamiento etiológico. Las medidas encaminadas a *eliminar o reducir los alergenos* son obligadas: suprimir aquellos elementos del hogar donde se acumula más el polvo y, por consiguiente, los ácaros (moqueta, alfombras, adornos y libros en el dormitorio). Colchón y almohada de goma-espuma, que no esté protegido con una capa de lana ni otras fibras orgánicas. Cambio frecuente de las ropas de la cama, que pueden ser de tejido antialérgico. Limpieza con aspiradora, sin sacudir. Prescindir de animales en el domicilio, eliminar manchas de moho y zonas húmedas son también necesarias para eliminar importantes fuentes de alergenos, aunque el niño todavía no esté sensibilizado a estos mismos.

Es prudente *incluir* unas *recomendaciones dietéticas*. Tienen un mayor interés en lactantes y párvulos, suprimiendo, como se dijo, durante un período inicial de 3-6 meses los alimentos más alergizantes: leche de vaca, clara de huevo, frutos secos, harina de trigo, etc. Asimismo, el frecuente *reflujo* gastroesofágico obliga a considerar la conveniencia de añadir cuidados dietéticos para tratarlo (tomas de alimento fraccionadas y espesas), potenciados con el tratamiento postural (anti Trendelunburg en posición prono o semisentado). Los intentos de eliminar quirúrgicamente los focos rinofaríngeos, no sólo no mejoran el asma, sino que a menudo lo empeoran, de modo que el tratamiento operatorio de sinusitis y la amigdalectomía están muy limitados.

La *inmunoterapia* es el único procedimiento terapéutico que, según la OMS, "puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas y también puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica". Consiste en la administración de extracto del alergeno al que es sensible el paciente, a dosis progresivas hasta un máximo estimado o permitido para cada alergeno o según la tolerancia del paciente, por vía subcutánea, aunque la vía sublingual se está utilizando, al parecer, con resultados aceptables; la vía tópica nasal es recomendable para la rinitis alérgica pura o la residual. Requiere el correcto diagnóstico causal y, como todos los medicamentos, reconoce indicaciones y contraindicaciones. El posible mecanismo de acción es modificando el desequilibrio entre los linfocitos Th1 y Th2, a favor de los primeros, con lo que se reduce la producción de IgE evitando que se produzcan nuevas sensibilizaciones a alergenos, al mismo tiempo que se reduce de hiperreactividad bronquial. Tampoco se descarta, la producción de anticuerpos bloqueantes de tipo IgG4. Los preparados en uso por vía subcutánea son de liberación lenta o retardados, que hacen menos molesto este tratamiento, al reducir pronto el número de inyecciones a una por mes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Braun-Fahrländer C. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347: 869-77.
- Chang AB, Harry VA, Simpson J et al. Cough, airway inflammation and mild asthma exacerbation. *Arch Dis Child* 2002; 86: 270-5.
- Coronel Carvajal C. Factores dietéticos asociados al asma bronquial en los niños. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72; 17-20.
- Drake AJ, Howells RJ, Shield JP et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycemia in asthmatic children receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002; 324: 1081-2.
- Ferdousi HA, Zetterström O, Drebog S et al. Bronchial hyper-responsiveness predicts the development of mild clinical asthma within 2 year in school children with hay-fever. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 478-86.
- GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. Pbl. Nº 02-3659. Revised 2002. (www.ginasthma.com).
- García-Marcos L, Blanco A, García G et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59: 1301-7.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk fot the development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1282-7.
- Josep-Bowen J, Klerk N, Holt PG et al. Relationship of asthma, atopy and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1040-5.

- Leung SY, Eynott P, Nath P et al. Effects of ciclesonide and fluticasone propionate on allergen-induced airway inflammation and remodelling features. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 989-96.
- Limb SL, Brown KC, Wood RA et al. Adult asthma severity in individuals with history of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 61-6.
- Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F et al. Pets in the home and the development of pet allergy in adulthood: The Copenhagen Allergy Study. *Alergy* 2003; 58: 21-6.
- Muñoz López F. Alergia respiratoria en la infancia y adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Springer-Verlag, 1999.
- Muñoz-López F, Cruz-Hernández M. Asma bronquial. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Rueda S, Nievas B, Balboa F et al. Óxido nítrico exhalado en niños asmáticos tratados con corticoides inhalados. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 105-10.
- Salto J, Ingue K, Costella S. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 512-6.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-7.

16.13 Enfisema. Déficit de alfa-1-antitripsina

J. Pérez-Frías

La 1-alfa-antitripsina (1αAT, AAT) es sintetizada en el hígado y protege los tejidos alveolares del pulmón de la destrucción por la elastasa de los neutrófilos. Su déficit, heredado en forma AR, da lugar a enfermedad hepática producida por el acúmulo y retención en el retículo endoplásmico del hepatocito de formas polimerizadas anómalas de 1αAT y a enfisema, consecuencia del daño alveolar producido por su carencia en los pulmones. Las consecuencias clínicas en la infancia son alteraciones hemorrágicas, colestasis y enfermedad hepática crónica. La enfermedad pulmonar por déficit de AAT no se da en la infancia, pero está íntimamente unida al enfisema y otras patologías pulmonares en adultos fumadores, por lo cual su prevención y diagnóstico la hacen una enfermedad de interés para el pediatra.

Genética. La deficiencia de 1α antitripsina (1aAT) es una enfermedad hereditaria caracterizada por una disminución de los niveles séricos de 1αAT, glucoproteína sintetizada en el hígado que constituye el 80% del la 1α globulina sérica y que, junto a otras antiproteasas séricas, es importante para la inactivación de enzimas proteolíticas liberadas por los leucocitos en el pulmón. Su déficit da lugar al acúmulo de estas enzimas, a la destrucción proteolítica del tejido pulmonar y a la aparición de enfisema. El déficit es consecuencia de mutaciones en el gen de la 1αAT en el cromosoma 14; los dos genes se expresan codominante y conjuntamente definen la concentración de 1αAT en el suero. Es, por tanto, una enfermedad congénita, de herencia autosómica codominante desde el punto de vista genotípico, pero recesiva desde el fenotípico ya que la expresión en forma de riesgo elevado de enfisema pulmonar se produce únicamente en portadores de la forma homocigota para un gen deficiente.

El alelo más frecuente es el M y el fenotipo normal es MM. Las dos mutaciones "deficientes" más frecuentes son Z y S. La mutación Z es responsable de que los hepatocitos segreguen sólo el 10-15% de la cantidad normal, mientras que la S hace que se degrade intrahepatocitariamente mayor cantidad por lo que la deficiencia relativa asociada a S es menor que la asociada a Z. Es el alelo Z el que predispone a la manifestación clínica del déficit. La incidencia del genotipo ZZ se estima en 1:2.000-4.000. Clínicamente, los pacientes ZZ pueden presentar hepatopatía, mientras que los genotipos intermedios MS, MZ y SZ no se acompañan con seguridad de hepatopatía.

La herencia homocigota del gen Z confiere también un riesgo elevado de enfermedad hepática, sobre todo en niños. Por otra parte, el déficit homocigótico de 1αAT es causa rara de enfisema en la infancia. Se calcula que aproximadamente el 10% de niños con déficit homocigótico de 1αAT presenta enfermedad hepática de importancia clínica que varía desde hepatitis neonatal a cirrosis progresiva. Se ha sugerido que, del 15 al 20% del total de enfermedades crónicas hepáticas en la infancia, pueden atribuirse a déficit de 1aAT. La aparición de hepatopatía es independiente de que se produzca o no enfermedad pulmonar y, cuando ésta se presenta, se caracteriza por síntomas pulmonares crónicos tales como disnea, sibilancias y tos.

Prevalencia. En España se estimaba en 22 casos por cada 100.000 habitantes pero estudios recientes indican que hay aproximadamente 12.000 pacientes con el déficit de AAT grave homocigoto PiZZ y unos 2.500 con EPOC debida al déficit de AAT. Estos datos contrastan con la realidad del Registro Español de Pacientes con déficit de AAT, que incluye a 395 individuos en septiembre de 2004. Los resultados aportados son concordantes con los hallados en otros países. Sin embargo, entre todas las causas del bajo número de casos detectados destaca el infradiagnóstico debido a que se atribuye el enfisema únicamente al tabaco sin investigar la posibilidad del déficit de AAT.

FISIOPATOLOGÍA

La AAT es una glicoproteína de 394 aminoácidos con un peso molecular de 52 kD que inhibe a un gran número de proteasas. Constituye el 80% de la alfa 1 globulina sérica. Se expresa principalmente en el hígado, quien la secreta al plasma. La tasa de producción de AAT es de 34 mg/kg de masa corporal y la vida media es de 4-6 días. Las concentraciones séricas normales son de 150-350 mg/dL. Este valor puede estar elevado hasta 10 veces en estados inflamatorios ya que el hepatocito excreta AAT en fase aguda. Es miembro de la familia de los inhibidores de las proteasas de serina. Es capaz de inhibir un número de distintas proteinasas de serina, como la quimotripsina, la colagenasa, la plasmina, la trombina y las tres proteinasas de los gránulos azurófilos de los neutrófilos: la elastasa neutrófila, la catepsina G y la proteinasa 3. Ha sido llamada la antiproteasa "suicida" dado que, una vez formado el complejo con la proteasa, no existe disociación y es aclarado por el sistema reticuloendotelial y excretado por catabolismo hepático.

En el pulmón, su principal papel fisiológico consiste en inhibir a la elastasa de los neutrófilos y, en consecuencia, prevenir la degradación proteolítica excesiva de los elementos de tejido conectivo de la arquitectura pulmonar, especialmente de la elastina, la cual constituye entre el 10-30% del sostén pulmonar.

Existe una mutación puntual del gen que codifica la proteína AAT que se encuentra en 14q:32.1. Se conocen múltiples alelos. Se han diagnosticado más de 75 variantes genéticas de la AAT, denominadas *inhibidoras de las proteasas*. Las variantes se clasifican según el sistema Pi (*Protease inhibitor*). La gran mayoría de las variantes no son clínicamente significativas.

El *alelo Pi normal*, el más común, ha sido designado con la letra M, siendo por tanto el fenotipo normal PiMM, que se encuentra en el 90% de los individuos de ascendencia europea y cuyos niveles séricos de AAT son normales. Las mutaciones deficientes más frecuentes son "S" –en la península Ibérica– y "Z". Las deficiencias de alelos son consideradas clínicamente significativas si los niveles de AAT son menores del 35% de los normales (menores de 80 mg/dL). Los individuos con AAT menor a este valor presentan un mayor riesgo de desarrollar un enfisema en la edad adulta que la población general.

Las formas graves de déficit de AAT (menor del 15% de los niveles considerados normales) son homocigotos para el *alelo de la variante PiZ* y se denominan como fenotipos PiZZ. La mayoría pertenecen a la raza blanca y su prevalencia es de 1:1.670, quedando en 1:3.500 en poblaciones de ascendencia europea. Este fenotipo está asociado con implicación pulmonar y hepática. Los niños homocigotos ZZ presentan cirrosis en épocas tempranas y es infrecuente la afección pulmonar a pesar del fenotipo desfavorable.

El fenotipo Pi nulo-nulo no tiene AAT para proteger su tejido conectivo, y poseen un riesgo muy alto de desarrollar enfisema pulmonar, hasta 10 años antes que los individuos PiZZ. En cualquier caso, el riego de desarrollo de enfisema depende de los niveles séricos de AAT. Los PiZZ son de alto riesgo, los PiSZ son de bajo riesgo y los PiMZ no suelen tener alto riesgo excepto que se expongan a factores que estimulen la inflamación como el humo del cigarrillo, otros contaminantes y las infecciones. Es el alelo Z el que predispone a la manifestación clínica del déficit. Los genotipos intermedios MS, MZ, SZ no se acompañan de hepatopatía. Mientras que la AAT en personas normales se secreta con rapidez desde el hígado, los individuos homocigotos PiZZ sólo alcanzan el 15% de la concentración plasmática normal de AT. Estos niveles bajos hacen que se reduzca la tasa de inhibición de elastasa, provocando el enfisema pulmonar. Se considera que la presencia de AAT almacenada en el hígado es la causante de la enfermedad hepática, presentando ictericia neonatal alrededor del 17% de los homocigotos y aproximadamente el 25% de este grupo desarrollará cirrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta enfermedad puede predisponer a padecer diferentes tipos de manifestaciones clínicas, siendo las más frecuentes en la edad adulta las respiratorias en forma de enfisema –la predominante–, bronquitis crónica, asma con mala respuesta a broncodilatadores. En la infancia, patología hemorrágica, hepatitis neonatal y colestasis en el RN, cirrosis hepática en niños y adultos, paniculitis necrotizante, vasculitis tipo C-ANCA positivo y aneurismas abdominales e intracraneales. En el adulto la manifestación hepática más frecuente es la cirrosis asintomática, que puede concluir en un carcinoma hepatocelular. Los homocigotos tienen tendencia a padecer enfisema precoz en la edad adulta y el hábito de fumar acelera este proceso 7-10 años, produciendo un gran deterioro funcional.

Patología pulmonar. Excepcional en la infancia, ya que son necesarios años para que la falta de inhibición de la elastasa de los neutrófilos se manifieste clínicamente, destaca el *enfisema* causado por la pérdida de elasticidad pulmonar (*elastic recoil*). En niños y adolescentes no suele haber alteración funcional respiratoria, como aparece ulteriormente en el adulto, especialmente en fumadores a partir de los treinta años. Pese al interés de los pediatras por incluir el déficit de AAT en el protocolo para explicar patología pulmonar no bien definida, hay poca evidencia que lo soporte, si bien es teóricamente posible que un déficit de AAT, coexistiendo con cualquier enfermedad inflamatoria pulmonar en la infancia, pueda hacer que ésta tenga un peor pronóstico, como ocurre en adultos con bronquiectasias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha en adulto es, fundamentalmente, clínico, con la posible presencia de alguno de los siguientes síntomas o signos: disnea de reposo o de esfuerzo, fatiga, jadeo, tos crónica, hiperreactividad de vías aéreas, infecciones respiratorias recurrentes, bronquitis crónica, neumotórax, sinusitis, paro cardíaco, atopia sin predominio estacional, rápido deterioro de la función pulmonar sin una historia significativa de tabaquismo, ictericia, ascitis, sangrado gastrointestinal por varices esofágicas. En 2003 la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) emitieron las guías de diagnostico y tratamiento donde se recomienda la prueba que detecta el déficit de la proteína a todos los pacientes con las siguientes características: EPOC antes de los 50 años. EPOC sin historia de tabaquismo. Asma que no revierte completamente con un tratamiento correcto. Bronquiectasias. Enfermedad hepática crónica sin causa aparente. Antecedentes familiares de EPOC, bronquiectasias. Parejas de personas diagnósticadas con déficit de AAT. Individuos con paniculitis o vasculitis C-ANCA positivo. Fumador con historia familiar de déficit de AAT.

A las personas de riesgo según los parámetros anteriores se les deben solicitar *exámenes complementarios* que incluyan radiografía de tórax donde en casos positivos se pueden objetivar signos de enfisema con hiperinsuflación, posible alteración de la vascularización pulmonar y bullas. La TC de tórax es la técnica de elección para demostrar el enfisema y las bronquiectasias. Además, es una medida sensible para cuantificar el progreso del enfisema, en especial en el fenotipo PiZZ. Las *pruebas funcionales respiratorias* revelan la disminución de la capacidad vital y un patrón obstructivo con difusión pulmonar disminuida. El diagnóstico se confirma con la *medición directa de la AAT en suero* y, ante un diagnóstico positivo, se debe continuar con el estudio genético, ya que el pronóstico será diferente según la alteración genética.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento curativo específico de la enfermedad, excepto quizá la administración de AAT recombinante inhalada que puede prevenir o tratar la enfermedad pulmonar. En el niño, mientras tanto, los objetivos se centran en evitar todos los factores que aceleren la pérdida de la función pulmonar: evitar los irritantes respiratorios, como la inhalación de humo de cigarrillos, tanto de forma activa como pasiva, el polvo y humos industriales, la exposición al polen de las gramíneas y a cualquier otra forma de contaminación ambiental. Se aconseja la vacunación contra la gripe y neumococo. Ante la presencia de una infección respiratoria, se debe iniciar antibioterapia en forma temprana. Se recomienda vitamina E como antioxidante en caso de hepatopatía crónica, ácido ursodesoxicólico cuando existe colostasis y vitamina K en los trastornos de la coagulación.

En el momento actual existen varios *enfoques terapéuticos posibles*: el pensamiento lógico es desarrollar un tratamiento que permita movilizar la AAT anómala –AAT-Z– acumulada en el retículo endoplásmico intrahepatocítico, donde está causando el daño, hacia el torrente plasmático desde donde su actividad antiproteasa –si bien menor que en el tipo ATT-M– pueda ser efectiva para proteger el pulmón. Esto podría ser logrado por dos vías: inhibiendo la polimerización de la ATT-Z o favoreciendo su secreción hacia la circulación, como es común a las enfermedades de acúmulo en el retículo. Los resultados más prometedores en esta segunda vía se están investigando con el fenilbutirato sódico.

Diversos fármacos aumentan los niveles plasmáticos de AAT, presumiblemente por incremento de la biosíntesis. Entre ellos se encuentra el danazol (andrógeno) y el tamoxifeno (antiestrógeno) empleados con poco éxito, fundamentalmente en los cuadros enfisematosos en adolescentes y adultos. Su uso se restringe mucho dado su teórico potencial de riesgo de enfermedad hepática. La terapéutica de *remplazamiento intravenoso con AAT* plasmática humana purificada también eleva los niveles plasmáticos, en dosis semanales o mensuales, sobre todo en pacientes cuya función pulmonar se va deteriorando, siendo ineficaz como tratamiento de la enfermedad hepática en niños y pudiendo incluso ser negativa su administración, al dar lugar a un mayor acúmulo de AAT en el retículo endoplásmico del hepatocito, potenciando de esta forma la lesión hepática. Además, como inconveniente, presenta un costo muy elevado. Pese a todo, los resultados pueden ser prometedores en pacientes con grave deterioro.

El *trasplante de hígado* proporciona una alternativa más realista, proporcionando una nueva fuente de AAT, ya que el receptor asume el fenotipo del donante y mejora sus niveles plasmáticos. Sin embargo, el trasplante no anula completamente el defecto metabólico, ya que el gen de la AAT se expresa en diversos tejidos extrahepáticos, en especial en los monocitos y macrófagos. Al igual que sucede con otros trastornos monogénicos, es una enfermedad candidata para su corrección *mediante transferencia génica* con avances prometedores.

Forma recombinante de AAT para administración inhalada. Se encuentra disponible y es la alternativa más valorada en la actualidad para

pacientes adultos con enfermedad pulmonar o de forma preventiva; pero no es un tratamiento útil para tratar o prevenir el defecto hepático en niños. La *importancia del diagnóstico temprano* estriba en la posibilidad de realizar un enérgico programa de cesación tabáquica y tratamiento de la enfermedad pulmonar, un estudio familiar que puede detectar a individuos de elevado riesgo en fases más tempranas y la posibilidad de iniciar un tratamiento sustitutivo con AAT en los individuos que cumplen los criterios establecidos. El registro español para agrupar los pacientes con esta enfermedad tiene los siguientes criterios de inclusión: concentraciones de AAT en suero inferiores al 35% de las concentraciones normales (menor a 50 mg/dL).

Fenotipo PiZZ u otras variantes deficientes de formas homocigotas del fenotipo SZ. La mayoría de los pacientes reciben tratamiento sustitutivo en pauta de 180 mg/kg de peso cada 21 días. Los criterios para recibir tratamiento sustitutivo fueron implementados siguiendo normativas internacionales. Son criterios para suspender el tratamiento sustitutivo la recaída del hábito tabáquico, deterioro físico o psíquico que incapacite al paciente para seguir tratamiento sustitutivo o que haya sido realizado trasplante de pulmón. La presencia o desarrollo de afectación hepática no es criterio para suspender un tratamiento sustitutivo.

Seguimiento de los pacientes del registro. Evaluación clínica y espirometría cada 6 meses (sería aconsejable estudio pletismográfico y test de transferencia de CO con la misma periodicidad o, al menos, anual) de todos los pacientes de registro, esto es, incluidos o no en pauta de tratamiento sustitutivo con prolastina. Los pacientes que siguen tratamientos deben registrar los valores de AAT predosis, y los posibles efectos adversos del mismo. Se debe realizar el seguimiento también de los pacientes con fenotipo SZ.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818-900.
- Blanco I, Fernández-Bustillo E, De Serres FJ et al. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PI*S y PI*Z): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med Clin* (Barc) 2004; 123: 761-5.
- Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest* 2000; 117: 415-9.
- Dirksen A, Dijkman J, Madsen F. A randomised clinical trial of 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 1468-72.
- Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med* 1998; 92: 367-77.
- Luisetti M, Seersholm N. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 164-9.
- Miravitlles M. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina: ¿es realmente una enfermedad infrecuente? *Med Clin* (Barc) 2004; 123: 778-9.
- Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 85: 2-5.
- Registro Español de Pacientes con déficit de AAT. (www.separ.es/air).

16.14 Neumonías agudas en la infancia

J. Brines-Solanes, R. Hernández-Marco

Los pulmones son órganos voluminosos que trasiegan permanentemente una gran cantidad de aire y por los que pasa todo el gasto cardíaco. Constituyen por tanto una gran diana donde se manifiestan con frecuencia la acción patógena de múltiples noxas, sobre todo ambientales, pero también endógenas. La defensa habitual frente a estas agresiones es la inflamación, y esta manifestación anatomopatológica, con su correlato clínico y radiológico, es lo que conocemos con el nombre de *neumonía*. Dadas la multiplicidad etiológica y la diversidad de circunstancias que determinan y condicionan el inicio y la evolución de la inflamación pulmonar, conviene, en cualquier estudio sobre neumonías del niño, precisar el ámbito de lo tratado. En este sentido, el capítulo se centrará en el estudio de las neumonías agudas infecciosas de origen comunitario del niño sano, no abordando, o haciéndolo de pasada, las del recién nacido, las crónicas, la pertúsica, las neumonías recurrentes, las complicativas de otros trastornos y las nosocomiales.

Las enfermedades respiratorias son de la mayor importancia en la asistencia pediátrica. A nivel mundial las infecciones respiratorias agudas (IRA), especialmente las neumonías, son, junto a la diarrea aguda, el sarampión, el paludismo y la malnutrición, las principales causas de mortalidad en niños menores de 5 años; la mortalidad por IRA en este grupo de edad representa el 54% de la totalidad de fallecimientos por estas causas.

La neumonía aguda es un diagnóstico pediátrico frecuente en cualquier país, cuyo impacto sobre la mortalidad y la morbilidad la sitúa entre los procesos de mayor importancia. Se calcula que, en países templados, la neumonía afecta anualmente a 15-20/1.000 lactantes, a 30-50/1.000 niños entre los 2 y 4 años de vida y a 5-10/1.000 niños entre 10 y 15 años. Representan una causa importante de la mortalidad del niño, rara vez de forma primaria, constituyendo por lo común un proceso terminal en pacientes con patología oncológica, inmunodeficiencias, conectivopatías y malnutrición de diverso origen. Pueden, al igual que las bronquitis y bronquiolitis, predisponer en la infancia y en la adultez a la enfermedad respiratoria crónica.

Las IRA constituyen en nuestro país el motivo más frecuente de consulta pediátrica por enfermedad, calculándose que hasta un 10% de ellas podrían ser neumonías. Las neumonías determinan del 4 al 9% del total de ingresos anuales de un servicio de pediatría general y alcanzan del 40 al 50% de las hospitalizaciones por problemas respiratorios. Constituyen, con otras infecciones agudas de vías bajas, la causa más frecuente de mortalidad postneonatal y la 6ª causa de muerte en los niños de 0-14 años.

En la época del lactante las características morfológicas y funcionales del pulmón, junto a las peculiaridades del sistema defensivo, conducen a que la forma más común de inflamación bronquial sea la *bronconeumonía* cuya manifestación clínica es el denominado síndrome bronconeumónico. La bronconeumonía es también la forma predominante en edades ulteriores de la vida. Una de las características más relevantes del niño en la edad preescolar (párvulo) es el desarrollo de los poros alveolares de Kohn y los conductillos broncoalveolares de Lambert, que permiten la difusión transparietal de la infección alveolar a partir de un solo foco; estas estructuras, junto al desarrollo del sistema inmunitario a nivel local y general, facilitan la focalización de las lesiones, determinando una forma anatomoclínica de inflamación típica del niño mayor y del adulto: la *neumonía lobar* o *neumonía crupal*. Durante esta época el proceso de socialización del niño rebasa los límites de la familia, incorporándose progresivamente a grupos humanos más amplios (guarderías, colegios) que facilitan la difusión de patógenos respiratorios. Esto explica que la tasa de neumonías del párvulo sea la más alta de toda la vida.

ETIOLOGÍA

Según la naturaleza del agente causal, las neumonías se clasifican en infecciosas, parasitarias y no infecciosas.

Las *neumonías infecciosas* constituyen con mucho la forma más frecuente de inflamación pulmonar. Este predominio es tan abrumador

Cuadro 16.14.1. Frecuencia relativa de las neumonías en niños

	Elevada	*Media*	*Baja*	*Excepcional, salvo circunstancias especiales*
Víricas, 75-90%	VRS (L) Parainfluenza Influenza	Adenovirus Metapneumovirus Sarampión	Rinovirus Enterovirus (*Coxsackie, ECHO*) Mononucleosis infecciosa	Citomegalovirus (RN, ID) Varicela (RN, ID) Herpes simple (RN, ID)
Bacterianas, 10-25%	Neumococo *M. pneumoniae* (E, A)	Estafilococo (RN, L, FQ)	*H. influenzae* b (L, FQ) *Cl. trachomatis* (RN, ID, L)	*K. pneumoniae* (RN, ID) *P. aeruginosa* (RN, ID, FQ) *E. coli* (RN, ID) *L. pneumophila* (ID)
Otros agentes infecciosos y parasitarios		*P. jiroveci* (RN, ID)	Parásitos, hongos	
No infecciosas		Aspiración		Tóxica, física, hipostática, inmunoalérgica

RN: recién nacido; L: lactante; E: escolar; A: adolescente; ID: inmunodeficiencias; FQ: fibrosis quística.

que no resulta extraño que el médico considere en su práctica diaria que toda neumonía es infecciosa, olvidando otras posibilidades. Las consecuencias pueden ser lamentables, como quedó comprobado hace pocos años en la neumonía del síndrome tóxico. La mayoría de neumonías comunitarias del niño son de *etiología vírica*; los virus originan del 75 al 90% de todas las neumonías infantiles. En conjunto, el agente más frecuente durante los 3 primeros años de vida es el virus respiratorio sincitial (VRS); otros virus frecuentes durante toda la infancia son los de la gripe A y B, parainfluenza, sobre todo el 3, y adenovirus; en un plano más alejado se sitúan los virus de las enfermedades exantemáticas, en particular el del sarampión. Se empieza a conocer el impacto como causa de neumonía de los recientemente identificados metapneumovirus.

Las *neumonías bacterianas*, bien como infección pura o asociadas a virus, representan casi el 10-25% restante. Entre las bacterias, las más frecuentes, en el lactante y preescolar, son el neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hi*b); en el escolar y adolescente predominan el neumococo, *Mycoplasma pneumoniae* y, algo menos, *Chlamydia pneumoniae*.

Entre las *neumonías parasitarias* destaca por su frecuencia y gravedad la ocasionada por el protozoo *Pneumocystis carinii*, que infecta a niños prematuros y pacientes inmunodeprimidos (Cuadro 16.14.1).

De las *neumonías no infecciosas* la más frecuente es la *aspirativa*, que combina un mecanismo químico y otro físico de agresión broncopulmonar. A veces se producen neumonías por sustancias químicas, sobre todo hidrocarburos. Todavía un alto porcentaje de casos queda sin diagnóstico etiológico y, a pesar de ello, la mayoría de los niños evolucionan favorablemente con pautas asistenciales muy diversas.

PATOGENIA

El mecanismo de producción de las neumonías implica la interacción entre el agente agresor y el huésped con la consiguiente respuesta inflamatoria pulmonar. El agente causal puede alcanzar el parénquima por diversas vías. Por su frecuencia la *vía aérea* es la más importante: los microorganismos llegan a los espacios aéreos terminales bien por la inhalación de pequeñas partículas contaminadas suspendidas en el aire o bien por la aspiración de moco infectado procedente de tramos superiores, frente a los que actúan una serie de conocidos mecanismos defensivos, unos de tipo mecánico ubicados en la vía aérea, otros de naturaleza inmune local o general, que dificultan su asentamiento. La *vía sanguínea* es de menor importancia, interviniendo en caso de sepsis o de viremias, en cuyo caso los mecanismos de defensa implicados son, fundamentalmente, los de la inmunidad general celular y humoral, específicos e inespecíficos, entre los que se cuentan los macrófagos del intersticio perialveolar. La *vía directa* de lesión pulmonar, como acontece en diversos tipos de heridas, así como la inflamación parenquimatosa *por contigüidad* (mediastinitis, esofagitis), es excepcional.

Diversas *circunstancias patológicas* pueden alterar los mecanismos de defensa respiratoria y facilitar la presentación de neumonías. Sobresalen por su frecuencia las derivadas de la insuficiente depuración, calentamiento y humidificación del aire inspirado: en los niños con obstrucción nasal, transitoria o permanente, la respiración bucal determina que el aire frío, seco e impuro alcance el árbol traqueobronquial actuando como agente irritante. Como consecuencia aumenta la secreción de moco, que tenderá a condensarse y estancarse, favoreciendo la contaminación por gérmenes y la infección de tramos respiratorios distales. Estas circunstancias pueden observarse de forma transitoria en el catarro común y rinitis alérgica y, de forma prolongada, en la atresia de coanas, hipertrofia de adenoides, pólipos nasales, traqueotomía e intubación traqueal mantenida. En otros casos la inhalación de gases irritantes incrementa la secreción de moco por las vías aéreas, lesiona la mucosa respiratoria y favorece el estancamiento y colonización ulterior. El humo del tabaco constituye, hoy en día, el factor irritante más común, siendo menor la repercusión de algunos tóxicos de la polución atmosférica como el óxido nitroso, el amoníaco, el monóxido de carbono o el anhídrido sulfuroso. La inhalación de estos gases provoca hiperreactividad bronquial, aumento de secreciones y sobreinfección. Asimismo, el oxígeno, inhalado a concentraciones superiores al 70%, produce enlentecimiento e incluso parálisis de los cilios con acúmulo de secreciones; por el contrario, la inhalación de oxígeno a insuficientes concentraciones facilita la producción de neumonías al reducir la capacidad de fagocitosis de los macrófagos, lo que explica, en parte, que éstas se localicen en los segmentos peor ventilados. Los glucocorticoides y otros inmunosupresores reducen, como es sabido, las defensas frente a la infección; el alcohol deprime la actividad de los macrófagos y la codeína disminuye la función ciliar, contraindicándose, por ello, en menores de 2 años. Finalmente, una serie de enfermedades reducen la defensa local o general frente a la infección, favoreciendo el desarrollo de neumonías; entre ellas se incluyen las inmunodeficiencias, la infección vírica previa de vías aéreas, el asma bronquial, el síndrome de aspiración, las bronquiectasias, la fibrosis quística y la discinesia ciliar.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las neumonías originan cambios morfológicos a nivel de los alvéolos, del intersticio y de las vías aéreas inferiores; la participación de cada una de las estructuras en intensidad, tipo y extensión, varía según las características de la interacción agente causal-huésped, así como de otros factores asociados, tales como la fase evolutiva o el tratamiento previo. En cualquier caso, la lesión es siempre de naturaleza inflamatoria. Según la extensión de las lesiones, se han clasificado las inflamaciones pulmonares en: neumonía lobar, bronconeumonía o neumonía lobulillar y neumonía intersticial.

Neumonía lobar. La inflamación afecta a todo un lóbulo (neumonía lobar), a un segmento (neumonía segmentaria) o a parte de un segmento (neumonía subsegmentaria), de forma más o menos homogénea, sin que exista parénquima sano intercalado. La participación de todo un lóbulo puede ser el resultado de la difusión por contigüidad, facilitada por los poros alveolares de Kohn y los conductos bronquioalveolares de Lambert: es la neumonía lobar primaria, típica de la infección neumocócica del niño mayor y del adulto, pero rara en el lactante. Otras veces el lóbulo se afecta por la confluencia de inflamaciones lobulillares múltiples propagadas por vía bronquial: es la neumonía lobar secundaria, cuyo para-

digma lo ofrece la neumonía lobar estafilocócica que, por su desarrollo, es realmente una bronconeumonía. En la neumonía lobar genuina los gérmenes alcanzan el pulmón predominantemente por vía aérea. La lesión inicial tiene lugar en los alvéolos, que presentan un exudado inflamatorio fluido, rico en gérmenes. Después pasa a los espacios contiguos de forma directa a través de los tabiques alveolares o indirectamente tras la invasión de las vías aéreas terminales y progresión centrífuga. En este tipo de neumonía las lesiones bronquiales y bronquiolares son menos intensas y circunscritas al área inflamada. La preferencia de la inflamación por ciertos segmentos o lóbulos, como el segmento posterior del lóbulo superior derecho, ha sido atribuida a las características anatómicas bronquiales, estructura pulmonar y postura del niño. La neumonía no tratada evoluciona en las siguientes fases: 1) congestión o ingurgitación; 2) hepatización roja; 3) hepatización amarilla; 4) resolución. Estas etapas pueden observarse a medida que progresa el proceso inflamatorio, si bien la antibioterapia ha modificado profundamente esta evolución.

Bronconeumonía. Es la forma de inflamación pulmonar más frecuente del lactante. Como en parte fue expuesto en el capítulo anterior, viene definida por la presencia simultánea de lesiones bronquiales y parenquimatosas, siendo más representativa su distribución que la especificidad de las alteraciones. La lesión parenquimatosa está configurada por la congestión inflamatoria, la atelectasia y la infiltración gris bronquial, que constituyen los tres estadios clásicos y sucesivos de la enfermedad, más los cambios secundarios a la lesión bronquial (atrapamiento aéreo, atelectasia). En conjunto, hay una morfología muy abigarrada según el momento evolutivo, la intensidad de la inflamación y la zona afectada, mostrando cambios morfológicos concomitantes por el edema, la infiltración y la eventual necrosis. A veces las lesiones parenquimatosas pueden escasear a favor de las bronquiales.

Neumonía intersticial. En su forma pura esta inflamación es excepcional en Pediatría. En la inmensa mayoría es de etiología viral o por *M. pneumoniae*, pero ciertos pacientes con infección por *Bordetella pertussis* y estreptococo hemolítico, sobre todo en el RN, pueden mostrar un cuadro radiológico de predominio intersticial. A menudo el proceso se localiza en el intersticio perivascular que, a nivel del hilio, envuelve los bronquios y grandes vasos y ocasiona imágenes radiográficas hiliofugales. Otras veces la inflamación queda confinada en los tabiques interalveolares (intersticio perialveolar), con engrosamiento septal. Suele ser común un infiltrado intraalveolar moderado en las zonas más afectadas. Ocasionalmente existen depósitos de fibrina sobre las paredes alveolares y conductos, simulando membranas hialinas. Las células del epitelio alveolar pueden tomar aspecto cuboide, como manifestación inicial de la transformación en células gigantes.

FISIOPATOLOGÍA

En la mayoría de los niños con neumonía los trastornos funcionales derivan de la coexistencia de un proceso infeccioso con una disfunción respiratoria. Las consecuencias usuales de la infección se traducen por un conjunto semiológico, donde destacan por su frecuencia: fiebre, anorexia, mal estado general, cambio de carácter con irritabilidad, malhumor o agitación y taquicardia, convulsiones reaccionales, delirio y trastorno de la conciencia. También pueden existir náuseas y vómitos (especialmente en neumonías bacterianas), sed y diuresis escasa con orinas concentradas, motivadas ocasionalmente por la secreción inapropiada de hormona antidiurética. Suele haber un incremento del metabolismo basal y a veces cetosis, que junto a la hipoxemia, condiciona una acidosis metabólica. Existen las alteraciones analíticas correspondientes (véase más adelante).

La *disfunción respiratoria* varía con el tipo de inflamación pulmonar. Este trastorno funcional es el principal responsable de las muertes por neumonía. En la *neumonía lobar* se observa insaturación de oxígeno y reducción de su presión en sangre arterial, mayor cuando la inflamación afecta a la mitad o más de un pulmón. La consecuencia clínica más patente de la hipoxemia es la cianosis acompañada ocasionalmente de delirio, haciéndose manifiesta con tasas de saturación de O_2 del 70% o menores (PaO_2, 40 mmHg). La hipoxemia intensa provoca hiperventilación alveolar, por lo que la $PaCO_2$ puede estar reducida pero, en general, es normal o poco disminuida.

La hipoxia tisular determina una defectuosa utilización de la glucosa como fuente energética, limitando su metabolismo aeróbico, con lactacidemia elevada y acidosis metabólica. Si la hipoxia tisular es notable, con saturaciones arteriales de O_2 inferiores al 40% (equivalentes a una PaO_2 de unos 30 mmHg), sobreviene disfunción y daño celular. Uno de los órganos peor dotados para resistir la hipoxia es el cerebro, dado su peculiar metabolismo y las escasas reservas hidrocarbonadas. Por ello, en la hipoxia aparece disminución del control neuromuscular, trastornos de la conciencia y del comportamiento y posible necrosis neuronal, de temibles consecuencias. A nivel cardiovascular la hipoxia leve causa taquicardia, aumento del gasto cardíaco, del flujo coronario y de la presión sanguínea, debido todo ello a la liberación de catecolaminas; en la hipoxia grave hay depresión de la contracción miocárdica e incluso arritmia ventricular con aumento de SGOT. La hipoxia hepática reduce la capacidad funcional del hígado, que favorece el mantenimiento de la acidosis metabólica, llegando en formas intensas a lesionar los hepatocitos centrolobulillares; analíticamente puede observarse aumento de la concentración de las enzimas hepáticas SGPT y LDH, así como del amonio. El pulmón también se afecta por la hipoxia que trastorna la permeabilidad capilar, promoviendo la formación de trasudado y edema intersticial; la presión de la arteria pulmonar puede aumentar, disminuyendo la capacidad fagocitaria de los macrófagos alveolares. En hipoxemias moderadas aumenta el flujo plasmático renal, pero la capacidad de depleción de agua y la excreción fraccional de sodio quedan reducidas.

En las *neumonías segmentaria y lobar* del niño mayor disminuyen la capacidad vital (la limitación puede ser mayor en caso de dolor pleural o derrame) y la compliancia pulmonar. En la *neumonía intersticial* el trastorno fisiopatológico más notable incide sobre la capacidad de difusión que está disminuida incluso meses después de curarse el proceso, originando hipoxemia y, secundariamente, hipocapnia, por estímulo de la primera sobre el centro respiratorio.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de las neumonías del niño varían según la edad, el agente etiológico, la expresión anatomopatológica, la repercusión funcional, el momento evolutivo y la existencia o ausencia de tratamiento previo, aunque existen una serie de características semiológicas que son comunes a la mayoría de las inflamaciones pulmonares. Algunas de estas manifestaciones pueden faltar, al menos en los momentos iniciales o finales del proceso; en algunas circunstancias destacarán otros elementos semiológicos.

En las neumonías segmentaria y lobar de origen neumocócico, el *comienzo* en un niño sin enfermedad previa puede ser brusco e incluso "solemne": de forma súbita se manifiestan escalofríos, hiperpirexia, cefaleas y a veces vómitos y convulsiones; el estado general se afecta gravemente en pocas horas y puede aparecer delirio; en estos momentos los signos respiratorios suelen ser poco aparentes. En otras ocasiones se produce agravación progresiva de una previa infección descendente de vías respiratorias: al cabo de unos 2-4 días aumenta la fiebre, la astenia, el malestar y la anorexia, a la vez que aparece la disnea, se incrementa la semiología de vías aéreas y hace su aparición la propia del parénquima pulmonar (broncofonía, soplo neumónico, etc.). En la neumonía intersticial predomina la sintomatología general de tipo gripal, acompañada a veces del exantema de la virosis correspondiente.

En el período de estado, establecido el cuadro clínico, las manifestaciones respiratorias se hacen más llamativas, destacando: 1) *Tos:* al principio irritativa pero que conforme avanza el proceso se reblandece. 2) *Disnea:* generalmente inspiratoria y acompañada con frecuencia de tiraje; no pocas veces mixta, sobre todo en las bronconeumonías. 3) *Polipnea:* el aumento de la frecuencia respiratoria va a menudo acompañado de disminución de la profundidad de la respiración (taquipnea) por la reducida distensibilidad; si la inflamación es extensa puede haber *hiperpnea* (aumento de la frecuencia y amplitud respiratorias) con empleo de los músculos respiratorios auxiliares. Tos y polipnea pueden ser los úni-

cos signos respiratorios de la neumonía intersticial. 4) *Alteración del ciclo respiratorio normal:* con una pausa al final de la inspiración por cierre momentáneo de la glotis en un intento de retener el aire y aumentar el intercambio gaseoso alveolar. 5) *Quejido espiratorio:* por apertura brusca de la glotis ocasionando un sonido característico como si el niño "escupiera el aire". 6) *Cianosis:* secundaria a la hipoxemia, con o sin alteración de la conciencia, agitación o/y comportamiento anómalo. 7) *Sintomatología refleja:* eventualmente puede simular un síndrome meníngeo (sobre todo en neumonías paravertebrales) o un abdomen agudo (por dolor abdominal referido) en el curso de neumonías basales o en las que se asocia gran hipoxemia.

La *inspección* permitirá comprobar algunos signos: en la neumonía lobar extensa puede ser patente una inmovilidad relativa del hemitórax afecto. Durante el primero y segundo días de enfermedad es común encontrar como único hallazgo de *auscultación* una respiración ruda con intensificación acústica de ambas fases respiratorias; si existe afección de vías, es posible auscultar estertores húmedos y algunos roncus o sibilancias. Pasados uno o dos días, en caso de consolidación lobar, aparecerá broncofonía, soplo neumónico y crepitantes localizados. En la neumonía intersticial pura son escasas las manifestaciones auscultatorias. El interés de la *percusión* suele limitarse a detectar matidez de una consolidación extensa o un derrame pleural voluminoso, pero habitualmente es normal al inicio del proceso. La afectación pleural en la forma de pleuritis seca, derrame o neumotórax, añade su peculiar semiología, descrita en otro capítulo (véase cap. 16.20). Toda esta clínica resulta más característica cuanto mayor es la edad del niño. Para más datos clínicos, conviene revisar más adelante lo expuesto a propósito de la *neumonía neumocócica.*

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Los más importantes son la radiología, la investigación etiológica y la valoración de los gases sanguíneos y del equilibrio ácido-básico.

Radiología

El estudio radiológico del tórax continúa siendo el procedimiento complementario que, aisladamente, ofrece más elementos diagnósticos si bien, por las características anatomopatológicas descritas, son múltiples las imágenes posibles y no siempre mostrarán un patrón radiográfico puro aunque, unido a su evolución, puede ser suficiente para sugerir la etiología. La ocupación de los espacios aéreos terminales ocasiona la consolidación del parénquima, con una distribución subsegmentaria, segmentaria o lobar, pero nunca habrá reducción del volumen del parénquima afecto, como acontece en la atelectasia. Por consiguiente, no se observará desplazamiento de cisuras, diafragma y mediastino, como tampoco retracción costal ni hiperaireación compensadora del resto del parénquima. Por el contrario, si la inflamación es muy intensa, puede aumentar por edema el volumen del parénquima afecto, causando un abombamiento de cisuras como ocurre a veces en la neumonía por *K. pneumoniae*. La coexistencia de espacios terminales ocupados y vías aéreas libres podrá determinar la aparición de broncograma aéreo, menos frecuente cuanto más pequeño es el niño, posiblemente por el menor diámetro de los bronquios. La imagen única localizada en un segmento o lóbulo es propia de las *neumonías bacterianas* especialmente la neumocócica del niño mayor. Una forma característica del niño pequeño es la denominada *neumonía redonda u oval*, que puede ser confundida con una masa mediastínica o un proceso neoplásico. Frecuentemente se trata de la fase inicial de la neumonía neumocócica, aclarándose el diagnóstico por la clínica y la respuesta terapéutica (Figs. 16.14.1 a 16.14.6).

La bronconeumonía ofrece unas imágenes radiológicas abigarradas derivadas de la afectación concomitante de las vías y del parénquima. La inflamación de las vías aéreas no ocasiona imágenes radiológicas directas pero dependiendo del grado de obstrucción pueden observarse sombras parcheadas por atelectasia o/e hiperclaridades por atrapamiento aéreo. Suelen existir infiltrados perihiliares o difusos, así como opacidades e infiltrados producidas por múltiples focos parenquimatosos de consolidación.

En la forma más frecuente de *neumonía intersticial* la imagen radiográfica es un infiltrado hiliar bilateral con hilios mal definidos y prominentes o con extensión hiliofugal (imagen "en alas de mariposa"). La inflamación pura del intersticio perialveolar es excepcional, pero puede predominar en algunas neumonías víricas o por *M. pneumoniae*, mostrando una reticulación fina o mediana difusa, segmentaria o lobar, con aspecto de vidrio deslustrado y, menos frecuentemente, un patrón miliar; si las lesiones alcanzan los alvéolos, aparecen imágenes algodonosas o nodulares de variada extensión. Las *complicaciones* añaden nuevos signos radiológicos, como la necrosis del parénquima con formación de cavidades aéreas (neumatoceles) o la afectación pleural con las imágenes propias de pleuritis seca, derrame localizado, derrame pleural libre o pioneumotórax.

Identificación del agente patógeno

La identificación de virus, bacterias, hongos y protozoos se realiza a partir de muestras respiratorias o extrarrespiratorias que investigan el agente causal, sus componentes específicos o la respuesta de los anticuerpos a la infección. Se trata en detalle en el apartado de Diagnóstico. Véase también el capítulo 5.2 y los capítulos correspondientes a cada microorganismo

Gasometría

El análisis de gases en sangre arterial permite estudiar las consecuencias del trastorno respiratorio sobre el recambio gaseoso y tomar las medidas asistenciales pertinentes: la PaO_2, la $PaCO_2$ y el pH indicarán, respectivamente, el grado de hipoxemia, hiper o hipocapnia y eventual acidemia. La valoración continua de estas variables puede efectuarse por vía transcutánea, especialmente la TcO_2 (pulsioximetría) y la $TcCO_2$ (capnografía), que posibilitan la monitorización continua de la saturación de O_2 y CO_2 e incluso su registro mediante polígrafo u ordenador.

Otros exámenes complementarios. Tienen interés ocasional como orientación etiológica. La mayoría de las neumonías del niño presentan leucocitosis notable (> 15.000/mm³) y desviación a la izquierda, que suele ser más acentuada en las bacterianas; la leucopenia suele ser rara, incluso en las neumonías bacterianas y, si se presenta, puede ser de mal pronóstico. En las neumonías bacterianas están aumentadas la proteína C reactiva (> 30 mg/100 mL) y la velocidad de sedimentación globular.

DIAGNÓSTICO

Sólo parcialmente se ha conseguido alcanzar un consenso sobre el mejor proceder respecto al diagnóstico y tratamiento de las infecciones agudas de vías bajas; y ello puede ser debido a que existen varios enfoques correctos. Por ello conviene analizar los factores y circunstancias más relevantes sobre los que asientan los juicios clínicos que orientan la asistencia a un niño con probable neumonía. Ante la sospecha de una inflamación pulmonar el diagnóstico debe perseguir cuanto menos la confirmación de la misma, su probable etiología y la gravedad del proceso, esto último, en gran manera determinado por el trastorno respiratorio, la intensidad de la infección y la velocidad de progresión.

Confirmación de la inflamación pulmonar

Las manifestaciones clínicas iniciales varían mucho según edad del niño, etiología y tratamiento previos pero, en cualquier caso, al poco tiempo de iniciarse el proceso, suele hacerse patente la asociación de signos de naturaleza infecciosa y otros respiratorios; ocasionalmente, sobre todo en neumonías bacterianas de las bases o regiones paravertebrales, puede manifestarse semiología referida en forma de dolor abdominal y síndrome meníngeo, respectivamente.

La sospecha de neumonía se suscita habitualmente en todo niño con fiebre, tos y taquipnea; la concomitancia de disnea (aleteo nasal, retracción intercostal), quejido espiratorio y, especialmente, la auscultación de crepitantes o/y soplo neumónico, refuerza la posibilidad de este diagnóstico; con esta semiología los pediatras experimentados pueden inferir hasta un 80% de los diagnósticos. Cuanto menor es el niño, mayor es la dificultad diagnóstica dado que los signos aparentes pueden ser los propios de vías superiores, en detrimento de los de las vías inferiores y parénquima.

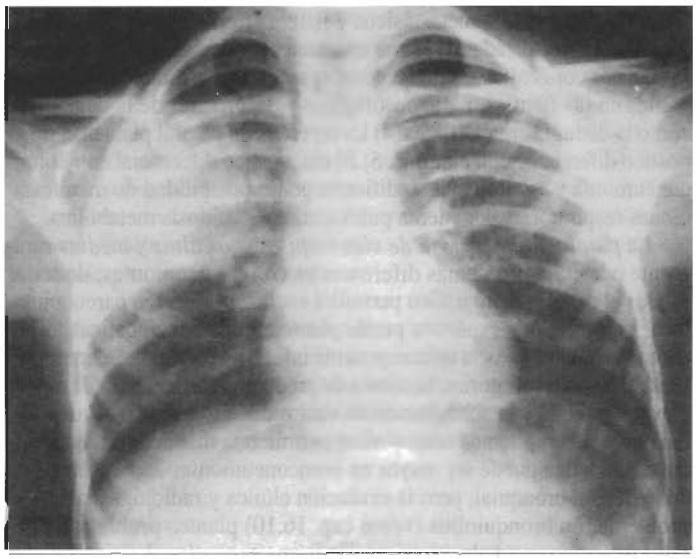


Figura 16.14.1. Neumonía del lóbulo superior derecho.

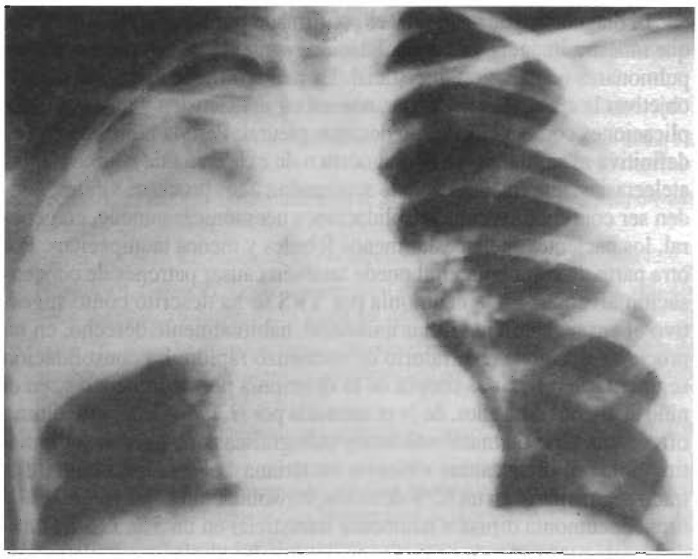


Figura 16.14.2. "Bloque" neumónico de vértice derecho.

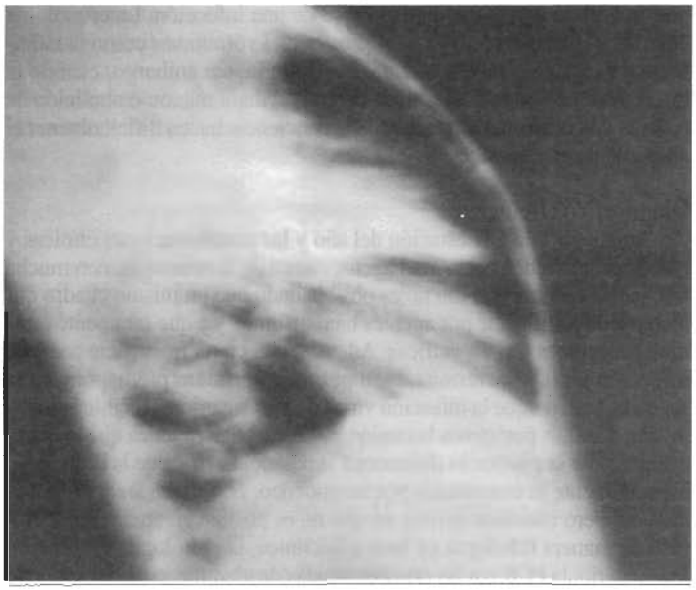


Figura 16.14.3. El caso anterior en proyección lateral.

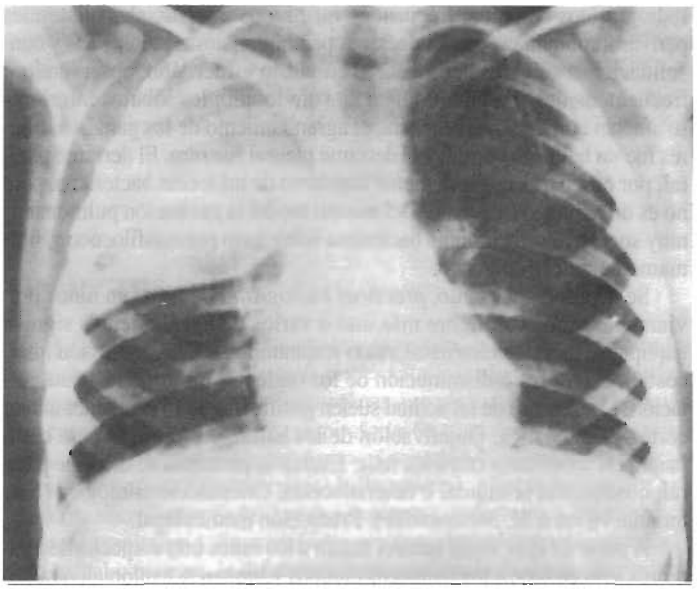


Figura 16.14.4. Triángulo neumónico especialmente intenso, con participación de pleura interlobar.

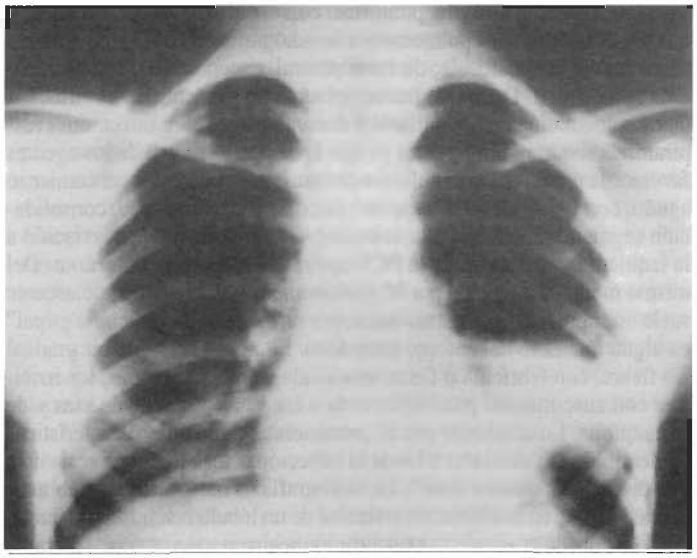


Figura 16.14.5. Neumonía basal izquierda.

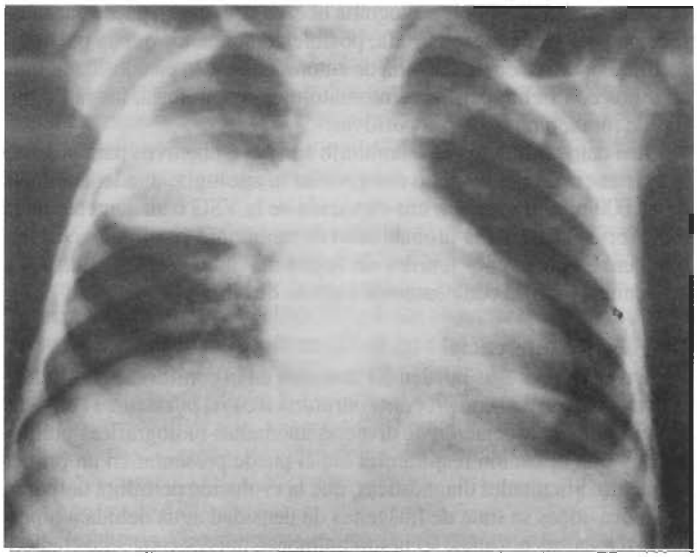


Figura 16.14.6. Neumonía en segmento anterior, lóbulo superior.

El diagnóstico de neumonía es confirmado por la radiografía de tórax que muestra imágenes de consolidación segmentaria o lobar, infiltrados pulmonares o alteración intersticial. La radiografía de tórax, además de objetivar la afectación pulmonar, nos indica su extensión y posibles complicaciones como atelectasia o derrame pleural. Pero la radiología no es definitiva ni siquiera para el diagnóstico de existencia de neumonía: las atelectasias, que frecuentemente acompañan a los procesos virales, pueden ser confundidos con consolidaciones neumónicas aunque, en general, los pacientes suelen estar menos febriles y menos taquipneicos. Por otra parte, la neumonía viral puede también causar patrones de condensación alveolar. En la neumonía por VRS se ha descrito como sugestivo el ensanchamiento hiliar unilateral, habitualmente derecho, en un proceso infeccioso respiratorio de comienzo rápido. La consolidación segmentaria o lobar es propia de la neumonía por neumococo y, en el niño de menos de 3 años, de la ocasionada por *H. influenzae*; este último ofrece una serie de manifestaciones radiográficas que pueden ser indistinguibles de otras causas víricas o bacterianas, observándose un infiltrado segmentario en un 62% de casos, consolidación lobar en un 28% y bronconeumonía difusa o neumonía intersticial en un 5%. Los infiltrados bilaterales son más comunes en neumonías virales y por clamidias, aunque pueden verse en neumonías bacterianas, sobre todo en niños pequeños y en las ocasionadas por *M. pneumoniae*. En esta última, en preescolares, escolares y adolescentes, se han observado tres patrones radiográficos con igual frecuencia: infiltrados intersticiales bilaterales perivasobronquiales, consolidaciones parenquimatosas parcheadas y consolidaciones acinares homogéneas en vidrio esmerilado, observándose frecuentemente el predominio en un solo lóbulo; los lóbulos inferiores se afectan con mayor frecuencia, el agrandamiento de los ganglios hiliares fue un hallazgo común y el derrame pleural fue raro. El derrame pleural, por otra parte, es fuertemente sugestivo de infección bacteriana, pero no es un hallazgo frecuente. Del mismo modo, la cavitación pulmonar es muy sugestiva de neumonía bacteriana sobre todo por estafilococo y, últimamente, por neumococo.

Se aconseja, por tanto, *practicar radiografía de tórax* en niños previamente sanos con fiebre más uno o varios de los siguientes signos: taquipnea, disnea (aleteo nasal, ruido respiratorio audible, retracción intercostal), estertores o disminución de los ruidos respiratorios a la auscultación. Las razones de tal actitud suelen justificarse en lo siguiente: mayor certeza diagnóstica. Objetivación de los hallazgos iniciales para comparar si la terapéutica empírica falla. Excluir la presencia de derrame pleural, obstrucción bronquial o neumatoceles. Orientación etiológica (bacteriana, vírica o *M. pneumoniae*). Protección medicolegal.

A pesar de ello, otros autores tratan a los niños con sospecha de neumonía sólo en base a los hallazgos clínicos y limitan la exploración radiográfica a menores de 6 meses, posibilidad de neumonía bacteriana o/y de derrame pleural, niños graves, escolares y adolescentes y a los que no mejoran tras 1 ó 2 días de antibioterapia empírica. Evitan esta exposición en los niños pequeños, cuya etiología suele ser viral, y cuyo tratamiento no suele ser dirigido por la radiografía que, en tales casos, puede dar satisfacción pero es de escasa ayuda, posiblemente menos que la pulsioximetría. Por otro lado, la mayoría de autores coinciden en considerar que, en niños con fiebre pero sin sintomatología respiratoria, las radiografías de tórax, raramente son positivas.

Los datos rutinarios de laboratorio son poco objetivos para precisar la existencia de neumonía o discriminar la etiología: una leucocitosis de 15.000/mm^3 o superior, una elevación de la VSG o un aumento de la PCR sérica aumenta la probabilidad de neumonía en un niño con fiebre; pero muchos niños febriles sin neumonía ofrecen estos hallazgos y otros niños febriles con neumonía carecen de ellos.

Diagnóstico diferencial

Diversos procesos pueden ser tomados en la consideración diferencial: en la distinción con *procesos intratorácicos no infecciosos* conviene recordar que la asociación de diversas anomalías radiográficas pulmonares y una infección respiratoria banal puede presentar en un primer momento dificultades diagnósticas, que la evolución permitirá despejar: 1) en ocasiones se trata de imágenes de densidad agua debida a hipertrofia tímica, adenopatías, secuestro pulmonar, quistes congénitos radioopacos (a veces infectados), teratomas, quistes hidatídicos, tumores malignos bien primitivos o metastásicos y fístula arteriovenosa. 2) Las imágenes aéreas localizadas de los neumatoceles pueden ser confundidas con los quistes congénitos. 3) Imágenes abigarradas de aspiración son observables en las fístulas traqueoesofágicas y desórdenes de la deglución, como la disfagia cricofaríngea. 4) La repercusión pleural plantea el diagnóstico diferencial con pleuritis. 5) El diagnóstico diferencial entre bronconeumonía y cardiopatías se dificulta por la posibilidad de manifestaciones respiratorias por edema pulmonar o por acidosis metabólica.

La *patología infecciosa de vías respiratorias altas y medias* raramente ocasiona problemas diferenciales con las neumonías; de todos modos el estudio radiográfico permitirá excluir la afección parenquimatosa. La bronquitis espástica puede plantear dudas diagnósticas, especialmente cuando asocia un componente infeccioso: los antecedentes previos de crisis respiratorias, la disnea de predominio espiratorio, la menor elevación febril y la auscultación de ruidos de vías aéreas (roncus, sibilancias y subcrepitantes ocasionales) permiten la distinción. La dificultad diagnóstica puede ser mayor en bronconeumonías acompañadas de constricción bronquial, pero la evolución clínica y radiológica aclara el problema. La bronquiolitis (véase cap. 16.10) plantea problemas diferenciales, pero en edades menores. De forma excepcional, existen dudas con algunas *infecciones extrarrespiratorias* cuando cursan con polipnea, generalmente ocasionada por el aumento del metabolismo por la fiebre con o sin acidosis metabólica o por aspiración de contenido gástrico por un vómito prodrómico en el curso de una infección. La cronología del trastorno respiratorio y su relación con el vómito, así como la radiología y evolución, suelen orientar la etiología; sin embargo, cuando la infección es del sistema nervioso central, la disminución o abolición de reflejos y la ocasional alteración de la conciencia hacen difícil obtener el antecedente anamnésico.

Diagnóstico etiológico

Aunque la edad, la estación del año y las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden orientar el agente causal de la neumonía, con mucha frecuencia esta orientación no es posible dado que un mismo cuadro clínico puede justificarse por agentes bien distintos y a que raramente estas manifestaciones son específicas. Además, con cierta frecuencia coexiste infección viral y bacteriana, bien porque la primera predisponga a la segunda, bien porque la infección vírica de vías superiores facilite la transmisión distal de patógenos bacterianos. La cuestión práctica que más frecuentemente se plantea es diferenciar la neumonía vírica de la bacteriana, especialmente la ocasionada por neumococo, *H. influenzae* y *M. pneumoniae*; pero conviene insistir en que no es posible efectuar esta distinción de manera fidedigna en base a la clínica, la radiología, el recuento leucocitario, la PCR o a las pruebas rápidas de identificación del antígeno bacteriano. Una orientación al respecto se describe en el Cuadro 16.14.2.

La *etiología viral* se presume ante un niño, previamente sano, con un ambiente epidémico familiar o escolar, manifestaciones de infección descendente de vías altas y fiebre escasa, que en unos pocos días empeora de sus signos infecciosos y respiratorios, con eventual estridor y disnea, y que presenta infiltrados pulmonares a la radiografía con o sin atrapamiento aéreo (nunca neumatocele; derrame pleural, excepcional), con escasa o nula leucocitosis. Dado que frecuentemente no se identifica el virus, los datos epidemiológicos, familiares y comunitarios, sobre infecciones respiratorias son muy importantes ya que la dispersión aérea de los agentes favorece la presentación simultánea de casos. Por el contrario, el comienzo agudo, con fiebre elevada, aspecto tóxico, soplo neumónico, consolidación segmentaria o lobar, leucocitosis (> 15.000/mm^3) con desviación a la izquierda y elevación de la PCR apoyan la *etiología bacteriana*. Del mismo modo, la infección por *M. pneumoniae* en el escolar y adolescente suele estar precedida, semanas antes, por otros casos de afección "gripal" en algún miembro del entorno inmediato. El comienzo suele ser gradual sin fiebre, con febrícula o fiebre moderada, cefalea, mialgias, tos irritativa con auscultación patológica nula o escasa, y variable de vías y de parénquima. La neumonía por *M. pneumoniae* tiene unas características epidemiológicas similares a las de la infección gripal, pero una secuencia que discurre "a cámara lenta". La radiografía es inespecífica y habitualmente consiste en la afectación unilateral de un lóbulo con infiltrado intersticial que puede progresar a consolidación segmentaria y, a veces, derrame pleural; frecuentemente las crioaglutininas son positivas.

Cuadro 16.14.2. Caracteres diferenciales de las neumonías bacterianas, víricas y por *Mycoplasma*

	Bacterias	***Virus***	***Mycoplasma***
Anamnesis			
Edad	Cualquiera, especialmente lactantes (Cuadro 16.14.1)	Cualquiera, de preferencia lactantes y párvulos	Escolares, adolescentes
Temperatura	La mayoría ≥ 39 °C	La mayoría < 39 °C	Generalmente < 39 °C
Comienzo	Agudo, puede seguir a infección respiratoria alta	Infección respiratoria alta que empeora progresivamente	Tos que empeora progresivamente
Otros enfermos en el domicilio	Excepcionalmente	Frecuentes, simultáneamente	Frecuentes, semanas antes
Síntomas y signos asociados	Raros: meningitis, otitis, artritis Frecuentes: meningismo, herpes	Frecuente: mialgia, exantema, conjuntivitis, faringitis, aftas bucales, diarrea, cistitis	Frecuentes: cefalea, dolor faríngeo, mialgias, exantema ocasional, conjuntivitis, otitis media, miringitis bullosa hemorrágica, enantema; vómitos, diarrea
Tos	Productiva	No productiva	Coqueluchoide, paroxística, productiva a veces
Dolor en punta de costado	Frecuente (a menudo dolor abdominal)	Raro	Raro
Exploración clínica			
Auscultación	Estertores localizados. Matidez ocasional a la percusión. Disminución del murmullo. Soplo neumónico. Broncofonía	Estertores difusos, bilaterales, sin localización anatómica. Jadeo en el lactante pequeño	Muchas veces estertores unilaterales, pero con frecuencia en más de un lóbulo
Afectación general	Intensa	Variable	Leve
Hallazgos radiográficos			
Inicial	Infiltrado alveolar parcheado u opacificación lobar o segmentaria	Hiperaireación. Infiltrado intersticial difuso o perihiliar	Infiltrado parcheado alvéolo-intersticial en un lóbulo aislado, en contiguos o bilateral
Progresión	Frecuente, rápida	Rara	A veces, puede ser migratoria
Derrame pleural	Puede haber; rápidamente progresivo	Excepcional: escaso, no progresivo	Raro: pequeño, no progresivo
Laboratorio			
Recuento y fórmula leucocitaria	La mayoría > 15.000. Predominio de granulocitos	La mayoría < 15.000. Predominio de linfocitos	La mayoría recuento normal. En ocasiones neutrofilia
Proteína C reactiva elevada	Casi siempre	Rara	Rara
VSG ≥ 30 mm/1ª hora	Casi siempre	A veces	Casi siempre

La identificación precisa del agente etiológico se realiza excepcionalmente en medio comunitario. En el hospitalario, esta identificación resulta también difícil incluso cuando se emplean las técnicas más avanzadas, dado que la infección acontece en el pulmón, órgano poco accesible para la obtención rutinaria de muestras. En las mejores condiciones, la tasa de identificación etiológica no va mucho más allá del 40%, reduciéndose a menos del 10% en los inicios de los procesos bacterianos, justo cuando más interesa terapéuticamente.

Identificación de las bacterias. Para ello se recurren a diversas muestras y procedimientos: a) *secreciones nasofaríngeas*. Las muestras de secreciones nasofaríngeas o bucales no son de confianza y suelen confundir más que aclarar; los hallazgos microbiológicos correlacionan poco con los patógenos del parénquima pulmonar, muchos de los cuales forman parte de la microflora normal del tracto respiratorio superior. Hay que contar, además, con que el uso de los antibióticos de amplio espectro seleccionará las cepas resistentes, que aparecerán en el cultivo sean o no las responsables de la neumonía. b) *Esputo*. Por las mismas razones, el estudio microbiológico del esputo raramente se solicita; sólo es fiable si se siguen criterios muy estrictos de obtención y tratamiento de la muestra. c) *Secreciones traqueobronquiales*. La tinción directa y el cultivo del aspirado traqueal o bronquial obtenido con catéter, punción transtraqueal o broncoscopia, o el lavado bronquial, sólo se justifican, en medio hospitalario, en algunos casos graves que no responden al tratamiento, habitualmente niños inmunodeprimidos. d) *Líquido del lavado broncoalveolar (LBA)*. Puede efectuarse mediante broncoscopio rígido pero, si el diámetro de la vía lo permite, el uso de la fibrobroncoscopia mejora los resultados al facilitar la visualización de la vía aérea y, con ello, la práctica selectiva de LBAs segmentarios o lobares. El LBA puede efectuarse sin broncoscopio mediante técnica de Alpert, O'Sullivan y Panitch, mediante técnica de Koumbourlis y Kurland o mediante catéteres de Metras. El estudio citológico y microbiológico del LBA se emplea, ocasionalmente, en medio hospitalario para el diagnóstico etiológico de neumonía no especificada con mala evolución a pesar de la terapéutica empírica. Tal posibilidad incluye la neumonía nosocomial no controlada (generalmente, niños inmunodeprimidos –SIDA, trasplantados, oncológicos, etc.–, ventilados, postoperatorios complicados, etc.) y, menos frecuentemente, neumonías de origen comunitario de evolución tórpida. Su mayor ventaja es la posibilidad de obtener especímenes a nivel del alvéolo, lo que resulta de interés en infecciones con un componente bronquial mínimo como en las neumonías por *P. carinii*, por hongos o por gérmenes oportunistas. e) *Cepillado bronquial*. Empleando un catéter doble, telescópico, distalmente sellado, con cepillo protegido, se alcanza mínima contaminación y, si se aplican técnicas de cultivo cuantitativo mediante diluciones seriadas de las secreciones obtenidas, se puede excluir la contaminación. Al igual que las dos anteriores, es una técnica hospitalaria cuya indicación principal la constituyen las neumonías graves que no responden al tratamiento. f) *Hemocultivo*. En general el hemocultivo no es necesario para tratar a un niño con sospecha de neumonía bacteriana pero, en casos graves y en aquellos que se hospitalizan por mala evolución, se aconseja su práctica por su facilidad y bajo coste. Constituye el procedimiento habitual hospitalario de investigación bacteriana de las neumonías, aunque sus resultados subestiman la frecuencia de la infección bacteriana; en general, su nivel de positividad no supera el 10% de los niños investigados con neumonía comunitaria; sólo en neumonías neumocócicas comprobadas se ha alcanzado hasta el 20% de aislamientos. La positividad del hemocultivo en relación a la punción pulmonar aspirativa es del 11 al 60%. Los agentes aislados más frecuentemente son *S. pneumoniae* y *Hib*. g) *Líquido pleural*. Sólo se presenta en una proporción baja de niños con neumonía comunitaria, en cuyo caso, constituye un material óptimo para el examen directo y, sobre todo, para el cultivo bacteriano, aportando evidencia objetiva de la etiología bacteriana. h) *Punción pulmonar*. Se justifica exclusivamente en medio hospitalario, en algunos casos graves que no responden al tratamiento, habitualmente inmunodeprimidos.

Detección de antígenos bacterianos. La detección de antígenos bacterianos en secreciones nasofaríngeas, suero, orina concentrada, líquido

pleural o LCR mediante inmunoelectroforesis de contracorriente (CIE), aglutinación de partículas de látex (APL) o ELISA, ha sido evaluada con la presunción de ser diagnóstica para neumonías ocasionadas por *S. pneumoniae* o *Hi*b; tal presunción sólo es razonable si la secreción analizada está normalmente libre del antígeno y si se han comprobado la especificidad y sensibilidad del procedimiento. Por la primera razón, las secreciones nasofaríngeas, tan frecuentemente colonizadas por neumococo en el preescolar y, en menor cuantía, por el *Hi*b, no deben ser empleadas en el diagnóstico de neumonía bacteriana; y lo mismo cabe aplicar a la detección de antígenos en el esputo. En general se considera que la sensibilidad, especificidad y utilidad de estos métodos es inferior a la del hemocultivo; por consiguiente, la negatividad mediante APL o CIE en muestras de orina o suero no excluye la neumonía bacteriana (habiéndose observado este fenómeno en niños con neumonía bacteriana y hemocultivo positivo: falsos negativos), ni su positividad la confirma (niños sanos o niños sin neumonía pero con infecciones bacterianas de otra localización: falsos positivos = baja especificidad). El ELISA, aunque más laborioso, tiene una superior sensibilidad y especificidad que CIE y APL. La sensibilidad y especificidad de estos análisis no estarán adecuadamente establecida hasta que no se comparen con los hallazgos bacterianos de la aspiración de parénquima pulmonar, referencia excepcionalmente disponible en nuestro medio. Su empleo como técnicas de diagnóstico rápido se limita, en la práctica, a la APL en orina concentrada, no permitiendo más que la presunción del origen bacteriano de una neumonía. Pero no son lo bastante sensibles para el diagnóstico de rutina de los pacientes no ingresados.

El hallazgo de falsos positivos puede suponer el tratamiento de casos innecesarios; sin embargo, la baja sensibilidad, esto es, la no objetivación de la neumonía bacteriana mediante la investigación del antígeno bacteriano, resulta más preocupante dado que puede conducir al no tratamiento, circunstancia que se ha descrito reiteradamente en la neumonía neumocócica con las técnicas de APL y CIE. La imposibilidad de predecir las resistencias de los patógenos comunes reduce aún más el valor de la detección rápida de antígenos ya que la antibioterapia específica de los casos que no responden al tratamiento empírico inicial depende en gran manera de la susceptibilidad de los aislamientos.

Detección del genoma bacteriano. El empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) constituye una técnica rápida (pocas horas) y sensible que permite amplificar, hasta millones de veces, una copia de una región específica de ADN de una especie bacteriana. La RCP no requiere la presencia de organismos vivos y puede ser útil incluso en pacientes tratados. Se ha usado para identificar gérmenes difíciles de aislar o cultivar como *Mycobacterium tuberculosis* e infecciones por *M. pneumoniae*; en esta última se propone como alternativa al cultivo, que es lento y difícil, y a la serología, que tiene serias limitaciones.

Investigación de los anticuerpos. El aumento de la tasa de anticuerpos en la convalecencia a concentraciones, al menos 4 veces superiores a las observadas al inicio del proceso, orienta el diagnóstico etiológico en casos de neumonía por *M. pneumonia*e, clamidias, *Coxiella* y *Legionella*. La investigación de hemaglutininas frías persiste como un procedimiento útil de diagnóstico de *M. pneumoniae* dado que es sencillo y barato de realizar y se detectan en los estadios precoces de la enfermedad mucho antes que los anticuerpos específicos; lamentablemente no permiten diferenciar entre la infección por *Mycoplasma* y otros agentes víricos.

Cuando las circunstancias lo aconsejaran debe efectuarse una *intradermorreacción de Mantoux*.

Identificación vírica. En caso de neumonías de origen vírico la identificación etiológica tiene un interés principalmente epidemiológico pues en su inmensa mayoría carecen de tratamiento específico eficaz. En algunas circunstancias clínicas y en estudios epidemiológicos resulta útil la investigación directa del virus en secreciones nasofaríngeas, cultivo de tejidos o mediante la evolución de la tasa de anticuerpos. La identificación del virus en secreciones respiratorias, generalmente nasofaríngeas, puede efectuarse mediante inmunofluorescencia directa (VRS, influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus y sarampión) o indirecta (VRS e influenza A y B). Las técnicas de diagnóstico rápido para la identificación de VRS en secreciones nasofaríngeas basadas en la inmunofluorescencia o ELISA son importantes en el diagnóstico precoz de neumonía, con una sensibilidad del 80-95% y en su posible tratamiento para determinados casos. Las pruebas de anticuerpos fluorescentes, aunque muy sensibles, requieren ser procesadas con cierta rapidez, por personal con experiencia y que las secreciones contengan células intactas epiteliales. La investigación de anticuerpos mediante seroconversión en la convalecencia (prueba de fijación de complemento u otros) permite la identificación de infecciones por VRS, herpes simple 1 y 2, influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus y citomegalovirus, entre otros. La detección del genoma vírico mediante RCP se ha conseguido para los virus ADN del grupo herpes virus (CMV, herpes simple, varicela, virus de Epstein-Barr, herpes virus 6) y para ciertos virus ARN como enterovirus, influenza A y parainfluenza 2. La detección de adenovirus se ha conseguido mediante sondas y técnicas de hibridación de ADN.

Diagnóstico de la gravedad

La gravedad está determinada, en gran medida, por el trastorno funcional respiratorio, la masividad de la infección y su velocidad de progresión. El primero justifica la intensidad de la insuficiencia respiratoria que, en la mayoría de casos, es el factor que más directamente condiciona el pronóstico del niño y la indicación o no de ventilación asistida. Las consecuencias de la disfunción respiratoria pueden ser monitorizadas mediante pulsioximetría y capnografía transcutáneas. Junto a la masividad de la infección y a la rapidez de evolución, condicionan la urgencia asistencial, algunos de los requerimientos diagnósticos complementarios y la asistencia domiciliaria o el ingreso hospitalario con o sin asistencia intensiva.

TRATAMIENTO

Incluye las medidas generales, el tratamiento farmacológico sintomático y, en su caso, la antibioterapia. Dado que en la mayoría de casos el diagnóstico etiológico de neumonía suele ser de presunción, resulta aconsejable que cada niño sea cuidadosamente valorado en el momento del diagnóstico y en su evolución. Ante un proceso infeccioso leve de vías inferiores lo aconsejable es no tratar con antibióticos y mantener al niño en observación. Si el proceso neumónico es moderado o grave se aconseja terapéutica antibiótica.

Las bases racionales de la antibioterapia empírica descansan en la consideración de la etiología probable y su sensibilidad a los antimicrobianos. En medio extrahospitalario, debemos apoyarnos en los datos clínicos y radiológicos sugestivos, en la situación epidémica y en la frecuencia e importancia relativa de los diferentes patógenos según edad. El efecto de la edad en la probabilidad de los patógenos es tan pronunciado que, considerada aisladamente constituya, posiblemente, la variable más importante. En relación a la etiología y edad, y pasando por alto el tratamiento antivírico por su limitado interés, resulta útil considerar, desde una perspectiva práctica, tres períodos distintos del niño: a) lactante pequeño (1 a 3 meses) con neumonía afebril con predominio bacteriano de *C. trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum* y, excepcionalmente, *P. carinii*. b) Lactante y preescolar con predominio bacteriano de *S. pneumoniae* y *Hi*b. c) Niños mayores de 5 años con predominio bacteriano de *M. pneumoniae* y *S. pneumoniae*.

Por lo que respecta a la resistencia a los antimicrobianos de los agentes de la neumonía del niño conviene distinguir, a efectos prácticos, las características de éstos:

Streptococcus pneumoniae

En los últimos 15 años del siglo pasado se observó un espectacular aumento de la resistencia del neumococo a la penicilina y beta-lactámicos en general así como a otros antibióticos; este fenómeno alcanzó particular intensidad en nuestro país y constituye todavía en la actualidad un motivo de gran preocupación.

Penicilina y derivados. El aumento de resistencias a penicilina y derivados ha sido paralelo al uso de beta-lactámicos; no guarda nin-

guna relación con la síntesis de beta-lactamasas y, frecuentemente, se asocia a resistencias a otros antimicrobianos. En nuestro país se han informado tasas de *neumococos resistentes a la penicilina* (NRP) entre el 40 y 50% de los aislamientos en enfermedad invasora, siendo alrededor del 10% *neumococos altamente resistentes* (NARP: CIM de 2 µg/mL o más). Los neumococos resistentes no son ni más ni menos virulentos que las cepas sensibles ni en los animales de experimentación ni en la clínica. Entre las circunstancias asociadas a infección por NRP se han descrito corta edad, neumonías anteriores, hospitalización o antibioterapia previa, neumonías nosocomiales y presencia de factores de mal pronóstico al ingreso.

Los NARP plantean un problema terapéutico muy serio y su reconocimiento precoz en el laboratorio es de suma importancia para un tratamiento racional. El disco de oxacilina no permite diferenciar entre resistencias intermedias y altas y los procedimientos convencionales para efectuar esa distinción son costosos en tiempo y dinero. El test E, recientemente incorporado, es bastante preciso, no es caro y es fácil de realizar, por lo que algunos autores aconsejan su uso de manera sistemática en los aislamientos de neumococos de sangre, LCR y líquidos corporales estériles. Los NRP son muy a menudo resistentes también a la ampicilina y, dado que la resistencia no depende de la producción de beta-lactamasa, a la amoxicilina-clavulánico y otras penicilinas de espectro extendido, como ticarcilina y piperacilina. Las NARP tienen una mayor probabilidad de no responder, no sólo a los beta-lactámicos, sino también a otros antibióticos, que las cepas sensibles (NSP).

La penicilina G ha sido el fármaco de elección para las infecciones causadas por *S. pneumoniae* durante muchos años; las concentraciones séricas que se pueden alcanzar con la terapia intravenosa con penicilina y otros beta-lactámicos superan con mucho la CIM para los *neumococos medianamente resistentes a la penicilina* (NMRP) y para muchos NARP; por ello, altas dosis de penicilina u otros beta-lactámicos similares pueden solucionar el problema en áreas de baja tasa de resistencia o de predominio de resistencia intermedia.

Cefalosporinas. Según su actividad contra los neumococos se reconocen tres grupos de cefalosporinas. El primero incluye la cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y cefpodoxima con CIMs sobre cepas sensibles de unos 0,1 µg/mL o menor, que es similar (cefuroxima), ligeramente superior (cefpodoxima) o inferior (cefotaxima, ceftriaxona) que las correspondientes CIMs para la penicilina. El segundo grupo, con CIMs de 0,2-1 µg/mL, incluye la cefixima, cefalexina, y cefaclor. El tercero, con MICs > 1 µg/mL, incluye el ceftibuteno y el cefadroxil.

La eficacia de las cefalosporinas orales frente a NRP es pobre y ninguna de ellas es más activa que la amoxicilina contra los NS o NRP por lo que es poco probable que el fracaso terapéutico con amoxicilina responda a otro agente beta-lactámico oral. La cefuroxima axetil tiene una eficacia *in vitro* contra NRP que es similar a la de la amoxicilina. La cefixima, ceftibuteno y cefaclor tienen una actividad pobre *in vitro* y es de esperar que sean inefectivas. Así pues, los beta-lactámicos disponibles más activos contra NSP y contra la mayoría de cepas NRP, son la cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefpodoxima e imipenem, especialmente las dos primeras y el imipenem; alcanzan, a las dosis usuales, altas concentraciones séricas (usualmente más de 100 µg/mL) por lo que son útiles para el tratamiento de la neumonía por NARP si la CIM para cefalosporinas es de 8 µg/mL o menor. En nuestro país se han comunicado recientemente tasas del 6% de resistencia a cefotaxima en NRP en procesos invasores y se han descrito algunos casos de fracasos terapéuticos por lo que, si la tasa de NARPs aumentase mucho, se haría necesario el uso de antibióticos no beta-lactámicos. La resistencia a cefalosporinas es mayor entre las NARP que entre las NMRP. Por el momento se desconoce si beta-lactámicos altamente activos, como cefotaxima, ceftriaxona o imipenem, son más eficaces que la penicilina o ampicilina contra infecciones por NRP, especialmente los NARP.

La combinación de un antibiótico beta-lactámico y un aminoglucósido tienen efectos aditivos o sinérgicos *in vitro*, especialmente frente a NRP y pueden ser útiles cuando fracase la monoterapia.

Macrólidos. El *S. pneumoniae* puede ser muy susceptible (MIC 0,1-0,2 µg/mL) o altamente resistente a la eritromicina (MIC ≥ 64 µg/mL). La alta resistencia a la eritromicina causada por la acción del gen ermAM debe interpretarse como resistencia a todos los macrólidos (diritromicina, roxitromicina, claritromicina y azitromicina) y lincosaminas. En España la resistencia general alcanza valores del 15 al 17%, pero en aislamientos pulmonares se han descrito hasta un 25% de resistencias. En NSP la resistencia a eritromicina es del orden del 5% pero aumenta a un 20% en NMRP y a un 25% en NARP, siendo más alta en las cepas de vías respiratorias superiores y oído medio que en los aislamientos de sangre. La resistencia es también mayor en las cepas aisladas en niños. La claritromicina y la azitromicina son algo más activas que la eritromicina, tienen excelente penetración tisular y son bactericidas frente al neumococo; sin embargo, las cepas que son resistentes a la eritromicina lo suelen ser también a otros macrólidos. La telitromicina es un nuevo antibiótico derivado semisintético del grupo de macrólidos de 14 átomos que presenta una excelente actividad frente cocos grampositivos, incluido el neumococo (CMI < 0,004-0,125 µg/mL), manteniéndose activa frente a cepas de neumococo resistente a penicilina y eritromicina con CMI_{90} de 0,25 mg/L y ≤ 0,12 a 0,5 mg/L, respectivamente.

Fluorquinolonas. Las quinolonas actualmente disponibles tienen sólo una actividad moderada frente a estreptococos por lo que no deben usarse en el tratamiento rutinario de las infecciones agudas del tracto respiratorio. Las nuevas quinolonas, como clinafloxacino y Win 57.273, son altamente activas pero no se posee adecuada experiencia.

Clindamicina. Aunque *in vitro* es activa contra *S. pneumoniae*, se estima, en base clínica, que no es un buen agente alternativo para infecciones por este germen ni siquiera en el paciente alérgico a penicilina o cefalosporinas.

Vancomicina y teicoplanina. La susceptibilidad de los neumococos a vancomicina y teicoplanina es independiente de su comportamiento frente a la penicilina. No se han descrito resistencias a estos antibióticos por lo que constituyen el tratamiento de elección en cepas resistentes a otros antibióticos, en pacientes con infecciones sospechosas de NARP o con cepas multirresistentes (neumonía nosocomial en pacientes debilitados).

Oxazolidinonas (linezolid). Actúan inhibiendo la síntesis proteica bacteriana mediante su unión a la subunidad 50S ribosómica. Este mecanismo de acción es específico y no se ha demostrado la presencia de resistencia cruzada entre las oxazolidinonas y otros antibióticos inhibidores de la síntesis proteica. Linezolid es activo frente a cocos grampositivos como *S. aureus*, incluyendo los meticilín-resistentes, estafilococos coagulasa negativos y *Streptococci*, incluidos *S. pneumoniae* resistente a penicilina y eritromicina.

Otros antibióticos. Los NRP, especialmente los NARP, son a menudo resistentes también a otros antibióticos no beta-lactámicos. Las tasas de resistencia del neumococo en España son superiores al 25% para cotrimoxazol, tetraciclinas y cloranfenicol por lo que se desestima su empleo.

El grave problema de la resistencia de los neumococos a los antibióticos en nuestro país ha justificado la aparición de propuestas terapéuticas empíricas drásticas que, aceptables cuando se limitan a enclaves y circunstancias concretas, suponen una exageración al generalizarlas a niños previamente sanos con neumonía aguda comunitaria. Hay que partir del hecho de que la frecuencia y significación de la neumonía por neumococos resistentes es todavía desconocida. Un elemento para la reflexión lo constituyen las grandes diferencias regionales en las tasas de resistencia que, para la penicilina, y en menor grado para otros antibióticos, pueden variar del 17 al 57%; por tanto, una propuesta concreta al margen de la situación epidemiológica local carece de fundamento microbiológico. Por otro lado, hay que insistir en que la referencia más objetiva de la resistencia del neumococo, o de otros gérmenes, causantes de neumonía la establecen los aislamientos procedentes del foco pulmonar u otras muestras significativas (hemocultivo o líquido pleural). Las cepas de neumococos de adultos, las de vías respiratorias altas o las de niños portadores sanos muestran una mayor tasa e intensidad de resistencias, posiblemente por la presión de selección secundaria a la generalización

de la antibioterapia empírica de amplio espectro. Otra posibilidad de error que contribuye a la dramatización del problema es la derivación que habitualmente se hace de la información microbiológica de pacientes hospitalizados (en la práctica la única fuente de información sobre el tema) al medio comunitario: en su mayor parte, esta información traduce, obviamente, las características de las cepas que no han respondido al tratamiento empírico comunitario, esto es, las muy virulentas o las altamente resistentes, que en la realidad suponen sólo una mínima fracción del conjunto. Por consiguiente, en las neumonías agudas extrahospitalarias en niños previamente sanos hay que suponer muchas menos resistencias que las reflejadas en las estadísticas microbiológicas generales, en los registros hospitalarios, en los aislamientos nasofaríngeos de niños sanos o en los procedentes de adultos.

Haemophilus influenzae **tipo b**

El Segundo Estudio sobre Resistencias de *Hi*b en España ofreció un 35% de aislamientos productores de beta-lactamasa; esta cifra fue muy superior a las del resto de países de la CEE (x 4) y a las de EUA (x 2). La distribución de cepas resistentes a antimicrobianos mostró una gran diferencia geográfica con las mayores tasas en Madrid (más del 50%) y en Valencia (más del 60%).

Beta-lactámicos. La resistencia general a la ampicilina es de algo más del 40,3%. Se ha descrito con alguna frecuencia multirresistencia. El principal mecanismo de resistencia del *Hi*b a ampicilina es la producción de beta-lactamasa del tipo TEM-1 transferible de cepas resistentes a susceptibles mediante un mecanismo conjugativo. La exposición previa a la ampicilina o amoxicilina (en 1 a 3 meses antes) puede aumentar la probabilidad de colonización o de enfermedad invasora por una cepa resistente de *Hi*b. La asociación amoxicilina-clavulánico, un inhibidor de la beta-lactamasa, es activa frente a cepas productoras de beta-lactamasa. Las cefalosporinas parenterales son los antibióticos más eficaces frente a Hib; las más activas del mercado son cefotaxima (la de más experiencia), ceftriaxona (la que alcanza MICs más elevadas en una sola inyección), ceftazidima y ceftizoxima.

Macrólidos. *Hi*b tiene una falta natural de susceptibilidad a macrólidos a bajas concentraciones que, si son sobrepasadas es probable que responda; el problema es, pues, de índole más farmacológica que microbiológica. La resistencia adquirida de *Hi*b a macrólidos probablemente no exista. La pobre actividad de la eritromicina contra *Hi*b excluye su uso en la práctica especialmente en su forma oral. La claritromicina (CIM = 8 µg/mL) y su metabolito 14-hidroxi-claritromicina en la proporción 4:1 que es la que espontáneamente se establece en el organismo, inhiben el 90% de las cepas de *Hi*b (CIM de la combinación = 1 µg/mL); sin embargo, queda por aclarar el papel de la claritromicina y, por extensión, de la azitromicina, en el tratamiento de las neumonías por *Hi*b.

Otros antibióticos. La resistencia a tetraciclina, casi el 70%, solía ir unida a la producción de beta-lactamasa. La resistencia al cloranfenicol está mediada, en la mayoría de casos, por una acetiltransferasa; en el estudio anteriormente mencionado, la resistencia a cloranfenicol era frecuente (28,6%), en especial entre las cepas productoras de beta-lactamasas. La resistencia al cotrimoxazol fue, en general, muy elevada (67,5%).

Mycoplasma pneumoniae

Clásicamente se ha considerado que el tratamiento antibiótico de las infecciones por *M. pneumoniae*, incluida la neumonía, era ineficaz si no se administraba precozmente y que, incluso así, modificaba escasamente el curso de la enfermedad. La reciente introducción de los nuevos macrólidos ha hecho recobrar el interés por el tratamiento de estas infecciones. Las tetraciclinas y la eritromicina, al igual que la claritromicina y la azitromicina, son activas *in vitro* frente a *M. pneumoniae*; la eritromicina y los nuevos macrólidos son de 100 a 400 veces más activos que las tetraciclinas. Debido a las dificultades del cultivo bacteriológico del *M. pneumoniae*, el tratamiento antibiótico de estas infecciones es en gran medida empírico, sustentándose en métodos serológicos el diagnóstico de la infección de los pacientes estudiados. En la actualidad, no existen datos de la eficacia bacteriológica de estos antibióticos en niños; la eficacia clínica, similar para los tres macrólidos citados, y siempre que la antibioterapia se inicie en los primeros 4-5 días del comienzo de la enfermedad, ha consistido en un acortamiento de la sintomatología (fiebre, tos) y del tiempo para la resolución de las alteraciones radiológicas.

Medidas generales. Incluyen reposo, adecuado a los deseos del propio niño y usualmente limitado a las fases precoces de la enfermedad; hidratación correcta, por vía EV en caso de intolerancia o anorexia rebelde, pero evitando todo exceso que origine sobrecarga circulatoria; no existe evidencia de la necesidad de humidificación, al contrario, puede ser contraproducente cuando incomoda al niño o dificulta su vigilancia; puede estar indicada en ambientes secos que empeoren la tos; no todas las neumonías precisan la administración de *oxígeno*: su indicación se establece por los signos clínicos de insuficiencia respiratoria y, sobre todo, por la PaO_2; no se necesitan concentraciones elevadas ($FiO_2 < 40\%$); en caso de insuficiencia respiratoria grave está indicado el ingreso en unidad de cuidados intensivos para posible intubación y ventilación asistida; la fisioterapia respiratoria (drenaje postural, percusiones, vibraciones) es discutible en la fase aguda; puede realizarse cuando existe atelectasia.

Tratamiento farmacológico sintomático. Incluye en primer lugar antitérmicos-analgésicos (paracetamol). La tos productiva es útil para la eliminación de secreciones respiratorias, pero la tos no productiva, que interfiere la alimentación y el sueño, debe ser tratada: en niños menores de 2 años es suficiente el dextrometorfán, que no suele deprimir el centro respiratorio y en los mayores de 2 años el mismo o codeína, ambos a dosis máxima de 0,3 mg/kg/dosis VO. Si existe atrapamiento aéreo significativo o sibilancias espiratorias intensas están indicados los *broncodilatadores* (teofilina, $beta_2$-adrenérgicos).

PAUTA ASISTENCIAL

Por lo que antecede resulta obvio que, en la gran mayoría de casos, la terapéutica antibiótica ante la sospecha de una neumonía bacteriana, en niños previamente sanos en medio comunitario, será empírica y sin hemocultivo que la avale, al igual que tratamos una OMA sin timpanocentesis ni investigación microbiológica previas. Las dosis habituales de los antibióticos se exponen en el capítulo 27.12. No se aconseja hacer más exploraciones etiológicas a menos que se den circunstancias clínicas o epidemiológicas inusuales. Bastantes niños con neumonía pueden ser tratados en domicilio. La *hospitalización* se indicará en cualquiera de las siguientes circunstancias: 1) sospecha etiológica de gravedad: *S. aureus*, *Hi*b, etc. 2) Alteraciones del estado general secundarias a la infección. 3) Repercusión grave sobre la función pulmonar o cardiovascular. 4) Patología de base o estados de inmunosupresión. 5) Presencia de complicaciones. 6) Necesidad de medidas terapéuticas especiales. 7) Condiciones socio-económicas deficientes.

Lactante pequeño (1 a 3 meses) con neumonía afebril. Eritromicina oral (30-40 mg/kg/día, en 4 fracciones) durante 14 días o azitromicina oral (1 dosis de 10 mg/kg, seguida de una dosis de 5 mg/kg, durante 4 días). Hospitalizar al niño en caso de fiebre o hipoxia.

Lactante mayor de 3 meses y preescolar. En este grupo de edad el gran número actual de niños inmigrantes obliga a diferenciar la pauta terapéutica empírica según estén o no correctamente vacunados contra el *H. influenzae* b (la inmunización contra el neumococo mediante vacuna heptavalente conjugada disminuye aparentemente la incidencia de la infección en un 35%, pero no totalmente).

En los niños no vacunados, los dos gérmenes más frecuentes son el neumococo y el *H. influenzae* b. En tales circunstancias, en medio comunitario, se debe asumir, en nuestro medio, un alto porcentaje de resistencias a ambos gérmenes. En consecuencia, el tratamiento aconsejado sería *amoxicilina-clavulánico* con la relación 6:1 para administrar una dosis de amoxicilina a 80-100 mg/kg/día, en tres fracciones, VO.

En los niños correctamente vacunados frente al *H. influenzae* b, el germen más frecuente sería el neumococo, usualmente resistente, por lo que

se administraría amoxicilina 80-100 mg/kg/día, en tres fracciones, VO. Por las razones expuestas más arriba, la eritromicina y otros macrólidos no constituyen una alternativa buena. Las cefalosporinas orales (cefaclor, cefalexina, cefradrina y ceftibuteno) no estarían indicadas fundamentalmente por su baja actividad frente a neumococo; la cefuroxima axetil tampoco por su mala tolerancia y absorción digestiva variable; tampoco la cefpodoxima proxetil por la limitada experiencia en estas edades.

Como terapéutica parenteral en medio comunitario estaría indicada la ceftriaxona dado su larga vida media, que permite concentraciones terapéuticas con una sola inyección al día. No estaría indicado el cefonicid que, si bien tiene la ventaja de su administración parenteral en 1-2 fracciones, no alcanza concentraciones efectivas en 24 horas para el neumococo.

En cualquier circunstancia, e independientemente del antibiótico elegido, el niño deberá ser vigilado cuidadosamente durante los primeros días a fin de detectar precozmente la falta de respuesta al tratamiento o cualquier agravación de la enfermedad. Este cuidado debe extremarse en las primeras 24-48 horas y cuanto menor sea la edad, manteniendo comunicación con los padres (línea abierta de teléfono) para controlar rápidamente cualquier deterioro e indicar, si se requiere, el ingreso hospitalario. El niño será revisado clínicamente a las 24-48 horas, que constituyen un período crucial en el que habitualmente se produce, en caso favorable, la mejoría (reducción de la fiebre y mejoría del estado general) o el empeoramiento en caso de fracaso. La respuesta es usualmente rápida si el agente patógeno es susceptible al antimicrobiano administrado correctamente. Si en la revisión se considerara necesario se practicaría exploración radiológica.

En caso de evolución favorable, que es lo habitual, se planificará la continuación del antibiótico por un período mínimo de 5 días y por lo menos 3 días tras desaparición de la fiebre. A las 3-4 semanas de haber efectuado el diagnóstico, debe efectuarse una revisión clínica cuidadosa. Si el niño respondió rápidamente al antibiótico, su estado general es bueno, sin fiebre, buen apetito, con ganas de jugar y la exploración clínica es normal, no se requiere repetir la radiografía tras un primer episodio de neumonía. Por el contrario, en niños con más de un episodio de neumonía, en los que respondieron mal, evolucionaron lentamente, presentaron derrame u otras complicaciones o no han curado del todo, estaría indicado practicar una radiografía de control a las 3-4 semanas del diagnóstico para asegurar la resolución del infiltrado pulmonar o, en su caso, detectar posibles secuelas.

Si, por el contrario, a las 24-48 h se comprueba *fracaso terapéutico* (persistencia de fiebre alta, disnea o taquipnea, mal estado general) se deberán considerar al menos cuatro posibilidades: desarrollo de derrame pleural. Resistencia bacteriana al antibiótico. No administración o administración incorrecta del fármaco. Etiología no bacteriana. En tal circunstancia deberá efectuarse un refuerzo anamnésico sobre la cumplimentación de la antibioterapia, una radiografía de tórax, hemocultivo y antibiograma con la finalidad de identificar una bacteriemia por especies menos comunes o resistencia al antibiótico. En caso de derrame pleural habrá que internar al niño, efectuar toracentesis diagnóstica, tratar por vía parenteral y considerar la indicación de drenaje pleural permanente. Si se confirma la administración del antibiótico, no hay derrame y el niño no requiere internamiento, habrá que mantener la vía bucal cambiando a un antibiótico resistente a la beta-lactamasa.

Debe considerarse la *hospitalización* en los niños que presenten intensa disnea o toxicidad, en los que no respondan al tratamiento y en aquellos en que no se garantice la cumplimentación oral del antibiótico por vómitos o lamentable estado social. En lactantes y niños pequeños que requieran hospitalización se prefiere comenzar el tratamiento parenteral con cefuroxima (100 mg/kg/día, IM o EV en 3-4 fracciones), para asegurar la cobertura de agentes bacterianos resistentes a la penicilina por producción de beta-lactamasa. El empleo de cefuroxima es preferible al de la cefotaxima (50-100 mg/kg/día, EV, 4 fracciones) por su espectro antibacteriano más reducido. En lactantes y niños sin complicaciones (derrame pleural, neumatocele), algunos autores también recomiendan *ampicilina* (200 mg/kg/día, EV en 4 fracciones). En formas graves (bacteriemia, sepsis) o complicadas (empiema) debe emplearse cefotaxima o imipenem asociados a vancomicina, según la gravedad y las circunstancias asociadas. Al ingreso se efectuará una extracción para hemocultivo y se iniciará antibioterapia empírica. El requerimiento de hemocultivo es claro en pacientes graves como parte integrante de la batería de exámenes complementarios que permitan establecer la etiología de la neumonía, el grado de alteración funcional respiratoria y su condición general. Dependiendo de las condiciones sociales y epidemiológicas deberá practicarse una intradermorreacción de Mantoux en el momento del diagnóstico o en la convalecencia.

Escolar y adolescente. En estas edades el riesgo de neumonía por *Hib* desaparece manteniéndose el neumococo y aumentando la tasa de *M. pneumoniae*. Los procesos neumónicos infecciosos suelen adoptar una expresión gripal de gravedad progresiva (virus, *M. pneumoniae*) o un comienzo solemne e inquietante (neumococo). Si se sospecha infección por *M. pneumoniae* estarían indicados los macrólidos, preferentemente la claritromicina y la azitromicina, tan efectivas como la eritromicina y mejor toleradas. En el segundo caso se indicaría la penicilina G parenteral a altas dosis (300.000 UI/kg/día, 4-6 fracciones) (no se recomiendan la penicilina oral, ni la procaína ni la benzatina, pues ninguna de ellas alcanza concentraciones séricas suficientes para el neumococo de resistencia intermedia o alta), la amoxicilina, la cefuroxima axetil o la ceftriaxona. La pauta general, la duración del tratamiento y los controles, así como las indicaciones de hospitalización, serían similares a los de niños menores. El tratamiento etiológico cuando se conoce el agente causal suele ser menos problemático.

FORMAS ETIOLÓGICAS

Neumonías víricas

Su incidencia real es desconocida aunque se considera que representan del 75 al 90% de neumonías en niños de países desarrollados. Afectan principalmente a los menores de 6 años. En los estudios prospectivos realizados, la identificación del agente etiológico no supera el 50% de los casos analizados, como consecuencia de dificultades metodológicas, muestra inadecuada o etiología no vírica. Además, muchos estudios se refieren a pacientes hospitalizados, que generalmente muestran procesos moderados o graves de diagnóstico, a veces, difícil. Desde un punto de vista práctico, el mayor problema que afronta el médico que atiende a un niño con neumonía es la diferenciación entre infección viral (pronóstico favorable, sin tratamiento específico) y neumonías bacterianas o por *Mycoplasma*, que responden a la terapéutica antimicrobiana y cuyo pronóstico depende en buena medida de la aplicación del fármaco adecuado.

Etiología y epidemiología. La transmisión tiene lugar por contacto directo a través de las secreciones respiratorias, expulsadas con la tos y estornudos. Se considera que los niños en edad escolar introducen los virus respiratorios en el ámbito familiar, contagiando a padres y hermanos. Igualmente, los adultos con infecciones respiratorias altas por estos agentes contribuyen de forma importante a la contaminación de niños susceptibles, circunstancia facilitada en determinados ambientes: guarderías, colegios, hospitales y consultas pediátricas. Existe predominio en varones, familias de clase socioeconómica baja y fratria elevada. Se admite que presentan un mayor riesgo los niños afectos de cardiopatías, asma y desnutrición. Casi la totalidad de las neumonías víricas en niños son producidas por los denominados virus respiratorios. Los más frecuentes son los *parainfluenza*, *adenovirus*, *virus respiratorio sincitial*, *influenza* (en épocas de epidemia) y los últimamente aislados metapneumovirus. La mayoría de las infecciones por *virus parainfluenza* en niños producen *crup* (parainfluenza 1 y 2) o bronquiolitis (parainfluenza 3), pero la neumonía es la siguiente localización en frecuencia. Los serotipos 1 y 3 son responsables de casi el 90% de las neumonías producidas por los virus parainfluenza en niños menores de 7 años. Las infecciones por el tipo 3 son endémicas, mientras los serotipos 1 y 2 aparecen en epidemias principalmente otoñales; raramente afectan a niños menores de 6 meses. Los *virus de la influenza* (en especial el serotipo A) producen afectación pulmonar primaria en lactantes y niños pequeños hasta en un 5-10% de los pacientes afectados, pero en épocas de epidemia (generalmente invernales, cada 2-4 años) puede ser la primera causa de neumonía viral en el preescolar (véase cap. 6.11). Del 4 al 10% de las neumonías en niños

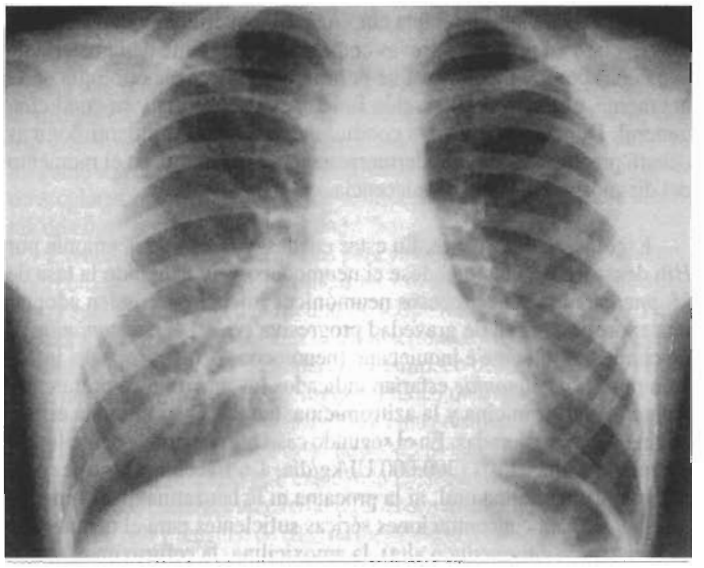


Figura 16.14.7. Bronconeumonía vírica. Hilios prominentes, infiltrado hiliofugal bilateral y atrapamiento aéreo distal.

son producidas por *adenovirus*, especialmente entre los de 6 meses y 5 años. Los serotipos más frecuentemente encontrados han sido el 1, 2, 3 y 5 (casi el 80% de los casos); en menor grado el 4, 7, 14 y 21; los serotipos 3, 7 y 21 han sido relacionados con formas diseminadas y muy graves (véase cap. 6.10).

El *virus respiratorio sincitial* es la causa más frecuente de neumonía y bronquiolitis en lactantes, en forma de brotes epidémicos anuales durante el invierno (véase cap. 6.10). Los *metapneumovirus* (A y B) son paramixovirus identificados en 2001 en lactantes con infecciones respiratorias, inicialmente en Holanda, pero de los que se conoce actualmente su distribución mundial. Según datos recientes, en Europa y EE.UU. pueden ser causa de infección respiratoria superior en niños mayores y adultos, pero originan hasta el 10-15% de los casos de bronquiolitis y neumonía en lactantes durante los meses fríos de forma similar al VRS. Con menor frecuencia, los *enterovirus* pueden también causar afectación pulmonar, aunque no es una localización principal: neumonía con afectación pleural esporádica es posible en algunas infecciones por *Coxsackie* A_{19} y A_{16}, *Coxsackie* B_1, B_4 y B_5 y virus ECHO (serotipos 9, 11, 19, 20 y 22). La complicación grave más frecuente del *sarampión* es la neumonía: la forma primaria se produce precozmente en el curso de la enfermedad, mientras que la tardía suele ser consecuencia de sobreinfección bacteriana por patógenos respiratorios habituales (neumococo, *H. influenzae*, estreptococo A y estafilococo dorado) (Fig. 16.14.7). El *virus de la varicela y el citomegalovirus*, como el del sarampión, producen afectación pulmonar, particularmente intensa en pacientes con inmunodeficiencia. La neumonía ha sido referida ocasionalmente en formas moderadas-graves de infección por *virus Epstein-Barr* en escolares (mononucleosis) y en el síndrome linfoproliferativo observado en pacientes con inmunodeficiencia o en su presentación familiar (ligado al cromosoma X). La neumonía linfoide intersticial del SIDA parece debida a una interacción del VIH y del virus Epstein-Barr.

Patogenia y anatomía patológica. Como ya ha sido referido, la mayoría de los virus implicados en las neumonías infantiles alcanzan el pulmón por vía respiratoria; tras el contagio y mediante la proliferación y diseminación por contigüidad del virus son afectadas progresivamente las porciones más distales del árbol respiratorio. La bronconeumonía o neumonía lobulillar es la forma anatomopatológica característica de las neumonías virales, con una afectación multifocal del parénquima, distribuida de manera preferente alrededor de los bronquios terminales y respiratorios. Las lesiones parenquimatosas frecuentemente son mixtas, alveolares e intersticiales; en determinadas formas etiológicas más agresivas (adenovirus 3, 7 y 21) puede observarse bronquiolitis necrosante con afectación de las capas profundas de la submucosa de carácter irreversible.

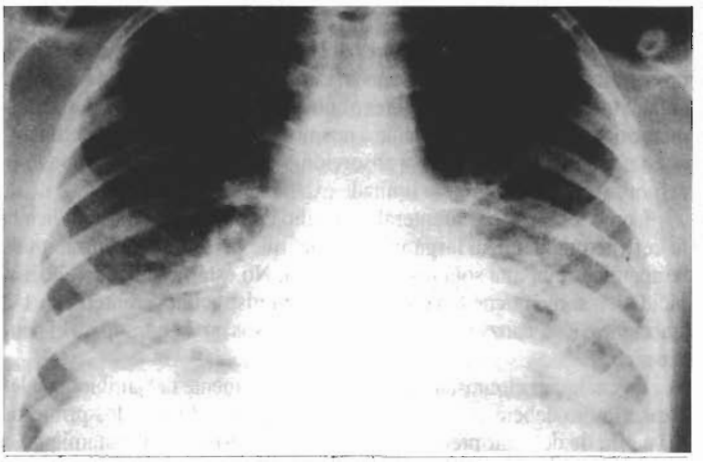


Figura 16.14.8. Neumonía por *P. jiroveci* en una niña de 10 años tratada con inmunosupresores por LED. Infiltrado bilateral en ambas bases.

Clínica de las neumonías víricas. Las manifestaciones clínicas son variables y, por lo general, más evidentes en el niño pequeño. El comienzo es, usualmente, gradual. Antes de la afectación pulmonar existen signos de catarro de vías respiratorias superiores junto con febrícula o fiebre y síntomas generales, que pueden comprobarse también en otros miembros de la familia. Al producirse el cuadro neumónico aparecen casi siempre síntomas generales como fiebre, escalofríos, cefalea, irritabilidad, malestar general, decaimiento, anorexia (puede ser importante), mialgia, manifestaciones digestivas (diarrea y vómitos) y, en ocasiones, exantema. De entre los signos respiratorios predomina la tos, generalmente precoz, de tipo irritativo (aunque puede ser productiva) y muy intensa, que interfiere el sueño. El esputo, si puede ser obtenido, es mucoide o mucopurulento, raramente hemático. La *exploración clínica* muestra datos variables: el niño aparece decaído, pero habitualmente el estado general está poco afectado; el tipo de respiración suele ser normal o muestra una moderada polipnea con taquicardia; en niños pequeños puede existir abombamiento torácico y respiración sibilante; la auscultación frecuentemente aprecia estertores subcrepitantes de forma localizada o difusa; la cianosis y retracción son raras y evidencian el trastorno del intercambio gaseoso subyacente. En resumen, con frecuencia la exploración clínica es anodina y la neumonía se descubre como un hallazgo radiográfico.

Los *hallazgos radiológicos* son diversos y relacionados con la edad del paciente: en el niño pequeño predominan el atrapamiento aéreo distal con infiltrados perihiliares o difusos, así como opacidades "parcheadas" producidas por atelectasias segmentarias o consolidaciones neumónicas (Fig. 16.14.8); en el niño mayor la afectación lobar es más frecuente pero, por lo general, las áreas afectadas no muestran una consolidación total; ocasionalmente es patente un patrón radiológico intersticial con infiltrados múltiples sobre un fondo deslustrado; la sobreinfección bacteriana añade nuevos datos radiológicos. El *laboratorio* muestra un recuento normal o ligeramente elevado, por lo general inferior a 15.000 leucocitos/mm^3 con predominio linfocitario o polinuclear, la VSG está acelerada de forma discreta pero, a diferencia de las neumonías bacterianas, la proteína C reactiva raramente se incrementa. En resumen, la anamnesis (edad, ambiente epidemiológico, trastornos generales y respiratorios), la radiología y, en menor grado, la exploración clínica, son los datos básicos para el diagnóstico de las neumonías víricas en el niño. El *diagnóstico específico* es posible mediante el cultivo del virus (difícil en condiciones habituales), la identificación del virus (ME) o del antígeno viral (ELISA, RCP) y, de forma menos satisfactoria, con métodos serológicos, según ya se conoce.

Pronóstico. Es generalmente favorable y benigno, con recuperación en unas tres semanas, al cabo de las cuales siempre es conveniente una revisión médica. Si la anamnesis y la exploración clínica no muestran anomalías, no se consideran necesarios controles radiológicos. La radiografía de tórax, en la que ocasionalmente pueden persistir imágenes anormales más allá de tres semanas, únicamente está indicada en niños con curso clínico complicado, enfermedad pulmonar previa o exploración clí-

nica significativa en el momento de la revisión. Ocasionalmente pueden producirse formas graves, bien como infección simple (VRS, adenovirus) o por co-infección (VRS-metaneumovirus) en pacientes debilitados o con bronconeumopatía previa. Asimismo, para algunas formas etiológicas (adenovirus, sarampión, influenza) son de temer secuelas funcionales o anatómicas, ocasionalmente graves, entre las que se incluyen bronquiectasias, bronquitis estenosante y síndrome del pulmón hiperclaro (véase más adelante). Como fue expuesto en el capítulo 16.10, la infección por VRS en lactantes y niños pequeños va seguida de hiperreactividad bronquial con trastornos funcionales y clínicos (bronquitis espástica recidivante).

Tratamiento y prevención. En la mayoría de las neumonías víricas, la terapéutica se limita a medidas generales y sintomáticas, ya referidas a propósito del tratamiento general de las neumonías. La hospitalización está indicada en pacientes con enfermedades crónicas, que pueden favorecer la aparición de complicaciones o un curso clínico más grave, así como ante desfavorables condiciones sociales y económicas de la familia. El tratamiento específico con *antivíricos* está limitado actualmente a algunas formas etiológicas (CMV, varicela, etc.), pero su uso se reserva a casos graves o de alto riesgo, como son las bronconeumonías crónicas (fibrosis quística, broncopatía obstructiva, asma grave, bronquiectasia, broncodisplasia), cardiopatías con riesgo de descompensación, inmunodeficiencia y cáncer. Sobre el empleo de ribavirina en bronquiolitis véase el capítulo 16.10. Las *medidas generales de prevención* incluyen el aislamiento de los niños con neumonía y la protección del personal sanitario que les atiende, así como su posible exclusión de las salas de hospitalización pediátrica, cuando evidencien signos de infección respiratoria superior. La profilaxis pasiva con inmunoglobulinas está indicada tras la exposición (siguientes 48 horas) a varicela o sarampión, en pacientes con riesgo de padecer afectación pulmonar grave (inmunodeficientes y enfermedad crónica pulmonar). Las únicas vacunas disponibles ahora son las del sarampión, varicela e influenza (véase cap. 5.4).

Neumonías víricas especiales. Por su curso evolutivo más grave y riesgo de secuelas destacan la neumonía por adenovirus, la neumonía sarampionosa de células gigantes (neumonía de Hecht) y la neumonía por varicela zoster, expuestas en los capítulos correspondientes.

Neumonía neumocócica

Es la forma más frecuente de neumonía bacteriana del preescolar y escolar, representando alrededor del 90% de todas las bacterianas. El *agente causal* es el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) (véase cap. 7.6). La fuente de infección la constituyen los portadores asintomáticos. Cuando la proporción de portadores de tipos patógenos en una comunidad cerrada es elevada, la presentación de una enfermedad vírica respiratoria puede desencadenar un brote epidémico; en caso contrario la presentación suele ser esporádica. El neumococo alcanza los alvéolos pulmonares por vía aérea, generalmente por la disminución local de la inmunidad en el curso de una infección vírica de vías respiratorias; menos frecuentemente la vía de contagio es la hemática. Resultan particularmente predispuestos a la infección neumocócica los niños esplenectomizados. Tras la infección se desarrollan anticuerpos tipoespecíficos de larga duración. Predomina en los meses fríos; afecta más frecuentemente a niños que a niñas con una proporción de 2 a 1.

La neumonía puede adoptar dos *formas anatomopatológicas*: la bronconeumonía, propia del niño pequeño, y la neumonía segmentaria o lobar, que se observa sobre todo a partir de los 3 años de edad. Las características morfológicas corresponden a la descripción de la neumonía segmentaria y lobar ya referida. La inflamación puede ser, según extensión de la agresión, subsegmentaria, lobar o multilobar. La participación pleural es frecuente, bien como una pleuritis seca, serofibrinosa o purulenta. La necrosis del parénquima es rara aunque parece aumentar en los últimos años. En el niño pequeño, según se dijo, puede ocasionar una neumonía redonda.

La *clínica de la neumonía neumocócica* varía ante todo según la edad. En el niño mayor el comienzo suele ser brusco a partir de la más completa normalidad, con hipertermia de 39-40 °C, escalofríos, cefaleas, vómito y malestar general, que se establecen en el curso de unas pocas horas; las mejillas pueden estar enrojecidas; inicialmente la tos y otras manifestaciones respiratorias son escasas, pudiendo observarse polipnea, con auscultación anodina; algunos niños presentan trastorno de la conducta con agitación o depresión, a veces alternantes, alteración de la conciencia e incluso delirio; el meningismo es frecuente (puede sugerir la existencia de meningitis), así como los dolores abdominales (pueden confundirse con apendicitis). Superada esta fase inicial sobreviene el *período de estado* en el que las manifestaciones respiratorias se hacen patentes; si la neumonía afecta a un solo segmento la semiología puede ser escasa, presentando soplo neumónico y estertores crepitantes como únicos signos; en neumonías más extensas es frecuente la observación de disnea inspiratoria o mixta, cianosis, limitación de la movilidad del hemitórax afecto, submatidez o matidez local a la percusión y disminución del murmullo con aumento de la transmisión vocal, seguido de soplo neumónico y, más tarde, crepitantes al segundo o tercer día del comienzo; a veces hace su aparición un herpes. La presencia de pleuritis seca o derrame pleural determina los correspondientes datos semiológicos.

Las *imágenes radiológicas* iniciales pueden ser poco demostrativas; en el período de estado se observa una consolidación de densidad agua segmentaria o lobar, triangular, de base periférica y vértice mediastínico; esta imagen no modifica el volumen del parénquima, presentando gran nitidez pleural y un borde menos definido (Figs. 16.14.1 y 16.14.6), a veces con broncograma aéreo. La localización más frecuente es la de los lóbulos inferiores, seguida del lóbulo medio y superior derecho. Raramente afecta más de un lóbulo. Con cierta frecuencia se comprueba derrame pleural, especialmente cuando se emplean proyecciones adecuadas como el decúbito lateral sobre el lado afecto con rayo horizontal o mediante la ecografía. Ocasionalmente puede observarse la formación de neumatoceles en el centro de la consolidación. El laboratorio comprueba las alteraciones ya citadas antes como propias de las neumonías bacterianas.

El *diagnóstico* es fácil por la clínica, imagen radiológica, análisis de sangre y respuesta terapéutica: rápido descenso térmico en 24-48 horas tras penicilinoterapia. En la mayor parte de casos no es necesario el aislamiento del germen dada la buena evolución. La desaparición de la fiebre a las 24 horas de la penicilinoterapia se considera como prueba del origen neumocócico. El aislamiento del germen puede practicarse mediante hemocultivo o a partir del líquido pleural en caso de derrame, en ausencia de antibioterapia, aunque la tasa de aislamiento es baja. El *diagnóstico diferencial* de la neumonía neumocócica puede plantearse inicialmente con otros procesos infecciosos extrapulmonares, como se indicó: la meningitis o la apendicitis. El primer caso no constituye en modo alguno una rareza, pues con cierta frecuencia la neumonía desencadena un meningismo especialmente si asienta en segmentos posteriores; dada la posibilidad de que el germen infecte también las meninges, resulta conveniente practicar una punción lumbar. Igualmente en las fases iniciales de la enfermedad, especialmente si la neumonía es extensa o afecta a segmentos basales, resulta frecuente observar manifestaciones clínicas abdominales sugestivas de apendicitis o linfadenitis mesentérica. La radiografía de tórax y la evolución del proceso permiten alcanzar el diagnóstico; en este sentido, merece la pena controlar la frecuencia respiratoria y la respiración abdominal, pues la primera se encuentra elevada en la neumonía y poco alterada en la apendicitis, mientras que la respiración abdominal en las apendicitis es ligera, cuidadosa o poco manifiesta, en la neumonía del niño mayor no resulta modificada; en el mismo sentido cabe destacar que la fiebre suele ser alta en las neumonías, mientras que en las fases iniciales de la apendicitis la temperatura está poco elevada.

Entre las *infecciones pulmonares*, que requieren un diagnóstico diferencial respecto a la neumonía neumocócica, están las ocasionadas por *H. influenzae*, propias de los 3 primeros años de vida, y la neumonía por *M. pneumoniae*, más frecuente en el niño mayor. Debe sospecharse una neumonía por *H. influenzae* en toda consolidación lobar que interese a lactantes y preescolares; la falta de respuesta a la penicilinoterapia aumentará esta posibilidad etiológica. El aislamiento del germen o sus antígenos en sangre, líquido pleural y orina, aclarará el diagnóstico. La neumonía por *M. pneumoniae*, en los raros casos en que presenta consolidación lobar, puede confundirse radiográficamente con la neumocócica; fracasa en ella la penicilinoterapia, el curso es prolongado y en más de la mitad de los pacientes las crioaglutininas se positivizan. El aislamiento del

Mycoplasma o la elevación de la tasa sérica de anticuerpos facilitan el diagnóstico.

El *tratamiento específico* de la neumonía neumocócica es la penicilina G sódica a dosis de 200.000-300.000 UI/kg/día, EV, en 4-6 fracciones regulares. La CIM de la penicilina para los neumococos sensibles es muy baja (inferior a 0,01 µg/mL). Las cefalosporinas parenterales (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona) son eficaces y sus resultados son también buenos. La vancomicina debe emplearse en caso de neumococo resistente a penicilina. La *profilaxis* de disposición con vacuna antineumocócica está indicada en niños inmunodeficientes, con enfermedades crónicas (cardiopatías, fibrosis quística, diabetes mellitus), esplenectomizados y en quienes se van a esplenectomizar y con implante coclear.

Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*

A finales de los años 1930 y principio de los 1940 fue descrita la "neumonía atípica primaria" como una forma de inflamación pulmonar no fatal, con especiales características clínicas y radiológicas, así como respuesta terapéutica diferente en comparación con las neumonías bacterianas. En 1944, Eaton aisló un microorganismo de muy reducido tamaño en enfermos con este tipo de neumonía; posteriormente, este agente fue identificado como perteneciente al género *Mycoplasma* y en 1963 se propuso la denominación de *M. pneumoniae* para resaltar su principal manifestación patológica. Este germen constituye uno de los microorganismos más pequeños que puede vivir y reproducirse en medio extracelular; carece de pared y se tiñe mal con los colorantes usuales; posee antígenos proteicos de superficie (P_1 y P_2) inmunógenos, así como antígenos glicolípidos en la membrana y citoplasma.

La *epidemiología* se caracteriza por endemias en zonas urbanas de climas templados durante todas las estaciones y brotes epidémicos irregulares, habitualmente en el otoño, desarrollándose gradualmente durante unos meses. La frecuencia de la infección supera con mucho la de la enfermedad sintomática. En niños menores de 5 años se considera rara la enfermedad. Debido a la reducción global de neumonías por otros agentes en los niños mayores, la proporción de las ocasionadas por *M. pneumoniae* aumenta del 10-15% en el grupo de 5-9 años al 15-20% en niños de 10-14 años y en adolescentes, si bien en ocasiones aparece concomitantemente con otras neumopatías, sobre todo virales.

El *período de incubación* suele ser de dos a tres semanas, aunque puede acortarse si el contagio ha sido masivo. Éste tiene lugar por vía aérea a través de gotitas de secreciones respiratorias contaminadas transmitidas directamente; el contagio por partículas en aerosol suspendidas en el aire parece menos probable. Una vez inhalado el germen atraviesa la capa mucociliar y realiza su adherencia a las células epiteliales; como consecuencia puede ocurrir destrucción parcial del epitelio de tráquea, bronquios y bronquiolos, con reacción inflamatoria peribronquial de linfocitos y células plasmáticas; posteriormente las paredes alveolares se hinchan, el intersticio perialveolar presenta edema e invasión por células mononucleadas, pudiendo aparecer exudado inflamatorio en los espacios alveolares. Parece ser que tras su adherencia al epitelio respiratorio, el *M. pneumoniae* libera peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y anión superóxido (O_2^-) en el interior de las células. Inhibe de este modo la catalasa y la actividad celular superóxido dismutasa, favoreciendo así un círculo vicioso con mayor acumulación intracelular de H_2O_2 y O_2^- con lo que se ocasionan lesiones de diversas estructuras celulares por mecanismo oxidativo. Una de las consecuencias de esta acción lesiva es la ciliostasis, responsable seguramente de la tos paroxística. El *M. pneumoniae* es un activador no específico de los linfocitos B, pero también origina el desarrollo de anticuerpos específicos demostrables en el suero y en las secreciones respiratorias.

La neumonía asocia frecuentemente una amplia variedad de *manifestaciones extrarrespiratorias*. Para explicarlas han sido evocadas la hiperreactividad inmunitaria del huésped, con formación de inmunocomplejos o autoanticuerpos; diseminación del microorganismo; producción de factores tóxicos; hipercoagulabilidad sanguínea; incluso, un estado transitorio de inmunosupresión con disminución de la función de los linfocitos T. La *manifestación clínica* más relevante es la neumonía; otras manifestaciones respiratorias y extrarrespiratorias son resumidas en el Cuadro 16.14.2. La enfermedad suele tener un comienzo gradual con malestar, cefalea y fiebre moderada (37,5 a 39 °C); a los 3-5 días del comienzo aparece la tos, de tipo irritativo y molesta; menos frecuentemente se presentan escalofríos, rinorrea, ronquera y dolor de garganta; a veces hay sintomatología digestiva con náuseas, vómitos y diarrea. Frecuentemente hay taquipnea o disnea y auscultación de crepitantes, roncus, sibilancias y estertores húmedos diversos. Más raras son: la linfadenopatía cervical, faringitis, conjuntivitis, otitis media, miringitis bullosa y exantema. Pasada la primera semana la sintomatología general mejora progresivamente, manteniéndose la tos y otros signos respiratorios; el curso benigno persiste, hasta desaparecer en 3-4 semanas; cabe la rara posibilidad de algún trastorno funcional respiratorio durante meses e incluso años. La neumonía puede seguir un curso grave en inmunodeficientes, cardiópatas y niños desnutridos.

Las *imágenes radiológicas* suelen ser muy variadas y mostrar escasa correlación con las manifestaciones generales y la exploración clínica respiratoria, constituyendo esta característica un rasgo de interés diagnóstico. Las lesiones muestran predilección por los lóbulos inferiores del pulmón y frecuentemente predominan en un hemitórax. Al principio son intersticiales, de tipo reticular; pero después hay variable ocupación de espacios aéreos con imágenes de consolidación ("parcheada", difusa, segmentaria o lobar) y adenopatía hiliar (en la tercera parte de pacientes). El derrame pleural franco es raro, pero en el 20% de enfermos pueden diagnosticarse pequeñas o mínimas efusiones pleurales. En el hemograma la mayoría de pacientes muestran un recuento normal de leucocitos con tendencia a la neutrofilia; en un tercio de casos hay leucocitosis moderada, mientras la VSG suele estar elevada en la fase aguda. La prueba directa de Coombs puede ser positiva, al igual que la serología de la lúes o la investigación de anticuerpos antinucleares. El *diagnóstico etiológico* puede ser confirmado por diversos procedimientos: 1) el cultivo de secreciones orofaríngeas o nasofaríngeas. 2) Investigación de crioaglutininas. 3) Valoración de anticuerpos (fijación del complemento, ELISA).

Para el *tratamiento* se recordará que el *M. pneumoniae* es sensible a macrólidos y tetraciclinas y, en menor grado, al cloranfenicol y aminoglucósidos. El antibiótico de elección es la eritromicina oral (40 mg/kg/día, 4 fracciones, 10 días), o también claritromicina (15 mg/kg/día, 2 fracciones, 10 días) o azitromicina (10 mg/kg/día, 1 fracción, 3 días consecutivos), ambos por VO, que permiten reducir la duración de la enfermedad y su sintomatología. A pesar del tratamiento el germen persiste a veces en los cultivos durante varias semanas. En formas graves se ha sugerido el empleo de corticosteroides. Otras medidas terapéuticas son comunes a las neumonías: reposo, dieta, oxigenoterapia, broncodilatadores, etc. Como profilaxis de contagios familiares o en niños de alto riesgo ha sido empleada la oxitetraciclina administrada durante 10 días, con las precauciones propias según la edad (mayores de 7 años). El empleo de vacunas está en fase experimental.

Neumonía estafilocócica

Afecta principalmente al lactante y niño pequeño (60-70% de los casos). Supone menos del 10% de las neumonías bacterianas y su importancia ha disminuido desde comienzos de los años 1970, aunque persiste como la tercera forma etiológica. En los últimos 10 años ha sido referido un nuevo aumento de su incidencia en niños escolares. Está producida por el estafilococo dorado (*Staphylococcus aureus*), microorganismo ubicuo, responsable de la mayor parte de las infecciones supuradas en el niño (véase cap. 7.4).

Patogenia. Pueden intervenir dos mecanismos diferentes: en el niño pequeño (menos de 2 años) predomina la neumonía primaria o por vía aérea, por aspiración-inhalación de material contaminado que alcanza la vía respiratoria inferior, frecuentemente alterada por una infección vírica previa (influenza, sarampión, adenovirus); en el 5-25% de los pacientes existe bacteriemia. La neumonía secundaria hemática es producida por la diseminación metastásica del microorganismo desde un foco infeccioso primario. Puede presentarse en niños mayores de 6 años previamente sanos sin foco séptico demostrable o con evidencia clínica de supuración reciente; en estos casos la infección está localizada usualmente en la piel (celulitis, impétigo, forúnculo) o en el sistema osteoarticular (osteomielitis aguda, artritis purulenta). Intervienen las circunstancias favorecedoras de la infección estafilocócica de cualquier localización. La barrera cutánea y la mucosa intacta constituyen la defensa más impor-

tante contra el establecimiento de la infección estafilocócica. Una vez iniciada la infección, la respuesta polimorfonuclear es esencial para detenerla y eliminar el microorganismo.

Anatomía patológica. La neumonía primaria adopta la forma de una bronconeumonía confluente con extensas áreas de necrosis, cavitación precoz y formación de pus. La aireación posterior de estas cavidades puede conducir a la formación de pioneumatoceles y neumatoceles. La neumonía secundaria es originada por émbolos sépticos múltiples, generalmente bilaterales, con producción de microabscesos e infarto vascular en el intersticio pulmonar y cavitación posterior. El crecimiento y coalescencia de las lesiones puede conducir a afectación extensa del parénquima y a la formación de neumatoceles. La afectación pleural en ambos casos es la regla (más del 70% de los casos).

Manifestaciones clínicas. La mayoría de pacientes presentan síntomas intensos con fiebre alta, afectación grave del estado general, tos y dificultad respiratoria evidente (taquipnea, quejido, retracciones y cianosis); en niños pequeños son frecuentes las alteraciones gastrointestinales, incluido el íleo paralítico. La auscultación pulmonar en las fases precoces puede ser normal, pero generalmente evidencia estertores crepitantes e hipofunción localizada o generalizada sugestiva de condensación o afectación pleural (derrame, neumotórax). Es importante investigar la existencia de lesiones cutáneas infecciosas o hemorrágicas (embolización), la aparición o variación de soplos cardíacos (endocarditis), signos de taponamiento cardíaco (pericarditis) o afectación osteoarticular.

Radiología. Es característica y frecuentemente orienta el diagnóstico, tanto por la morfología de las imágenes como por el patrón evolutivo. La neumonía primaria inicialmente adopta el patrón común a otras infecciones pulmonares de infiltrado segmentario o lobar, pero su progresión rápida (horas) con participación pleural precoz y la presencia frecuente de neumatoceles, pioneumatoceles o pioneumotórax sugiere la etiología estafilocócica. En la neumonía secundaria hay infiltrados, generalmente múltiples y bilaterales, de 1-2 cm de diámetro con periferia mal definida y una zona central aireada que proporciona un aspecto de diana. La lesión puede detener su evolución, pero habitualmente aumenta de tamaño, se une a otras adyacentes formando zonas de condensación y cavidades más amplias. La progresión de signos radiológicos es similar a la descrita en la neumonía primaria En ocasiones se asocia derrame pericárdico, que puede sospecharse por la radiografía de tórax convencional, aunque tiene en la ecocardiografía el método exploratorio más sensible para detectar pequeños volúmenes de líquido pericárdico, al mismo tiempo que proporciona índices de funcionamiento cardíaco útiles para conocer la repercusión hemodinámica y la necesidad de realizar punción evacuadora o drenaje.

Diagnóstico. El específico requiere el aislamiento del microorganismo en sangre, líquido pleural y otras colecciones purulentas. El hallazgo de estafilococo en exudado faríngeo o esputo no es suficiente dada su presencia frecuente o niños normales. El recuento leucocitario generalmente está elevado (> 15.000/mm^3) sobre todo en las formas septicémicas graves y evolución desfavorable. El líquido pleural inicialmente es un pus fluido, ligeramente sanguinolento, con tendencia a coagularse, mostrando en fases más avanzadas coloración amarilla, consistencia más espesa y filamentos de fibrina. El *diagnóstico diferencial* comprende el absceso pulmonar (raro en niños) y otras posibles causas de neumonía secundaria (enterobacterias gramnegativas, *Candidas*) y abscesificante (principalmente *Klebsiella pneumoniae*) en pacientes inmunodeprimidos o con riesgo de infección oportunista (catéteres, prótesis). En estos casos, debe realizarse una investigación microbiológica precisa a partir de material obtenido por cepillado bronquial, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar.

Tratamiento. Además de las medidas generales y fisiopatológicas, requiere medicación específica antibacteriana y el cuidado de las complicaciones pleurales. El tratamiento antibiótico se puede consultar en el capítulo 7.4. consagrado a las infecciones estafilocócicas en general.

Neumonía por *H. influenzae* tipo b

Puede representar el 2% de todas las neumonías infantiles y hasta un tercio de las bacterianas de los niños que requieren hospitalización. Aparece en cualquier edad pediátrica, pero con una marcada preferencia por el lactante y el niño pequeño (75% en los dos primeros años y 88% en los cuatro primeros años). La inflamación pulmonar suele ser segmentaria o lobar, a veces con extensión a varios lóbulos; un 15% de los niños adoptan una forma bronconeumónica. Existe derrame pleural en el 90% de los casos. Las manifestaciones clínicas suelen simular una neumonía lobar neumocócica con derrame y fracaso de la penicilinoterapia, circunstancia que debe poner sobre aviso. Otras veces puede confundirse con una neumonía estafilocócica, pero sin formación de neumatoceles ni pioneumotórax. El *diagnóstico específico* puede efectuarse por hemocultivo (87% de positividades) o cultivo de líquido pleural (75% de positividades); el examen directo del líquido pleural con técnica de Gram puede ser motivo de error diagnóstico. La detección del polisacárido capsular en suero, orina o líquido pleural, puede efectuarse por las técnicas de ELISA, aglutinación de látex e inmunoelectroforesis a contracorriente. El *tratamiento* antibiótico se efectúa con cefotaxima (150 mg/kg/día, IM o EV, en 3-4 fracciones) o ceftriaxona (50-75 mg/kg/día, IM o EV, en una sola inyección) durante 7-10 días, o más, según evolución.

Neumonías por otros gérmenes gramnegativos

Suelen ser inflamaciones pulmonares de tipo secundario, esto es, se presentan en pacientes con minusvalías generales o respiratorias; habitualmente en inmunodeficientes primarios o en el curso de tratamiento inmunosupresor, ventiloterapia asistida, exploraciones cardiovasculares cruentas, FQ o bronquiectasias. Su frecuencia es baja, pero se incrementa paulatinamente. La neumonía lobar por *K. pneumoniae* puede adoptar forma lobar o bronconeumónica. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pudiendo producir necrosis parenquimatosa con neumatoceles; el empiema es raro. Un signo de gran valor diagnóstico es el edema inflamatorio del lóbulo afecto que ocasiona abombamiento de las cisuras limitantes. El diagnóstico se realiza por el aislamiento y tipificación del germen. La mortalidad suele ser elevada. La infección pulmonar por *P. aeruginosa* carece de especificidad clínico-radiológica. La forma usual es la bronconeumónica con lesiones más o menos difusas que, ocasionalmente, pueden cavitarse. Este germen es el que con más frecuencia acompaña la bronconeumopatía de la FQ, constituyendo, dadas sus múltiples resistencias, un serio problema asistencial. Por todo ello, el tratamiento antibiótico debe guiarse por el antibiograma, aunque de forma empírica ofrece buenos resultados la asociación carbenicilina o derivados más un aminoglucósido y la ceftazidima.

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

En la actualidad *P. jiroveci* es el agente más frecuentemente identificado en las neumonías del paciente con inmunodeficiencia, aislándose entre un 33-80% de las series. Hasta la utilización de la quimioprofilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) el niño con leucemia aguda era el de mayor riesgo; en la actualidad, son numerosos los pacientes con SIDA igualmente afectados. Se ha referido como patógeno en las neumonías del lactante pequeño, sobre todo con antecedentes de prematuridad. Se distinguen tres tipos biológicos del parásito (taxonómicamente un hongo, pero se comporta como protozoo). Una forma mayor de aspecto quístico, de 4-6 micras de diámetro, que se tiñe bien por la orto-toluidina y la plata metenamina y dos formas menores; de ellas, una es intraquística, los esporozoitos de 1-2 micras, y otra extraquística o trofozoito de 2-4 micras; ambas se tiñen por los colorantes de Giemsa y de Wright y el azul de metileno. Los trofozoitos se adhieren a la célula parasitada sin penetrar en ella, creciendo hasta transformarse en quistes que se independizan. Estos quistes forman en su interior hasta ocho esporozoitos que salen al exterior por ruptura del quiste, para constituir nuevos trofozoitos. El diagnóstico microbiológico se establece al comprobar la presencia de quistes o esporozoitos, ya que los trofozoitos pueden ser confundidos fácilmente con acúmulos plaquetarios o restos celulares. Se considera que el desarrollo de la neumonía es consecuencia de la reactivación de infecciones latentes asintomáticas durante los períodos de inmunosupresión.

Presenta dos *cuadros histopatológicos* relacionados con la edad del niño. En el preescolar y escolar predomina el patrón alveolar; en el lactante

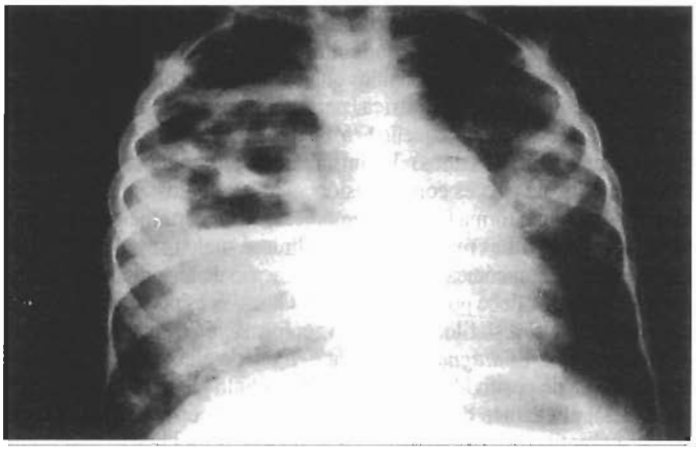


Figura 16.14.9. Neumonía por *P. jiroveci* en un niño afecto de enfermedad granulomatosa crónica. Lesiones abscesificantes bilaterales.

pequeño y en el prematuro se observan lesiones intersticiales sin afectación alveolar. En los casos fatales del niño mayor el pulmón, desde el punto de vista macroscópico, aparece difusamente afectado con consolidación gris. Los hallazgos microscópicos dependen del estadio evolutivo de la enfermedad. En las fases iniciales puede observarse el patógeno adherido a la pared alveolar o al citoplasma del macrófago sin respuesta inflamatoria evidente. En las fases avanzadas, se produce una descamación de las células alveolares que ocupan el espacio aéreo, engrosamiento de los septos interalveolares e infiltración de células mononucleares.

El *cuadro clínico* se instaura en pocos días e incluye decaimiento, tos irritativa y persistente, taquipnea y fiebre superior a 38,5 °C. La auscultación torácica puede no ser llamativa, aunque es anormal (subcrepitantes o crepitantes) en casi la mitad de los pacientes. En el momento del diagnóstico existe hipoxemia grave ($PaO_2 < 60$ mmHg) en el 40-80% de los casos. Por lo general el recuento leucocitario es normal. Los *hallazgos radiológicos* contrastan con los escasos signos auscultatorios: el patrón más característico es la presencia de un infiltrado perihiliar bilateral, que progresa de forma difusa hacia la periferia, preferentemente a las regiones basales, sin adenopatías ni derrame pleural; ocasionalmente hay infiltrados múltiples, consolidaciones unilaterales o cavitación (Fig. 16.14.9). El diagnóstico definitivo se establece por la observación del parásito en exudado respiratorio o tejido pulmonar obtenido por biopsia (preferentemente por toracotomía).

El *tratamiento* específico lo constituye la asociación TMP-SMZ a dosis de 20 mg/kg/día de TMP y 100 mg/kg/día de SMZ, dividido en 4 fracciones por VO durante dos semanas; por vía EV la dosis es de 10-15 mg/kg/día de TMP y 50-75 mg/kg/día de SMZ. Esta misma asociación es recomendable como profilaxis en niños con leucemia aguda a dosis de 5 mg/kg/día de TMP y 25 mg/kg/día de SMZ por vía oral, tres días a la semana. En casos rebeldes o en niños inmunodeprimidos se utilizará la pentamidina (4 mg/kg/día) en 4 dosis durante un mínimo de 10 días) sin asociarla al anterior. También ha sido aplicada en aerosol. La asociación precoz, en los primeros tres días de enfermedad, de corticoterapia, mejora en gran manera el pronóstico de esta neumonía.

Neumonía micótica

Dentro de las micosis capaces de producir neumonía se distinguen dos grupos de hongos: a) patógenos, como blastomicosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis, que ocasionan enfermedades cuyo curso y síntomas pueden ser semejantes a enfermedades infecciosas clásicas. b) Oportunistas: como aspergilosis, candidiasis, criptococosis y mucormicosis, que sólo originan enfermedades en condiciones no totalmente aclaradas, pudiendo ser saprófitos en el hombre. Existen, además, las pseudomicosis, también llamadas bacterias superiores, constituidas por nocardias y actinomices. Para más datos véanse los capítulos 10.1 a 10.8 de micosis en la infancia.

Neumonía por aspiración

La neumonía aspirativa suele darse especialmente ante la presencia de vómitos o regurgitaciones sobre todo en procesos que favorezcan la disminución del nivel de conciencia, tales como los estados postanestesia, drogas, epilepsia, sueño profundo, encefalopatías y debilidad extrema. La clínica puede variar según las características del material aspirado y, sobre todo, del pH, siendo las consecuencias más graves en aquellos de pH menor de 2,4 con aparición de broncoespasmo e hipotensión inmediata. En estos casos puede haber riesgo de necrosis de las mucosas y consolidación hemorrágica del pulmón.

Para más información, conviene consultar los capítulos 16.16 y 27.7.

Neumonía por inmersión

En el 85-90% de los casos la respuesta a la inmersión inesperada en el niño es la aspiración masiva. Tanto si es de agua dulce como de salada, esta aspiración puede causar insuficiencia pulmonar, aunque los acontecimientos o mecanismos que conducen a ella sean diferentes en uno y otro casos. El edema pulmonar suele ser más importante en la aspiración de agua salada debido al gradiente positivo en el interior de los alvéolos, mientras que el agua dulce produce mayor alteración del surfactante con la consiguiente tendencia a la atelectasia. En ambos casos existirán trastornos de la ventilación-perfusión, derivaciones intrapulmonares, reacciones inflamatorias con capilaritis y alveolitis (véase cap. 27.7).

Neumonías por hidrocarburos

Entre el 5-7% de todas las intoxicaciones accidentales en niños son debidas a productos que contienen hidrocarburos, aunque en la mayoría de las ocasiones no llegan a ingerirse grandes cantidades que supongan un peligro para el niño. La inhalación masiva de hidrocarburos puede causar una reacción de gran amplitud caracterizada por necrosis bronquial y alveolar, inflamación intersticial, edema pulmonar hemorrágico e incluso formación de membrana hialina (véase cap. 27.7).

Neumonía del síndrome tóxico

La neumonía ha constituido la manifestación patológica más relevante del síndrome tóxico por ingestión de aceite de colza desnaturalizado, intoxicación que en 1981 y 1982 afectó en España a unas 20.000 personas, principalmente de las provincias de Madrid y de la Comunidad de Castilla y León, de las cuales algo más de 3.000 eran niños. Posiblemente se trate de una lesión generalizada por liberación de radicales libres que alterarían el equilibrio redox de las células. A nivel pulmonar la lesión inicial asentaría en los capilares pulmonares con edema intersticial; las células alveolares resultarían lesionadas con trastorno de la síntesis de surfactante y atelectasia secundaria. Entre las *manifestaciones clínicas* destacó la sintomatología pulmonar, responsable de la mayoría de fallecimientos, las manifestaciones cutáneas, la fiebre y la astenia. Menos frecuentemente se presentó en estos momentos cefalea, anorexia, abdominalgias y calambres musculares. En la radiología aparecía el edema pulmonar con patrón intersticial perialveolar y perivaso-bronquial con afectación alveolar y evolutiva y eventual derrame pleural de escaso volumen. De los tres mil niños afectos fallecieron algo más de treinta; en bastantes casos, superada la fase aguda se asistió al desarrollo de una patología neuromuscular con atrofia muscular secundaria, que requirió medidas prolongadas de fisioterapia.

Alteraciones pulmonares producidas por fármacos

El daño producido por numerosos fármacos antineoplásicos constituye en la actualidad un problema creciente debido a su uso cada vez mayor en tratamiento del cáncer en la infancia. Se describen sus características clínicas y evolutivas en el capítulo 16.16.

Neumonía por hipersensibilidad

Denominada también alveolitis alérgica extrínseca, comprende un conjunto de enfermedades caracterizadas por inflamación crónica del pulmón secundaria a la inhalación repetida de polvos orgánicos; de forma característica, se produce un empeoramiento progresivo con la exposición continua al antígeno. La enfermedad afecta principalmente al adulto, aunque se describe esporádicamente en niños.

Afectación pulmonar en las conectivopatías

La enfermedad pulmonar primaria es rara en niños con conectivopatías, aunque ha sido descrita en todas ellas en forma de infiltrado intersticial bilateral de predominio basal. Sin embargo, la causa más común de afectación pulmonar en estos pacientes es la infección, especialmente

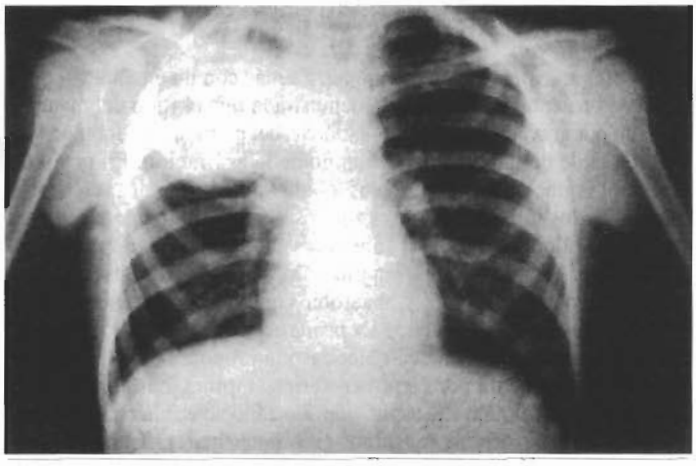


Figura 16.14.10. Absceso pulmonar primario en fase inicial.

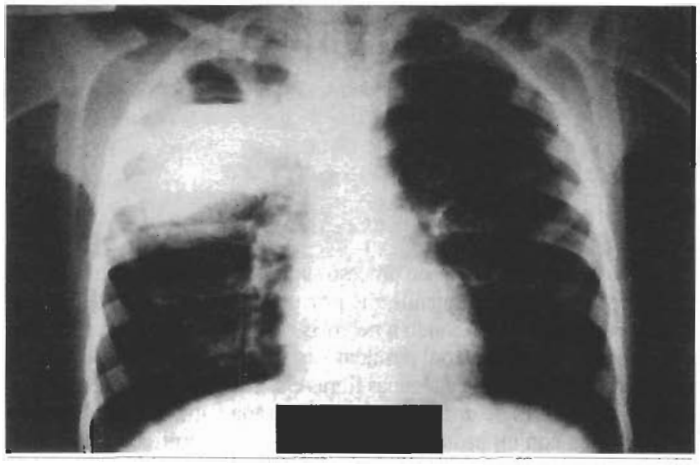


Figura 16.14.11. Caso anterior, imagen tras una vómica por apertura bronquial.

la originada por microorganismos oportunistas. En consecuencia, es preciso realizar cultivos, determinaciones serológicas y examen histopatológico antes de que los hallazgos clínicos y radiológicos puedan atribuirse a la enfermedad subyacente (véase cap. 4.12).

Absceso pulmonar

Es una colección supurada, purulenta, no tuberculosa, localizada en el parénquima pulmonar, por lo general única. Se adelantan 2 aspectos radiológicos (Fig. 16.14.10 y 16.14.11). Se expone en el capítulo 16.15.

PROFILAXIS

La profilaxis general de la neumonía comunitaria es la propia de las enfermedades infecciosas transmitidas por vía aérea que, como es sabido, a nivel de exposición, suele ser poco efectiva. Por otra parte, las infecciones más graves ocurren en los primeros años por lo que se requiere protección desde los primeros meses tras el nacimiento. Además, es de esperar que el uso rutinario de beta-lactámicos en las infecciones respiratorias incremente la presión de selección a favor de las cepas resistentes a beta-lactamasas con lo que éstas incrementarán su incidencia. Desde una perspectiva general y con el fin de reducir su frecuencia se aconseja mejorar la selección de los pacientes para el tratamiento en infecciones de vías bajas de origen comunitario, diversificar el uso de antimicrobianos y vigilar exhaustivamente las resistencias; pero los resultados alcanzados suelen ser pobres. Las recientes vacunas contra el *Hi*b son seguras y eficaces para la enfermedad invasora. Existen 4 tipos de vacuna conjugada para el *Hi*b que se incluyen en los calendarios vacunales rutinarios. Por el contrario, la vacuna neumocócica de polisacáridos capsulares no es eficaz en lactantes y niños pequeños y no protege suficientemente frente a las infecciones de las mucosas. Desde el año 2002 se dispone en España de una vacuna conjugada heptavalente (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) que se ha mostrado segura e inmunogénica en niños menores de 6 años (véase el capítulo de Vacunas). Los estudios poscomercialización demuestran en EE.UU. y Europa que esta vacuna es altamente eficaz para la prevención de la enfermedad neumocócica invasora (bacteriemia, sepsis y meningitis) en lactantes y niños pequeños. En relación a la neumonía de origen comunitario la efectividad de la vacuna es más difícil de evaluar si se tiene en cuenta la escasa identificación etiológica, pero se estima del 40-80% para el caso de neumonías de probable etiología bacteriana confirmadas radiológicamente.

Después del fracaso inicial con virus muerto, el desarrollo actual de vacunas para el VRS resulta prometedor a partir de subunidades víricas, virus vivo atenuado o vacuna con un vector, siendo deseable su inclusión en una vacuna múltiple combinada. En lactantes de riesgo se ha empleado la gammaglobulina hiperinmune anti-VRS; también en los últimos años se ha orientado la profilaxis de la infección por VRS en lactantes de riesgo (prematuros, lactantes con broncodisplasia pulmonar o cardiópatas) mediante la administración mensual durante la temporada anual epidémica con anticuerpos monoclonales (Palivizumab) con resultados satisfactorios. Se está trabajando activamente en el desarrollo vacunal frente al VRS tratando de incluirla en una vacunación combinada para lactantes. A mitad del 1998 se publicó la efectividad de una vacuna intranasal frente al virus de la influenza A (H3N2) y B para niños sanos que mereció el comentario editorial del *New England Journal of Medicine*. También se encuentra en fase experimental la profilaxis vacunal de otras infecciones víricas respiratorias, como virus parainfluenza ensayando nuevos procedimientos, como el uso de microesferas que vehiculan los virus vivos, atenuados por ingeniería genética; esta novedad permite alcanzar altos niveles de antigenicidad y escasa virulencia pero actualmente no se han superado siquiera los experimentos animales.

Para más detalles consúltese el capítulo 5.4.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Black S, Shinefield H, Ling S et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Ped Infect Dis J* 2002; 21: 810-5.
- Brines J, Hernández R. Neumonías en la infancia. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1238 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Brines J, Hernández R. Neumonías en la infancia. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 591.
- Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Red Book 2003. 26ª ed. (ed. español). Barcelona: Medical Trends, 2004.
- García García ML, Calvo Rey C, Martín del Valle F et al. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr* (Barc) 2004; 61: 213-8.
- Hernández R, Tortajada M, García-Muñoz E et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children 3 months to 5 years of age for prevention pneumonia: a case-control study. ESPID 22 Annual Meeting 2004. Tampere, Finlandia (Abstract).
- Jartti T, Van den Hoogen B, Garofalo R et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002; 360: 1393-1394.
- Lakhanpaul M, Atkinson M, Stephenson T. Community-Acquired Pneumonia in Children: A clinical update. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2004; 89: 29-34.
- Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD004977. DOI: 10.1002/14651858.CD004977.
- McIntosh K. Community-Acquired Pneumonia in Children. *NEJM* 2002; 346: 429-37.
- Michelow IC, Olsen K, Lozano J et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-7.
- Reina J. Metapneumovirus humano (MPVh), un nuevo patógeno causante de infecciones del tracto respiratorio. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 245-7.
- Shoham Y, Dagan R, Givon-Lavi N et al. Community-Acquired Pneumonia in Children: Quantifying the Burden on Patients and Their Families Including Decrease in Quality of Life. *Pediatrics* 2005; 115: 1213-9.
- Stockton J, Stephenson I, Fleming D et al. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 897-901.

16.15 Absceso pulmonar

J. Pérez-Frías

El absceso pulmonar es un proceso supurativo y circunscrito causado por microorganismos piógenos que provocan la destrucción del parénquima pulmonar, progresando a necrosis central y creando una cavidad que puede contener material purulento así como restos de tejido pulmonar necrótico, leucocitos y algunas fibras elásticas. Inicialmente es imposible diferenciarlo de una neumonía localizada pero, cuando la lesión se comunica con un bronquio, parte del tejido necrótico es reemplazado por aire, produciendo la clásica imagen radiológica hidroaérea. La presencia de múltiples lesiones menores de 2 cm de diámetro se define arbitrariamente como "neumonía necrotizante" y es indistinguible de un absceso.

Los abscesos pulmonares en la infancia han sido calificados como *primarios* cuando ocurren en un niño sano y *secundarios*, cuando existen factores predisponentes que pueden encuadrarse en alguno de los apartados siguientes: 1) infecciones previas, como procesos bronconeumónicos, sepsis, absceso periamigdalar y faringoamigdalar o émbolos sépticos; 2) inmunosupresión; 3) aspiración bronco pulmonar por trastornos de la deglución, encefalopatías, parálisis del glosofaríngeo, fístulas esófago traqueal y esófago bronquial; 4) intervenciones abdominales; 5) bronconeumopatías crónicas, como bronquiectasias de cualquier etiología incluyendo la FQ.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se conocen cuatro mecanismos principales posibles de formación de un absceso pulmonar:

1. *Broncógeno:* por obstrucción causada por inflamación de la pared bronquial propagada al parénquima o aspiración de cuerpos extraños. Otra posible causa sería la aspiración de material infectado (flora normal de la nasofaringe y bucofaríngea) en situaciones en las que los mecanismos locales de defensa están comprometidos por factores como cirugía reciente (dentaria u ORL) o por enfermedad sistémica.
2. *Hematógeno:* embolias sépticas alojadas en las ramas de la arteria pulmonar; la procedencia de los gérmenes puede ser un foco metastático, como endocarditis derecha o tromboflebitis séptica (infrecuente en niños),
3. *Origen neumónico:* a partir de lesiones primitivamente situadas en el parénquima pulmonar (focos neumónicos).
4. *Extensión de una supuración vecina,* tal como absceso hepático, heridas y traumatismos pulmonares, postcirugía y otros.

Los abscesos pulmonares representan un foco de supuración rodeado por una pared fibrosa bien formada. En la TC pulmonar con contraste se manifiesta como una cavidad rellena de líquido, o aire y líquido, cuyas paredes captan contraste. Típicamente no hay evidencia de necrosis en el tejido pulmonar adyacente. La localización más frecuente es en el pulmón derecho, sobre todo en el lóbulo superior. La pared del absceso reciente está formada por tejido pulmonar friable e infiltrado neumónico con signos incipientes de organización. Un absceso antiguo está delimitado por una membrana piógena. Alrededor se encuentran, por lo general, zonas atelectásicas o bien signos de neumonía descamativa. La resolución del absceso ocurre después del vaciamiento espontáneo o quirúrgico, con colapso y cicatrización.

Las cavidades que persisten son frecuentemente colonizadas por hongos, especialmente *Aspergillus* (aspergiloma) y por bacterias del género *Actinomices*. El vaciamiento a la cavidad pleural provoca un empiema y, más raramente, un pioneumotórax que, si al mismo tiempo está en relación con el árbol bronquial, podría terminar dando lugar a una fístula bronco-pleural.

ETIOLOGÍA

Etiología aspirativa orofaríngea. Es más común en adultos, pero se puede presentar en niños. Está demostrado que el flujo del material aspirado por gravedad depende de las áreas del pulmón, y el lóbulo afectado depende de la posición al tiempo de la aspiración. En posición supina, el segmento posterior de los lóbulos superiores y los segmentos apicales de los lóbulos inferiores son los más comúnmente afectados; por eso, en el niño los lóbulos superiores son los más comprometidos. Se ha demostrado la naturaleza polimicrobiana de estos abscesos que incluye gérmenes aeróbicos y anaerobios que forman parte de la flora normal de la orofaringe. Pueden ser *primarios o secundarios*; si existen causas predisponentes, en cualquier caso la proporción en la infancia está casi al cincuenta por ciento en series amplias. Las condiciones que predisponen al niño a la aspiración son conocidas: alteraciones neurológicas (retraso mental), trastornos gastrointestinales (fístula tráqueoesofágica, reflujo gastroesofágico y trastornos de la deglución). La cirugía del área ORL y dentaria también puede facilitar la entrada de estos microorganismos.

Históricamente, la bacteria más frecuentemente aislada en los abscesos pulmonares es *Staphylococcus*, que suele presentarse como el causante de un proceso neumónico acompañado casi siempre de derrame pleural. En el estado inicial de la neumonía se forman neumatoceles, que usualmente son pequeños y de pared delgada como resultado de necrosis alveolar y bronquiolar. Otras bacterias que más frecuentemente causan neumonías en pediatría, como el *S. pneumoniae* y el *H. influenzae*, raramente dan lugar a abscesos. No obstante, las series más recientes indican que actualmente es el neumococo el agente más probable, sobre todo en los abscesos primarios. Esto podría deberse a que se ha comprobado un aumento de las complicaciones por este agente patógeno. La neumonía causada por *enteropatógenos gramnegativos* ocurre en RN y niños mayores inmunosuprimidos, pero es raro que se presenten en niños sanos; en éstos, la *Klebsiella* ocasiona enfermedad grave con necrosis del parénquima pulmonar y la formación de abscesos es común. *Pseudomonas* es frecuente en niños que sufren FQ, pero es raro que ocasione abscesos. Otros microorganismos, como legionela, histoplasma, nocardia, actinomices y *M. tuberculosis*, pueden ocasionar abscesos en niños con inmunosupresión.

Las *infecciones por anaerobios* pueden ocurrir en niños propensos a la neumonía aspirativa por las causas predisponentes ya mencionadas, especialmente procesos neurológicos. La fuente son bacterias de la flora orofaríngea donde estos organismos superan a los aerobios en la proporción de 10:1 y, como consecuencia de su llegada al pulmón, pueden dar lugar a neumonía por aspiración, empiema o absceso pulmonar Los anaerobios predominantes son *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas* sp. y *Bacteroides fragilis*. El tratamiento correcto de estos cuadros incluye la administración de antibióticos con actividad contra aerobios y anaerobios. Los abscesos amebianos, extraordinariamente raros en nuestro medio, completan las posibles causas.

Diseminación hematógena. Puede originar trombos sépticos de las venas periféricas infectadas; los gérmenes que ocasionan más frecuentemente estos trombos son *Staphylococcus* coagulasa positivo o negativo y los enteropatógenos. La endocarditis por compromiso del lado derecho del corazón origina trombos sépticos que llegan al pulmón; los estreptococos, los *Staphylococcus*, los gérmenes gramnegativos y los hongos, pueden ser responsables de la endocarditis. Cuando el origen es hematógeno, hay abscesos pequeños y múltiples y se localizan en las zonas subpleurales.

CLÍNICA

El *comienzo puede ser agudo o insidioso*. Los síntomas más precoces suelen ser los de una neumonía, es decir, malestar general, anorexia, tos productiva en niños mayores, sudoración y fiebre. Excepto que el absceso esté completamente encapsulado, el esputo es purulento y, con frecuencia, hemoptoico. La presencia de olor pútrido (olor fétido y pene-

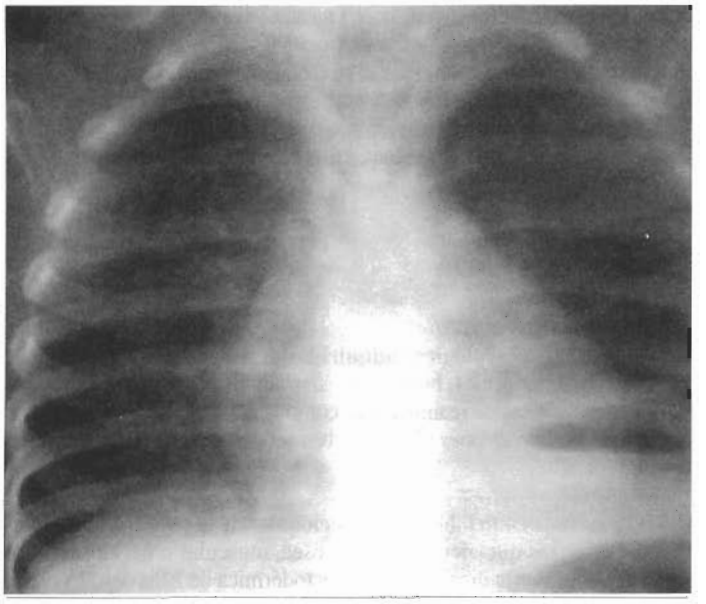


Figura 16.15.1. Imagen inicial de absceso pulmonar poco demostrativa

trante, a menudo percibido incluso a cierta distancia del enfermo) es típica de las infecciones por bacterias anaerobias. Si la presentación es aguda puede haber un estado de gran postración y fiebre elevada. A veces, dolor abdominal y torácico, sobre todo si la pleura está afectada. Entre los signos de la *exploración clínica* destacan la posible presencia de matidez a la percusión, que señala el proceso de consolidación neumónica localizada, y, en general, abolición del murmullo vesicular, a la auscultación. A veces se auscultan crepitantes como en las neumonías lobares típicas. En las cavidades de gran tamaño pueden auscultarse timpanismo y un soplo anfórico característico

Si el absceso se *cronifica*, cuadro muy infrecuente en la infancia y en nuestro medio, pero observado aisladamente si la patología es importada –aparecen pérdida de peso, anemia y osteoartropatía hipertrófica pulmonar (acropaquias)–. La exploración del tórax puede no revelar signo alguno en esta fase crónica de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Es preciso solicitar estudios de imagen para confirmar el cuadro y un cultivo de muestras del esputo para conocer el origen de la infección. La existencia de un absceso pulmonar es sugerida por los signos y síntomas descritos anteriormente.

Radiología. Las radiografías de tórax (Fig.16.15.1) practicadas en una fase temprana de la enfermedad pueden mostrar una *consolidación segmentaria o, más frecuentemente, lobar* que, en ocasiones, se hace globulosa a medida que el pus la distiende. Tras su rotura y drenaje a través de un bronquio, la radiografía muestra una *cavidad con un nivel hidroaéreo*. Si las radiografías de tórax sugieren la existencia de una lesión subyacente o la presentación es atípica, la TC puede permitir una mejor definición anatómica. *Está claramente demostrada la superioridad de la TC sobre la radiología convencional* para establecer tanto el diagnóstico como la actitud terapéutica a seguir, especialmente si se plantea una opción quirúrgica. En el capítulo anterior se pueden ver 2 imágenes clásicas (Figs. 16.14.10 y 16.14.11).

Esputo. Debe examinarse mediante tinción y cultivo para bacterias, hongos y micobacterias. La atribución de la enfermedad a gérmenes anaerobios suele requerir la obtención de una muestra *mediante aspiración transtraqueal o transtorácica o fibrobroncoscopia*. El esputo expectorado no es adecuado para efectuar este diagnóstico, pues la boca contiene normalmente microorganismos anaerobios que contaminan la muestra durante su paso por las vías aéreas superiores. Los procedimientos invasivos deberían reservarse para los casos que muestran una presentación atípica. Una vez iniciado el tratamiento con antibióticos, no existe un método fiable para obtener especímenes adecuados.

Broncoscopia. No será necesaria si la respuesta al tratamiento antibiótico es adecuada y si no hay razón para sospechar la existencia de un cuerpo extraño Si estas causas pueden descartarse y existe una respuesta clínica satisfactoria, la broncoscopia habitualmente puede diferirse; en caso contrario puede ser un elemento diagnóstico esencial.

Diagnóstico diferencial. Las lesiones que simulan un absceso pulmonar son poco frecuentes en la infancia. Incluyen bronquiectasias, empiema secundario a fístula broncopleural, tuberculosis, infecciones pulmonares micóticas, bulla o quiste aéreo pulmonar infectado, secuestro pulmonar, absceso subfrénico o hepático y granulomatosis de Wegener. La historia clínica detallada, exploración clínica repetida y las técnicas descritas, permitirán diferenciar habitualmente estos cuadros del absceso pulmonar simple.

TRATAMIENTO

La curación rápida y completa de un absceso pulmonar depende del tratamiento antibiótico adecuado. La mayoría de los pacientes se recuperan totalmente sin necesitar intervención quirúrgica. En el 80-90% de los casos los abscesos pulmonares responden a tratamiento antibiótico intravenoso unido al drenaje postural. Lo ideal es la identificación del microorganismo mediante cultivo, con lo que es posible aplicar un tratamiento más eficaz, pero la *terapia empírica* debe ser establecida precozmente con antibióticos que cubran perfectamente el espectro de anaerobios y aerobios habituales, como estafilococo y neumococo resistente. Una opción terapéutica inicial podría ser *cefotaxima* (200 mg/kg/día) *asociada a clindamicina* para control de anaerobios (40 mg/kg/día) y *teicoplanina* (10 mg/kg/día) como antiestafilocócica. Si logra definirse el agente etiológico se instaurará tratamiento específico según antibiograma.

La *broncoscopia* está indicada siempre si el absceso permanece y la causa es un cuadro obstructivo endobronquial permitiendo identificar la causa de la obstrucción y extraer el cuerpo extraño si es el causante. La *aspiración terapéutica con aguja*, guiada por ecografía o TC, puede acelerar la recuperación y ayudar a identificar la etiología.

En los casos refractarios al tratamiento médico se recomienda un *drenaje percutáneo con catéter*. Sólo en un pequeño porcentaje de casos –menos del 5%– es necesario llegar a la *resección quirúrgica*. Las causas que requieren intervención quirúrgica son, fundamentalmente, abscesos fúngicos. El patrón de presentación es diferente en inmunocompetentes (abscesos múltiples, próximos, pequeños y circunscritos a un solo lóbulo) e inmunodeficientes (abscesos afectando a más de un lóbulo); en ambos casos la opción quirúrgica suele ser favorable, con posibilidad de reintervención mayor en pacientes inmunocomprometidos.

Las *complicaciones*, incluso tras drenaje percutáneo o cirugía, no son raras, especialmente por la presencia de neumatoceles de larga evolución y, ocasionalmente, fístulas broncopleurales con neumotórax persistente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allewelt M, Schuler P, Bolcskei PL et al. Study Group on Aspiration Pneumonia. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 163-70.
- Brook I. Anaerobic pulmonary infections in children. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20: 636-40.
- Hoffer FA, Bloom DA, Colin AA et al. Lung abscess versus necrotizing pneumonia: implications for interventional therapy. *Pediatric Radiology* 1999; 29: 87-91.
- Koucu P, Ahmetolu A, Çay A et al. Computed tomography evaluation of cavitary necrosis in complicated childhood pneumonia. *Austral Radiology* 2004; 48: 318.
- Levison J, Van Asperen P, Wong C et al. The value of a CT-guided fine needle aspirate in infants with lung abscess. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 474-6.
- Moreno Galdó A. Neumonía comunitaria grave. Mesa Redonda. Manejo de la patología respiratoria grave en el niño. *An Pediatr* 2003; 58 (S1): 35-42.

- Pérez Frías J, Pérez Ruiz E, Cordón Martínez A. Pulmonary diagnostic procedures: bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26 (Suppl): 234-7.
- Pérez Frías J, Pérez Ruiz E, Valdés P et al. Aire y líquido en patología pleural. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (Supl 2): 23-9.
- Tan TQ, Mason EO, Wald ER et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae. *Pediatrics* 2002; 110: 1-6.
- Tseng YL, Wu MH, Lin MY et al. Surgery for lung abscess in immunocompetent and immunocompromised children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 470-3.
- Wali SO, Shugaeri A, Samman YS et al. Percutaneous drainage of pyogenic lung abscess. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 673-9.
- Yen CC, Tang RB, Chen SJ et al. Pediatric lung abscess: a retrospective review of 23 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 45-9.

16.16 Bronconeumopatías diversas

E. Tardío-Torío, E. Sánchez-Sánchez, M. Cruz-Hernández

Consecuencia de los progresos médicos es la cronificación de algunas afecciones, la mayor supervivencia y el conocimiento de nuevas entidades. Descartadas las principales bronconeumopatías, que han sido revisadas en otros capítulos, quedan diversas afecciones del aparato respiratorio, con las características frecuentes de ser enfermedades crónicas. Las bronconeumopatías crónicas durante mucho tiempo han estado presididas por la tuberculosis pulmonar, el asma, la fibrosis quística y las bronquiectasias, pero, como se podrá ver, las posibilidades etiopatogénicas han cambiado y no siempre tienen una evolución prolongada.

BRONCONEUMOPATÍAS INFECCIOSAS RECIDIVANTES

Preocupan en especial cuando aparecen diversos episodios de neumonía, confirmados con el cuadro clínico y radiológico, con intervalos de resolución completa e incidencia mayor de dos episodios por año. Se debe diferenciar de los conceptos de neumonía no resuelta (el proceso continúa activo, persistiendo los síntomas y las alteraciones radiológicas) y neumonía de resolución lenta: la curación tarda más tiempo de lo habitual en producirse, debido a diversos factores, como virulencia del microorganismo causante, enfermedad de base que entorpece la evolución favorable, alteraciones de los sistemas de defensa, antibiótico no indicado o elementos yatrógenos. Las bronconeumopatías infecciosas recidivantes son frecuentes en la infancia, por lo que su consideración global parece la mejor introducción de este complejo capítulo.

Alteraciones de las vías respiratorias altas. Las infecciones de vías respiratorias altas, principalmente en el anillo de Waldeyer, pueden ser causantes de infecciones respiratorias repetitivas bajas, por afectación de vecindad, manifestación de patología focal o como alteración de la mecánica respiratoria al tener que proceder a la respiración de tipo bucal, condicionando que falle uno de los mecanismos defensivos de la respiración. En este grupo se incluyen las sinupatías, en especial pasada la primera infancia, produciendo el discutido síndrome sinubronquial, así como su importancia en el asma, mucoviscidosis y síndromes de inmovilidad ciliar.

Malformaciones de vías respiratorias bajas. Son muy diversas, como agenesia e hipoplasia pulmonares, aplasias bronquiales, quistes pulmonares y bronquiales, secuestro pulmonar, bronquiectasias localizadas o difusas, estenosis bronquiales, alteraciones traqueales, traqueomalacia o enfermedad adenomastoidea quística. En todas ellas la infección repetida puede ser el inicio de su manifestación y con ella se descubre a veces la patología malformativa.

Anomalías morfológicas adquiridas de vías bajas. Van desde las "bullas" o neumatoceles, bronquiectasias adquiridas y procesos secundarios a las técnicas de reanimación, como la displasia broncopulmonar. *Secuelas de las infecciones virales.* Deben ser destacadas, por lo que serán revisadas aparte.

Alteraciones morfológicas y funcionales de la caja torácica. Pueden ser procesos que afecten la parte ósea, muscular o nerviosa. Entre otros cabe señalar la displasia condroectodérmica de Ellis-Van Creveld, el síndrome de Marfan, la distrofia asfixiante de Jeune y el pectum excavatum. Las alteraciones de la función muscular del diafragma (principal músculo respiratorio) o de los músculos intercostales o accesorios de la respiración, pueden ser causantes de una ventilación deficiente y, en consecuencia, de infecciones repetidas, temibles en todas las miopatías y frecuente causa de *exitus* en la enfermedad de Duchenne. Dentro del grupo de causa nerviosa las más importantes son las parálisis frénicas de cualquier etiología, la poliomielitis (en otros países) y la enfermedad de Werdnig-Hoffmann.

Procesos nerviosos centrales. Toda alteración nerviosa central que afecte a la función respiratoria, así como la deglución, son causa de trastornos respiratorios de repetición, como ocurre en la parálisis cerebral.

Trastornos nutricionales. La malnutrición proteico-calórica, raquitismo, escorbuto, anemias ferropénicas o carencia de vitamina A, actúan a distintos niveles patogénicos, en especial de la inmunidad, favoreciendo las bronconeumopatías infecciosas recidivantes.

Alteraciones cardiovasculares. Sobre todo las cardiopatías complicadas con cor pulmonale, ingurgitación pulmonar o con anillos vasculares.

Afecciones digestivas. La fisura palatina, las fístulas traqueoesofágicas, los trastornos de la deglución, el RGE y enfermedades emetizantes, deben ser investigadas con especial interés en estos niños, configurando el área común de "neumogastroenterología".

Inmunopatías. Tanto por deficiencia, como por hipersensibilidad, es un grupo etiopatogénico de mayor importancia, recordando la trascendencia del terreno inmunológico, sea en exceso (hipersensibilidad inmunológica, asma), como por defecto (inmunodeficiencias). El ejemplo del SIDA es elocuente, junto al extenso grupo de niños con inmunodepresión yatrógena. Tal es el caso de la inmunodeficiencia obligada en los trasplantados, con algunas complicaciones específicas, como la bronquiolitis obliterante.

Infecciones recurrentes. Consecutivas o favorecidas por factores irritantes del medio ambiente, contaminación o tabaquismo, entre otros factores. La infección recidivante pulmonar es una situación clínica frecuente, que requiere una buena sistemática de estudio diagnóstico. La orientación clínica inicial se enfocará a determinar los datos que aclaren los posibles factores etiopatogénicos y, en segundo lugar, a establecer la posible repercusión de las infecciones recidivantes de vías respiratorias sobre el crecimiento y desarrollo del niño, en su rendimiento psicofísico y en la posibilidad de secuelas en el propio aparato respiratorio o en otros órganos. Las exploraciones complementarias seguirán un orden e indicación dependientes de la edad y de las conclusiones obtenidas por

Cuadro 16.16.1. Ejemplos de neumonías recidivantes o persistentes, según imagen radiológica

Neumonía recurrente difusa o parcheada
- No infecciosa: asma. Reflujo gastroesofágico. Inmunodeficiencia celular (SIDA, DiGeorge). Fibrosis pulmonares. Bronquiolitis obliterante. Neumopatías por hipersensibilidad. Hemosiderosis pulmonar
- Infecciosa: postviral

Neumonía recurrente de localización variable
- Aspiración (deglución alterada, patología esofágica, reflujo gastroesofágico). Asma bronquial. Fibrosis quística. Inmunodeficiencia humoral (agammaglobulinemia, déficit de IgA, deficiencia de subclases de IgG) y fagocitaria. SIDA

Neumonía recurrente de la misma localización
- Aspiración de cuerpo extraño. Bronquiectasias localizadas. Anomalías estructurales de la vía aérea. Compresiones extrínsecas del árbol bronquial (adenopatía, tumor). Enfisema lobar congénito. Malformación adenomatoide quística. Quiste broncogénico. Secuestro pulmonar. Síndrome del lóbulo medio

la historia clínica. Si los datos obtenidos por la clínica y los exámenes complementarios no son suficientes para detectar ninguna anomalía que explique esta situación, cabe considerar que existen factores ambientales, sociales o inmunitarios, que escapan todavía a los métodos actuales. Los datos derivados del estudio radiológico en neumonías recidivantes se pueden comprobar en el Cuadro 16.16.1.

Dada la multiplicidad de causas, interesa recordar que, en la práctica pediátrica, las neumonías recidivantes, que suelen ser entre el 5-7% de los procesos neumónicos que requieren hospitalización, se deben ante todo a los diversos tipos de aspiración, siguiendo el grupo de niños afectos de asma, inmunodeficiencias, reflujo gastroesofágico y cardiopatía congénita.

CLASIFICACIÓN DE LAS BRONCONEUMOPATÍAS

Aquí se ha preferido una de orientación fisiopatológica (Cuadro 16.16.2), según los mecanismos defensivos del aparato respiratorio predominantemente afectados: filtración, ventilación, respuestas reflejas y función mucociliar, inmunidad local o general, hipersensibilidad y función circulatoria, quedando aún un grupo de procesos idiopáticos o de causa desconocida. Otra clasificación se basa en el *trastorno funcional respiratorio y el patrón establecido*: a) patrón obstructivo o enfermedad pulmonar crónica obstructiva, en la que la resistencia de las vías aéreas está incrementada; b) enfermedad pulmonar crónica que cursa con un patrón restrictivo en relación con la expansión pulmonar, consecuente a la reducción del volumen pulmonar o alteración de la caja torácica; c) trastorno ventilatorio con intercambio aéreo ineficaz. Las causas pueden ser primarias o secundarias, como quedan detalladas en el Cuadro 16.16.3.

BRONCONEUMOPATÍAS POR ASPIRACIÓN

La purificación del aire se efectúa por filtración, impactación y sedimentación. El aire que penetra en el pulmón durante la inspiración sufre un proceso de filtración en la nariz, en donde quedan retenidas las partículas superiores a 0,5 μ. Intervienen en tal filtración las vibrisas de los orificios nasales, las condiciones anatómicas de las vías respiratorias altas y la mucosidad de las mismas. Como respuesta defensiva fisiológica está la tos, el estornudo y la broncoconstricción. El fallo de la filtración producirá síndromes de aspiración, cuya clínica, evolución y gravedad dependerán del tamaño de la partícula y de la sustancia aspirada. Puede ser primaria (accidental), o bien secundaria, a procesos que alteren la filtración y deglución.

Aspiración primaria o accidental. Los frecuentes síndromes de aspiración de evolución predominantemente aguda (cuerpos extraños, aspiración o inhalación de hidrocarburos, agua dulce y salada, gases, polvos y aerosoles) se describen en el capítulo 27.7 de Urgencias, por considerarlos en su inicio como una emergencia pediátrica. Interesa recordar aquí los procesos de evolución crónica, relacionados con antecedentes de cuerpos extraños, que pasaron desapercibidos clínicamente en el momento de su aspiración o que no pudieron ser extraídos completamente. El intervalo libre es variable, siendo en ocasiones de años (Fig. 16.16.1). Se describen cuadros de bronquitis obstructiva, neumonía recidivante, hemoptisis, bronquiectasias y abscesos pulmonares o *formas especiales*, como las indicadas a continuación.

Cuadro 16.16.2. Clasificación fisiopatológica de las bronconeumopatías en el niño, según alteración de los mecanismos defensivos del aparato respiratorio

Filtración
- Aspiración (alimentaria, jugo gástrico, lipoidea, fibra vegetal, hidrocarburos, agua dulce y salada, polvos, gases)
- Reflujo gastroesofágico
- Cuerpos extraños (secuelas)

Ventilación
- Atrapamiento aéreo pulmonar: enfisema lobar congénito
- Insuflación: obstructiva, no obstructiva (enfisema idiopático, déficit de α-1-antitripsina)
- Enfisema intersticial
- Colapso alveolar. Atelectasia

Respuesta refleja y función mucociliar
- Aire inspirado (alteraciones ambientales, tóxicos ambientales)
- Inhibición de reflejos defensivos (estornudo, tos)
- Alteraciones del sistema mucociliar (asma, fibrosis quística, discinesia ciliar)
- Alteraciones morfológicas: primarias (malformaciones), secundarias (virosis, displasia broncopulmonar)

Déficit inmunitario
- Fagocitos (enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad de Chediak-Higashi, disfunción de macrófagos)
- Inmunidad local inespecífica (déficit de lisozima y de IgA-secretoria)
- Inmunodeficiencias específicas (agammaglobulinemias, ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodepresión yatrógena, SIDA)

Hipersensibilidad
- Asma
- Hemosiderosis pulmonar: primaria (idiopática, síndrome de Goodpasture). Secundaria
- Infiltrado eosinófilo
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Alveolitis alérgicas extrínsecas

Funciones circulatorias
- Hipertensión pulmonar
- Hipovascularización (pulmón hiperclaro, síndrome de Mac Leod)
- Trastorno arteriovenoso (fístulas congénita y secundaria)
- Accidente vascular pulmonar (embolia, trombosis, infarto)
- Síndrome de distrés tipo adulto. Sistema linfático

Enfermedades sistémicas y de diversas estructuras
- Metabolopatías, colagenosis, hemopatías

Afecciones idiopáticas
- Intersticio (fibrosis pulmonares idiopáticas)
- Alvéolos (microlitiasis, proteinosis alveolar, neumonía por colesterol)

Aspiración de sustancias pulverulentas. Puede tratarse de talco, celulosa o almidón, entre otras sustancias. Es de conocimiento clásico la *patología broncopulmonar por talco*. Existen cuadros agudos de sofocación y síndromes prolongados, sobre todo si hay una inhalación repetida, que sobrepasa los mecanismos mucociliares normales.

En el *síndrome agudo* la sintomatología dominante es tos irritativa, disnea, estornudos, vómitos, taquicardia y cianosis. El cuadro puede cursar con fiebre y conducir al *exitus* en un 20% de lactantes. El mecanismo patogénico es de una obstrucción bronquiolar con absorción del surfactante y líquido pulmonar. Cuando la evolución lo permite, se producirá más adelante sucesivamente: alveolitis, neumonitis intersticial y granulomas, ya que el talco, al no poder ser transformado por las enzimas, queda como un cuerpo extraño, en el interior de los macrófagos, originando un proceso inflamatorio crónico. También se producirá a la larga una reacción de fibrosis pulmonar, en la que intervienen, tanto la intensidad de la inhalación de polvo de talco, como su composición, con riesgo lejano de neoplasias, ya que los "polvos de talco" pueden contener míni-

Cuadro 16.16.3. Clasificación de las bronconeumopatías según repercusión en la función pulmonar

Enfermedad obstructiva (patrón obstructivo)
- Malformaciones de vías aéreas (causas primarias)
  - Atresia de coanas. Síndrome de Pierre Robin
  - Broncomalacia. Traqueomalacia. Epiglotis laxa
  - Estenosis traqueal. Membrana laríngea
  - Anillo vascular. Vasos aberrantes. Parálisis cuerda vocal
  - Macroglosia, glosoptosis
  - Estenosis bronquial. Enfisema lobar
- Ocupación de vías aéreas (causas secundarias)
  - Aspiración:
    - Meconio. Alimentaria. Reflujo gastroesofágico
    - Cuerpo extraño. Líquido amniótico
    - Incoordinación faríngea. Fístula traqueoesofágica
  - Infecciones:
    - Laringotraqueítis. Bronquiolitis. Epiglotitis
    - Fibrosis quística. Discinesia ciliar bronquial
    - Absceso periamigdalar. Absceso retrofaríngeo
    - Neumonía. Tuberculosis
- Hipertrofia y neoformaciones
  - Hipertrofia amigdalar. Adenoides
  - Papiloma. Hemangioma. Linfangioma
  - Quiste broncógeno. Teratoma
  - Mixoma atrial. Tumores mediastínicos. Metástasis
- Otras (tipo funcional)
  - Laringoespasmo. Asma
  - Broncoespasmo. Edema bronquial

Enfermedad restrictiva (patrón restrictivo)
- Pulmonares o primarias
  - Malformaciones
    - Agenesia. Hipoplasia
    - Enfisema lobar. Quiste congénito. Secuestro pulmonar
  - Atelectasia
    - Enfermedad membrana hialina. Atelectasia obstructiva
  - Infección. Neumonía
    - Fibrosis quística. Bronquiectasias
    - Derrame pleural. Neumatocele
  - Rotura alveolar
    - Enfisema intersticial. Neumotórax
  - Fibrosis pulmonar de distinta etiología y otros
    - Hemorragia y edema pulmonar
    - Displasia broncopulmonar
    - Lobectomía. Neumonitis química
- Alteraciones de la caja torácica
  - Musculares
    - Hernia diafragmática
    - Síndrome de Werdnig-Hoffmann
    - Miopatías congénitas no progresivas
    - Poliomielitis. Botulismo. Eventración
    - Miastenia gravis. Distrofia muscular
  - Esqueléticas
    - Hemivértebras. Agenesia costal. Escoliosis grave
    - Distrofia torácica (Jeune). Cifoescoliosis. Tórax en embudo
  - Otras
    - Distensión abdominal. Obesidad

Trastorno ventilatorio (intercambio gaseoso ineficaz)
- Depresión del centro nervioso
  - Hipertensión intracraneal (traumatismo, tumor, infección)
  - Depresión yatrógena (hipersedación, sobredosificación)
  - Hipoxemia. Hipercapnia
- Defecto de la difusión pulmonar
  - Edema. Fibrosis pulmonar
  - Colagenosis. *Pneumocystis carinii*
- Disminución del área alveolocapilar
  - Embolismo pulmonar. Sarcoidosis. Alveolitis fibrosante
  - Hipertensión pulmonar. Estenosis pulmonar y mitral
- Hematológicas
  - Anemia. Hemorragias

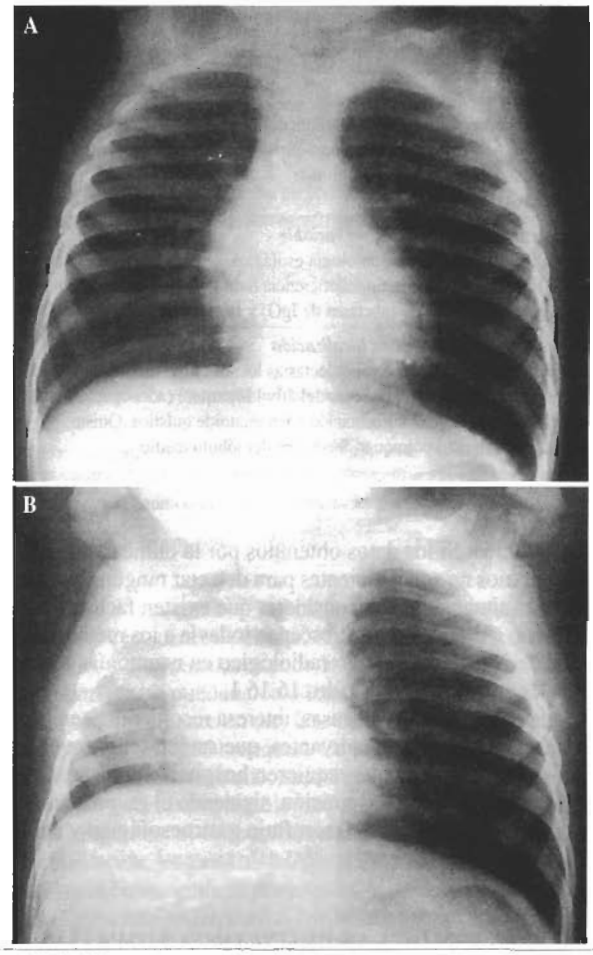


Figura 16.16.1. Bronconeumopatía subaguda por cuerpo extraño vegetal intrabronquial. A) Imagen en inspiración. B) En espiración (hiperinsuflación por mecanismo valvular en pulmón izquierdo.

mas cantidades de asbesto. La *prevención* se basa en evitar en los pequeños la utilización de talco en polvo (lo hay en crema). El tratamiento local y el general con *corticoides* pueden detener la grave evolución de la *talcosis* o inhalación de talco puro.

Talcosilicosis y talcoasbestosis. Son graves bronconeumopatías crónicas laborales propias de adultos y más complejas. En la pediatría actual interesa también en adolescentes el talco inhalado (o inyectado) como adulterante de drogas: heroína, cocaína y metanfetamina. En estos casos aparece igualmente, lo mismo que si se utiliza la mezcla de almidón o celulosa, una neumopatía granulomatosa. La imagen radiológica consiste en nódulos difusos de tamaño pequeño (a veces sólo 1 mm) pero, en ocasiones, hasta 2 cm.

Síndrome de Mendelson. Considerado antes como una complicación de la anestesia, se ha podido demostrar en otras circunstancias. Se trata de la aspiración del jugo gástrico, de elevada osmolaridad y acidez, que en los alvéolos pulmonares produce alteraciones características, que permiten su diferenciación de otras neumopatías por aspiración. Dos circunstancias clínicas, aparte la anestesia, favorecen su aparición en pediatría: lactantes vomitadores y RN con fístula traqueoesofágica. La *anatomía patológica* distingue tres aspectos evolutivos o estadios: 1) predominio de los fenómenos de tipo vascular, alternando zonas normales con patológicas, afectas de una alveolitis edematosa y fibrinohemorrágica; 2) disminuye el edema, pero aparece una congestión mayor y necrosis de las paredes alveolares; 3) infección de las zonas necrosadas, que se transforman en abscesos pulmonares.

Diagnóstico. Tras un período inicial marcado por el cuadro de aspiración, y las consecuencias dependientes de la cantidad aspirada, hay un intervalo libre o de mejoría y posteriormente aparece una agravación brutal por edema agudo de pulmón o desfallecimiento cardiorrespiratorio. Radiológicamente aparece una afectación difusa del parénquima pul-

monar, que poco a poco va localizándose en zonas condensativas e irregulares de predominio derecho y yuxtahiliares. La diferenciación deberá efectuarse especialmente con todos los cuadros de aspiración, edema pulmonar de origen no aspirativo, procesos infecciosos sobreañadidos y neumonías. El pronóstico es malo, habiéndose señalado hasta un 70% de mortalidad. La *profilaxis* requiere evitar los vómitos del lactante, aspirar el contenido gástrico en los niños operados o en coma, sondaje gástrico para evitar el reflujo y aspiración precoz del líquido gástrico contenido en el árbol respiratorio.

Tratamiento: corticoterapia (general y local), antibióticos y diuréticos.

Aspiración lipoidea. Causa la *neumonía lipoidea*, debida a grasas minerales, animales o vegetales. Estas últimas son mejor emulsionadas y expectoradas, produciendo menos alteraciones que las de origen animal, que son hidrolizadas por las lipasas pulmonares, originando ácidos grasos causantes de una intensa reacción inflamatoria. La aspiración de grasas minerales es más rara.

Diagnóstico. Conocimiento de factores predisponentes (fisura palatina) y del antecedente de la aspiración directa de sustancias grasas (leche, aceite de hígado de bacalao, aceite de oliva, parafina, gotas nasales y otros medicamentos oleosos). Una eventual fase aguda va seguida de un curso más o menos lento con posible evolución hacia la fibrosis pulmonar, con tos crónica, febrícula, taquipnea, disnea discreta y crisis de agudización bronconeumónica en infecciones sobreañadidas. Es posible la existencia de formas asintomáticas descubiertas por el *estudio radiológico*, que muestra imágenes inespecíficas infiltrativas o nodulares, que se extienden desde los hilios hasta los campos pulmonares medios y bases, acompañadas de sombras densas peribronquiales. En el esputo puede encontrarse material sudanófilo (macrófagos con gotas de grasa). La confirmación se puede obtener también por biopsia pulmonar.

Tratamiento. La terapéutica médica es poco eficaz. Debe pensarse en la resección pulmonar si el proceso está localizado.

Granulomatosis pulmonar por inhalación de fibras vegetales. Relacionada con trastornos accidentales de deglución o bien condiciones que favorecen la aspiración (encefalopatía, coma, prematuridad, trastornos neurológicos, labio leporino con fisura palatina), la *causa más frecuente* es la aspiración de productos vegetales, principalmente zanahorias, guisantes, judías, lentejas, gramíneas, cacahuetes y harina de algarroba. *Diagnóstico.* Puede ser conocido el episodio inicial de aspiración (dificultad respiratoria aguda) para posteriormente presentar el síndrome granulomatoso. La *radiología* en un principio presenta trastornos de la ventilación (bullas microquísticas, enfisema, atelectasia) y, posteriormente, tras un intervalo libre, aparecen imágenes de aspecto reticulogranular. La *anatomía patológica* confirma el diagnóstico, que se caracteriza por la presencia de una neumonía granulomatosa con reacción de células gigantes multinucleadas ante los cuerpos extraños de naturaleza vegetal. El *pronóstico* es malo: la evolución hacia la muerte es lo más frecuente.

Aspiración secundaria. A este grupo corresponden todos aquellos procesos que repercuten sobre la deglución, sean de base anatómica (ya citados) o funcional (incoordinación respiratoria-deglutoria, síndrome de Riley-Day, parálisis congénita del velo del paladar). En las infecciones broncopulmonares recidivantes se ha destacado la importancia de esta etiología, que debe ser cuidadosamente investigada con distintas técnicas radiológicas.

Bronconeumopatía por reflujo gastroesofágico. Es reconocida la importancia del reflujo hasta el punto de presidir la "neumogastroenterología". No siempre pueden constatarse las manifestaciones primarias de la alteración gastroesofágica (vómitos, regurgitaciones), mientras diversas manifestaciones pulmonares pueden ocupar el primer lugar, como tos nocturna, crisis de cianosis, apneas, laringitis, neumonías recurrentes, bronquitis, hemoptisis, sinusitis, otitis e incluso bronquiectasias o fibrosis pulmonar. Las manifestaciones más frecuentes son la aparición de broncoespasmo y los síntomas de un proceso asmático crónico. El mecanismo de producción pueden ser las aspiraciones recurrentes o mecanismos reflejos vagales (Fig. 16.16.2), sin olvidar que, a su vez, la bronconeumopatía obstructiva puede provocar reflujo gastroesofágico, por la

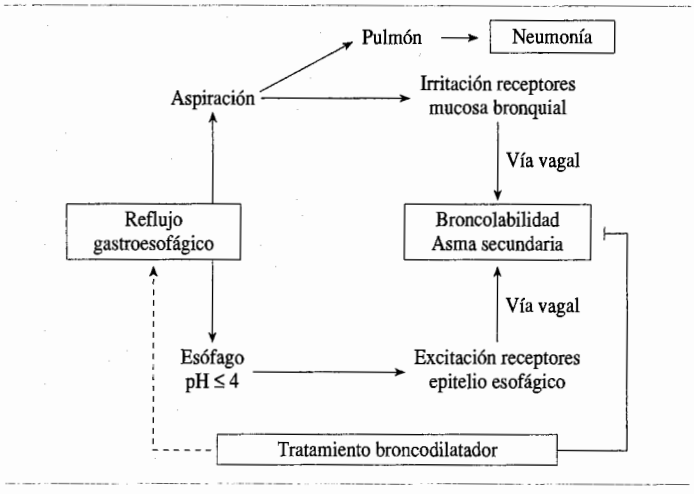


Figura 16.16.2. Principales mecanismos de la afectación respiratoria por reflujo gastroesofágico.

verticalización del diafragma y la acción de los broncodilatadores. *Diagnóstico.* Se efectuará por demostración del reflujo gastroesofágico. *Tratamiento.* En principio será médico; si éste fracasa se recurrirá al quirúrgico. Para más datos véase el capítulo 15.12.

TRASTORNOS DE LA VENTILACIÓN

Las alteraciones de la ventilación pueden ser origen de bronconeumopatías. La obstrucción completa de la luz bronquial dará lugar a la aparición de una atelectasia; la obstrucción incompleta de un bronquio formará un mecanismo valvular y, consecuentemente, insuflación o atrapamiento aéreo de la zona pulmonar correspondiente. La obstrucción puede estar situada en la pared bronquial, dentro de la luz bronquial o bien ser consecutiva a un factor extrínseco y agravada por mecanismos concurrentes, como la infección, la inflamación o la alteración de las secreciones bronquiales.

Insuflación obstructiva o valvular. En este apartado debe incluirse el *enfisema lobar congénito*, revisado en los capítulos de neumopatías del RN (véase cap. 2.16) y malformaciones pulmonares (véase cap. 16.3). El proceso puede permanecer latente y condicionar únicamente síndromes infecciosos respiratorios de repetición hasta que, por un mecanismo sobreañadido, se produce la descompensación. Entonces aparece el cuadro agudo sofocante, generalmente irreversible, del enfisema lobar congénito. Tal predisposición a infecciones respiratorias recidivantes puede depender de la retención del moco bronquial, edema de la mucosa y disminución de la ventilación.

Insuflación obstructiva no congénita. Se considera como un atrapamiento del aire en el interior de los alvéolos, consecutivo a un mecanismo valvular, sin alteraciones, roturas o defectos de los tabiques alveolares. La obstrucción asienta en los bronquios grandes; las obstrucciones bronquiolares son mucho más complejas, al existir la ventilación colateral interalveolar (los agujeros de Kohn comunican los alvéolos entre sí y los canales de Lambert proporcionan una vía accesoria para el paso del aire directamente de los bronquios preterminales a los alvéolos). La distensión o atrapamiento de aire en el interior de los alvéolos repercute en la perfusión pulmonar (disminución) y predispone a la fibrosis. El *atrapamiento aéreo obstructivo generalizado* es conocido en asma, fibrosis quística, ciertas bronquitis y en algunos síndromes de aspiración.

Insuflación no obstructiva o enfisema. La distensión de los alvéolos es consecuencia de la alteración de su estructura, así como de la ruptura de tabiques alveolares. El enfisema no obstructivo o idiopático es raro en los niños. Generalmente, es secundario a fibrosis quística, asma grave, déficit de α-1-antitripsina, alteraciones de tipo vascular, infecciones inespecíficas o inflamatorias difusas y broncoespasmo de repetición.

Enfisema intersticial. Corresponde al acúmulo de aire en el espacio intersticial como consecuencia de la rotura alveolar en el curso de diversos procesos, incluidas las bronconeumopatías crónicas. El enfisema intersticial de causa yatrógena (mecanismos de reanimación, ventilación asistida) tiene evolución favorable y, salvo la existencia de un proceso concomitante (inmadurez anatómica del tejido pulmonar a nivel del alvéolo), no deja alteraciones persistentes ni predispondrá a la cronificación de las infecciones bronquiales y pulmonares. El aire progresa por el espacio intersticial, siguiendo las ramificaciones broncopulmonares en dirección ascendente hasta llegar al mediastino, cavidad pleural y espacio celular subcutáneo (véase cap. 16.21).

Déficit de α-1-antitripsina. Existe una mala neutralización de la actividad proteolítica de los fagocitos, debido a un déficit de α-1-antitripsina, causante de diversas manifestaciones, siendo mejor conocidas en pediatría sus relaciones con la *patología hepática* y menos en la *respiratoria*. La acción de las proteasas liberadas de los fagocitos circulantes, monocitos y granulocitos jóvenes, es neutralizada por la α-1-antitripsina (α1AT), previniendo que el pulmón sea destruido. Cuando la tasa de la misma es baja, se destruirán las membranas alveolares, dando lugar al enfisema. Para más datos, véase el capítulo 16.13.

Atelectasia. Son conocidos los factores anatómicos (estrechez de la vía aérea) y funcionales (facilidad para el espasmo y el edema, etc.), que predisponen a la atelectasia, es decir, a la producción de una parte más o menos extensa de parénquima pulmonar sin aireación, pero con circulación conservada. La *atelectasia congénita* es revisada en las neumopatías neonatales. En la *forma adquirida* aparecerá un colapso postnatal, afectando a un lóbulo (o lóbulos) o bien a un segmento de un pulmón. *Etiología.* Hay que considerar: a) obstrucción intrabronquial: tapón de moco, cuerpo extraño, asma, mucoviscidosis; b) compresión bronquial extrínseca: adenopatías, tumores, anillos vasculares, cardiomegalia, enfisema lobar; c) afectación de la pared bronquial: edema, inflamación de etiología múltiple, estenosis, granuloma, papiloma, carcinoide bronquial y tumores de la pared bronquial; d) compresión del parénquima pulmonar: neumotórax, pleuresía, quilotórax, hemotórax, tumores; e) disfunción o deficiencia del surfactante: distrés respiratorio tipo adulto, enfermedad de la membrana hialina, casi ahogamiento, edema pulmonar, algunas neumonías; f) anomalías torácicas: neuromusculares y óseas.

Diagnóstico. Interesa la distinción de la atelectasia de otros procesos pulmonares, siendo un método valioso la radiografía de tórax en posición anteroposterior y lateral y, en caso necesario, la TC. Es difícil la confusión con exudado pleural localizado, infiltrados o neoplasias. *Evolución.* Cuando es consecutiva a una obstrucción completa de la luz bronquial o a una alteración de la tensión superficial alveolar anormal desempeña un destacado papel en el mantenimiento y cronificación de infecciones pulmonares. En las ocasionadas por compresión, puede reabsorberse el aire preexistente en la zona bronquial correspondiente con un colapso irreversible, que establece un terreno pulmonar favorecedor de una bronconeumopatía crónica. En todo caso, la evolución depende de la lesión previa del bronquio, el mecanismo y causa de la obstrucción, y la eficacia del tratamiento. *Terapéutica.* Ante todo, etiológica.

ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA REFLEJA Y FUNCIÓN MUCOCILIAR

Dentro de este apartado deben ser incluidas las crecientes alteraciones del aparato respiratorio secundarias a su agresión por *agentes nocivos climáticos o del medio ambiente* contaminado (ecopatología respiratoria):

Meteoropatología. Las condiciones extremas del clima, sobre todo frío, calor y humedad provocan o agravan diversos procesos respiratorios. El excesivo calor o frío del aire inhibe la función mucociliar y requiere un esfuerzo de la mucosa nasal para acondicionar el aire a la temperatura adecuada. El mismo proceso deben experimentar los aires muy húmedos, que precisan de una regulación adecuada, además de contener numerosos elementos nocivos. De esta forma el aparato respiratorio, en su parte nasal y faríngea, debe modificar el aire inspirado para proteger al pulmón, colocándolo en óptimas condiciones de calor y humedad. Esta función, junto con la filtración y eliminación de partículas de mayor tamaño, se efectúa en las fosas nasales y faringe. Cuando falla, la lesión se traslada a los bronquios. De sobra conocido es el broncoespasmo por el aire húmedo, tanto frío como caliente.

Alteraciones por ambiente nocivo. Cabe destacar el papel de los polvos alergénicos (vegetales, materias sintéticas, gases), los irritantes en medios cerrados (alteración ciliar por el humo del tabaco), las sustancias pulverulentas industriales (cemento, polvo de las canteras) y, en los medios urbanos, los gases contaminantes, como anhídrido sulfuroso, óxido nitroso, etc., y otros accidentales (cloro, amoníaco). El epitelio bronquial y el nasal, en condiciones normales, defienden al aparato respiratorio de las acciones nocivas de estos agentes: el epitelio nasal absorbe y neutraliza pequeñas cantidades de gases; el aparato respiratorio responde con la inhibición de la respiración y vasoconstricción, con lo que se limita la circulación de aire contaminado por las vías respiratorias periféricas. Sin embargo, cuando la contaminación es masiva, muy prolongada o se añaden partículas de carbón, los mecanismos defensivos se hacen insuficientes y se establece un círculo vicioso (bronquitis hipersecretante, infección, fibrosis), con aparición de *bronconeumopatía*, sobre todo en niños predispuestos por edad (lactante, párvulo), por causas sociales (bajo nivel, malnutrición), inmunológicas (asma, inmunodeficiencias), orgánicas (malformaciones) o bien focos infecciosos en vías respiratorias altas (rinitis, amigdalitis, sinusitis).

Perturbación de las respuestas reflejas. Se trata de un mecanismo defensivo del aparato respiratorio. Por tanto, interesa todo lo relacionado con las anomalías del estornudo, la tos y los movimientos ventilatorios. Así puede suceder en: 1) trastornos del SNC o periférico que impidan el reflejo tusígeno eficaz; 2) alteraciones musculares de la caja torácica y diafragma, que producen una movilidad ventilatoria defectuosa; 3) patología dolorosa, así como medicamentos analgésicos o anestésicos, que disminuyen los reflejos defensivos del aparato respiratorio.

Patología del moco

El mecanismo de aclaramiento mucociliar requiere que el moco sea segregado en cantidades suficientes con una viscosidad y una elasticidad adecuadas para el normal funcionamiento del cilio. Los ejemplos patológicos más conocidos son la fibrosis quística y el asma bronquial. *Asma:* es patente la alteración del moco, que aumenta la viscosidad de las secreciones, hasta provocar un cuadro de taponamiento bronquial y atelectasia de diversa significación clinicorradiológica. Debe diferenciarse el taponamiento bronquial de la impactación mucosa. En el primero aparecen obstruidos los bronquios terminales o periféricos, mientras que en la segunda están ocluidos los bronquios centrales de gran calibre. La zona afectada con mayor frecuencia es el lóbulo medio. Una de las causas más importantes del *síndrome de lóbulo medio* es el asma, seguida por tuberculosis, otras infecciones y los cuerpos extraños.

Fibrosis quística. La perturbación de la función del aparato mucociliar es fundamental y, unida a las inevitables infecciones, condiciona la aparición de lesiones broncopulmonares progresivas e irreversibles (Fig. 16.16.3). En el moco se han demostrado numerosas alteraciones: aumento del volumen de las secreciones, ya muy precozmente; concentración de cloro y sodio bajas pero la de calcio es francamente elevada; aumento de ácidos nucleicos y proteínas; incremento de la viscosidad del moco y también cadenas polipéptidas ricas en prolina, serina, glicocola y, sobre todo, de sialomucina, pero pobre en fucomucina. La presencia simultánea de residuos de ácido siálico y de grupos sulfatos explicaría la característica ácida de este moco. La disminución de la actividad de los cilios en la mucoviscidosis ha sido relacionada con la existencia de un factor sérico de inhibición. Para más datos, véase el capítulo 16.17.

ALTERACIONES CILIARES

Discinesia o inmovilidad ciliar

La anomalía principal es la ausencia de actividad adenosintrifosfatásica, que impide la movilidad de los cilios o más bien motiva una alte-

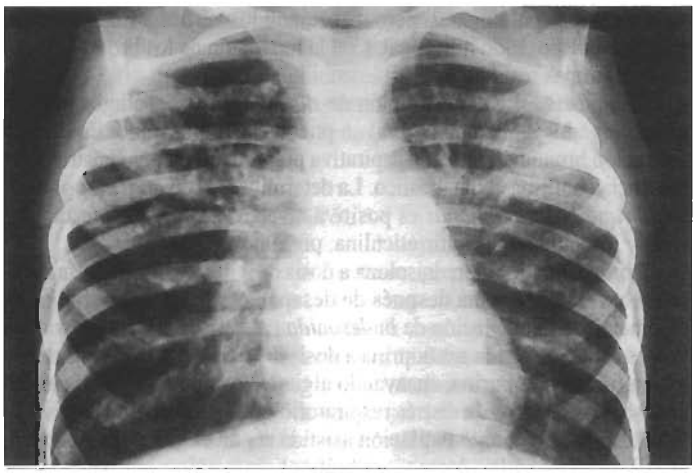


Figura 16.16.3. Fibrosis quística: la bronconeumopatía crónica más importante en la edad pediátrica (se expone en el capítulo 16.17).

ración en sus movimientos, por lo que la denominación más adecuada es "discinesia ciliar". Se considera que es una alteración hereditaria AR, de frecuente repetición en los hermanos y no rara consanguinidad entre los padres (hasta en el 47% de los casos). Su sintomatología y otras características se pueden comprobar en el capítulo 16.18.

Otras causas de función mucociliar anormal. En bastantes casos será secundaria a otra patología, como secuelas de un síndrome de distrés respiratorio con ventilación mecánica prolongada: los pacientes con *displasia broncopulmonar* suelen presentar una función pulmonar anormal en el primer año de la vida. Aunque va mejorando con la edad, se puede prolongar hasta la edad de 4 ó 5 años, quedando posteriormente como alteraciones, hiperreactividad bronquial y un desarrollo pulmonar limitado. En otras ocasiones la disfunción mucociliar es secundaria a diversas *alteraciones morfológicas congénitas*, como en la laringotraqueomalacia y, en general, en el estridor laríngeo congénito, y en las malformaciones pulmonares (aplasia e hipoplasia pulmonares, secuestro pulmonar intralobar, alteraciones quísticas, enfermedad quística adenomatoidea). En estos casos la falta de continuidad fisiológica del aparato mucociliar agrava la ineficacia de la función defensiva pulmonar. En otras ocasiones se trata de anomalías de la *caja torácica*, tanto en su parte ósea, como muscular, condicionando una disminución de la ventilación y movilidad respiratorias con insuficiente drenaje.

Terapéutica. Además de los métodos más específicos, según etiología, estará basada en la *cinesiterapia respiratoria* prolongada, mediante técnicas adaptadas a la edad y con posible participación familiar (percusión, *clapping*, vibraciones). En los brotes de infección es obligada la *antibioterapia*, a ser posible guiada por el conocimiento del germen, su sensibilidad al antibiótico y la difusión de éste en las secreciones bronquiales (macrólidos, cefalosporinas). Serán evitadas algunas infecciones mediante las vacunas oportunas (gripe). *Fármacos estimulantes de la motilidad ciliar*, como los betamiméticos, ayudan a fluidificar las secreciones mucosas.

BRONCONEUMOPATÍA POR INMUNODEFICIENCIA

Es sabida la trascendencia de las infecciones broncopulmonares en los niños con deficiencia inmunitaria de diverso tipo. Su repetición es siempre uno de los datos de sospecha de esta patología (véase cap. 4.3). Se trata de bronquitis de componente obstructivo, neumonías intersticiales, lobares y bronconeumonías, con gran tendencia a las recidivas, a la cronificación y a las complicaciones (bronquiectasias). Es frecuente la asociación de procesos de vías respiratorias altas (rinitis, sinupatías). Los agentes patógenos son, tanto los cocáceos habituales, como otros oportunistas: gramnegativos, *Pneumocystis jiroveci*, micosis (candidiasis) y virus (neumonías por células gigantes o citomegalia). Las infecciones de origen tuberculoso son gravísimas.

Trastornos de la fagocitosis. Destaca la patología respiratoria de la enfermedad granulomatosa crónica infantil, del síndrome o enfermedad de Job, de características similares a la anterior y el síndrome de Chediak-Higashi. Las manifestaciones pulmonares aparecen radiológicamente como neumonías difusas recidivantes, que evolucionan de forma granulomatosa, dando lugar a la presencia de abscesos. No faltan las imágenes hiliofugales. En las formas de predominio nodular pueden visualizarse calcificaciones más o menos discretas. Aunque de difícil apreciación, siempre están presentes las adenomegalias. La patología de la fagocitosis está íntimamente unida a la de la motilidad ciliar.

Alteración de la inmunidad local. Puede tratarse de la ausencia de lisozima, lactoferrina, interferón, IgA secretoria, así como de mucinas bronquiales (fucomucina, sulfomucinas y sialomucinas), que se encuentran en el componente gel del moco bronquial y otras sustancias de la parte acuosa (α-1-antitripsina y factores C_3-C_4-C_5-C_9 del complemento). Los efectos del déficit de α-1-antitripsina ya han sido comentados. La lactoferrina ejerce una potente acción o actividad bacteriostática en diversos sistemas. Es sintetizada en las células glandulares de la mucosa y por los leucocitos polimorfonucleares y fija el hierro, eliminándolo de las secreciones respiratorias con inhibición secundaria de las bacterias ferrodependientes.

Deficiencia de la inmunidad general. Sea la inmunodepresión primaria o secundaria, las infecciones respiratorias son muy importantes. Cabe insistir en la frecuencia del déficit aislado de IgA sérica y su relación con bronquitis, neumonías recidivantes y bronquiectasias. Los niños afectos del *síndrome de inmunodeficiencia adquirida* (SIDA) tienen gran susceptibilidad a presentar dos tipos de alteraciones pulmonares: a) *neumonías por gérmenes oportunistas (Pneumocystis jiroveci, citomegalovirus, Nocardia, Legionella pneumoniae, herpes simplex, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Branhamella catarrhalis y Mycobacterium avium intracelularis)*, con gran tendencia a la generalización y cronificación; b) *neumonía intersticial por hiperplasia linfoide* (NIL), con infiltración difusa del septo alveolar y áreas peribronquiales de linfocitos, células plasmáticas con cuerpos de Russell, linfocitos plasmacitoides e inmunoblastos. En su clínica destaca la tos seca y demás síntomas del SIDA. Los niños con neumonía por *Pneumocystis jiroveci* presentan hipoxemia grave de aparición aguda, mientras en la neumonía intersticial linfoide es mayor la edad y aparecen manifestaciones clínicas de hipoxia crónica.

BRONCONEUMOPATÍAS INMUNOLÓGICAS

HEMORRAGIAS PULMONARES DE ÍNDOLE INMUNOLÓGICA

Hemosiderosis pulmonar idiopática

Consiste en el depósito de hemosiderina en el parénquima pulmonar, ocasionando trastornos respiratorios y anemia hipocrómica, sin relación con la hemosiderosis generalizada. Además de otros mecanismos etiopatogénicos (hiperesplenismo, anormalidad de la célula epitelial de los alvéolos pulmonares, hipertensión pulmonar, trastorno de la fibra elástica de los pequeños vasos y del parénquima pulmonar: linfangioleimiomatosis), es la teoría inmunológica la más admitida actualmente, por la evolución en crisis o brotes, la acción favorable de los corticoides, la eosinofilia frecuente, la linfocitosis en el parénquima pulmonar y la frecuente asociación con procesos inmunológicos, entre ellos el déficit selectivo de IgA sérica. Heiner invocó el papel de los anticuerpos frente a la leche de vaca. Estos enfermos presentan precipitinas en el suero dirigidas contra una o varias proteínas lácticas. El hecho de que mejoren con dieta carente de proteínas lácticas avala esta hipótesis. La presencia de anticuerpos circulantes antimembrana basal alveolar buscados por la inmunofluorescencia indirecta sobre pulmón de rata ha hecho que esta alteración sea integrada en el grupo de *enfermedades autoinmunes antimembrana basal*. El examen microscópico comprueba la existencia de depósitos de hemosiderina en los tabiques interalveolares y dentro de los alvéolos, así como la presencia de macrófagos cargados de hemosi-

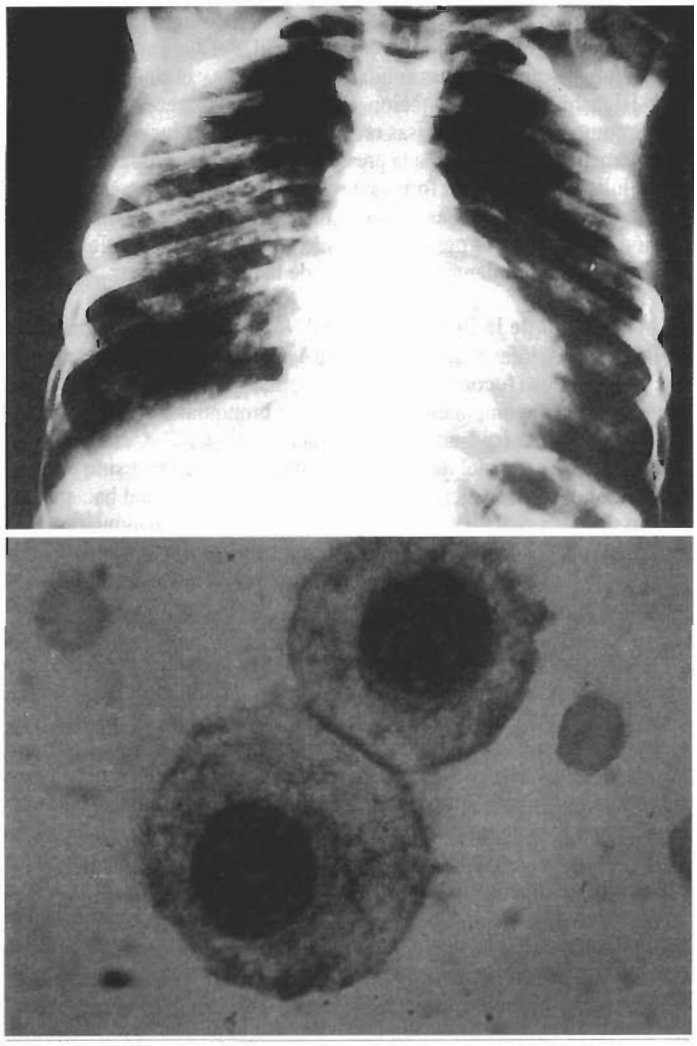


Figura 16.16.4. Hemosiderosis pulmonar idiopática. Arriba: imagen radiológica. Abajo: aspecto histológico de los sideroblastos.

derina (sideróforos). Si la evolución ha sido prolongada se observa cierto grado de fibrosis.

Sintomatología. La entidad suele aparecer entre el nacimiento y los 15 años de edad, pero la mayor incidencia está entre los 3 y 5 años. Comprende la tríada clásica de tos, expectoración hemoptoica y anemia. También puede aparecer cianosis, así como dolor torácico o abdominal. Los brotes ocurren con frecuencia variable y duran entre 2 y 10 días por término medio. Las hemoptisis pueden ser abundantes, pero hay casos en que toda la sangre pasa al tubo digestivo y quedan inaparentes o en forma de melenas, obligando a descartar *otras causas de hemorragia pulmonar y hemoptisis*, en especial: a) de tipo *inmunológico*: glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, síndrome de Goodpasture, aspergilosis broncopulmonar alérgica, púrpura de Schönlein-Henoch, LES, periarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener; b) debidas a *cardiopatías* y embolismo; c) *etiología infecciosa:* micosis, parasitosis, bronquiectasias, infecciones en la fibrosis quística, tuberculosis, absceso pulmonar; d) *causas variadas:* hemangioma, fístula arteriovenosa, síndrome de Osler, cuerpos extraños, tumores, secuestro pulmonar, etc.

El *síndrome hematológico* está caracterizado por anemia, manifestada por palidez, acentuada en la crisis y acompañada a veces de discreta ictericia. Como *síntomas generales* destacan la fiebre, soplo cardíaco anémico, hepatoesplenomegalia, astenia y fatigabilidad al esfuerzo. La *exploración clínica* respiratoria es muy escasa o nula. La *radiografía pulmonar* (Fig. 16.16.4) presenta opacidades macronodulares de límites borrosos confluentes en los brotes; por lo general, son unilaterales y desaparecen a menudo de forma rápida y a veces total, dejando sólo una reacción adenopática hiliar. En otros casos persisten en las intercrisis imágenes radiológicas micronodulares y reticulares, diseminadas por ambos campos pulmonares, pero respetando los vértices. En ocasiones, adquieren disposición hiliofugal. Con la repetición de los brotes aumentan las lesiones residuales.

Diagnóstico. La demostración de *sideróforos* (macróforos pulmonares cargados de hemosiderina) se puede hacer en esputo, líquido de aspiración bronquial, punción aspirativa pulmonar o en jugo gástrico. Su presencia confirma el diagnóstico. La determinación de *anticuerpos antimembrana basal pulmonar* es positiva a veces. La IgE suele estar elevada y los anticuerpos antirreticulina, presentes.

Tratamiento. Metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg/día, de forma precoz y hasta una semana después de desaparecer la sintomatología. Es recomendada la inhalación de *budesonida* (200 µg/12 h). En las formas graves está indicada la azatioprina a dosis de 60 mg por metro cuadrado o bien 6-mercaptopurina, ensayando algunos la gammaglobulina endovenosa. Los cuadros de distrés respiratorio que aparecen en las crisis se tratarán con oxígeno y ventilación asistida según el grado de gravedad, así como broncodilatadores y antibióticos, para evitar la infección. Es aconsejable suprimir la leche de vaca y cualquier otro antígeno demostrado en los estudios inmunológicos.

Síndrome de Goodpasture

Preside las *hemosiderosis secundarias inmunológicas*, junto con el *síndrome de Heiner* (hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca) y el *déficit de IgA*. Además de una clínica de hemosiderosis pulmonar, presenta lesiones renales, que corresponden al tipo de la glomerulonefritis necrotizante. Las alteraciones pulmonares preceden a las renales. También coexisten a veces manifestaciones de tipo reumatoide. El tratamiento es similar al reseñado para la hemosiderosis idiopática pulmonar.

Hemosiderosis pulmonar secundaria no inmune. Toda cardiopatía con aumento de la presión venosa pulmonar puede ocasionar la diapédesis de glóbulos rojos hacia los alvéolos y, en consecuencia, una hemosiderosis pulmonar.

PATOLOGÍA INMUNOLÓGICA DEL TEJIDO CONECTIVO

Vasculitis

En el *síndrome de Wegener*, la localización de la vasculitis asienta primordialmente en el riñón y, de forma más o menos intensa, en otros órganos. La enfermedad suele iniciarse con una afectación catarral de vías altas en la que participan la afectación congestiva nasal y sinusitis, epistaxis y otitis media. La rinosinusitis puede adquirir características de necrotizante. La afectación pulmonar suele manifestarse a lo largo de la evolución de la enfermedad; las manifestaciones clínicas son varias, siendo más evidentes tos, dolor torácico y hemorragia pulmonar difusa, hasta la instauración de una bronconeumopatía febril disneizante, con alteración del estado general y tos hemoptoica en ocasiones. La exploración radiológica demuestra la presencia de infiltrados pulmonares más o menos extensos, de forma nodular cuya evolución puede condicionar la presencia de cavidades. No son raras las formas asintomáticas pero con evidentes alteraciones radiológicas. Existe alteración de las pruebas funcionales respiratorias. Cursa con alteración renal, instaurándose de forma progresiva a medida que evoluciona la enfermedad, desembocando en una glomerulonefritis, con hematuria, alteración del sedimento y disminución de la función renal.

Síndrome de Churg-Strauss o vasculitis granulomatosa. Es rara en los niños. La afectación respiratoria aparece desde el inicio con un cuadro de rinitis alérgica que evoluciona hacia un cuadro de asma. La exploración radiológica descubre la presencia de infiltrados pulmonares focales, de evolución cambiante y de predominio hiliofugal. No se han descrito casos que evolucionarán hacia la cavitación. En una quinta parte de los casos existe afectación pleural (derrame pleural rico en eosinófilos).

Púrpura de Schönlein-Henoch. Es otro tipo de vasculitis producido por alteración inmunológica en la que la clínica predominante es la púrpura acompañada de poliartritis y afectación renal en forma de nefritis que da el pronóstico de la enfermedad. La afectación pulmonar en la púrpura de Schönlein-Henoch es poco frecuente y, por lo general, asintomática. El descubrimiento radiológico de imagen de neumonía intersti-

cial es la alteración más frecuente. La presencia de hemorragia pulmonar agrava el cuadro y las características del estudio radiológico no difieren del de otras hemorragias pulmonares (infiltrados pulmonares con ocupación del espacio alveolar, que presentan cambios continuos hasta la desaparición de los mismos). La hemoptisis es rara.

ENFERMEDADES REUMÁTICAS

La afectación pulmonar no es frecuente, pero el pulmón participa por su riqueza en tejido conjuntivo (véanse caps. 4.12 a 4.16). La *periarteritis nudosa* a veces simula un cuadro de asma grave, progresiva, presentando un estado febril y gran repercusión del estado general, así como leucocitosis, eosinofilia e hipergammaglobulinemia. Otras veces es una neumopatía disneizante, pleuritis serosa (rica en albúmina y eosinófilos) o vasculitis con síndrome de hemosiderosis pulmonar secundaria. En el *lupus eritematoso diseminado* la afectación pulmonar puede producir dolor torácico, tos y disnea y, en la radiología, imágenes diversas (hilios engrosados con dispersión hilio fugal hacia las bases, opacidades reticulonodulares o segmentarias). Más frecuente es la afectación pleural, casi siempre bilateral con exudado amarillento o hemorrágico. La reducción del volumen pulmonar se traduce por trastorno restrictivo de la ventilación y disminución de la difusión. La presencia de hemorragia pulmonar es una manifestación que agrava el cuadro, la intensidad de la hemorragia es variable, pudiendo producir hemoptisis masiva con alteración de la función pulmonar. El diagnóstico lo orienta la existencia de manifestaciones extrapulmonares; si la pulmonar es la primera manifestación, el laboratorio ofrecerá anemia con leucopenia, VSG muy elevada, hipergammaglobulinemia y células LE. En la *esclerodermia* las manifestaciones pulmonares son raras y suelen presentarse en fases avanzadas de la enfermedad, apareciendo dificultad respiratoria progresiva y neumopatías recidivantes con el aspecto radiológico de una fibrosis pulmonar inespecífica o hipertensión pulmonar. La *dermatomiositis* ofrece como alteraciones pulmonares únicamente un patrón restrictivo con imagen radiológica normal, existe riesgo de neumonías por aspiración secundarias a la afectación de los músculos deglutorios. *Enfermedad de Kawasaki,* afectación sistémica aguda febril grave, que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños. La alteración pulmonar es inespecífica (tos, afonía, aumento de las secreciones nasales y broncopulmonares), simulando un cuadro de infección viral. De forma esporádica se descubren infiltrados pulmonares. No es raro observar disminución de la audición por otitis medias (véase Fig. 16.16.5 y cap. 4.14).

ENFERMEDAD PULMONAR POR HIPERSENSIBILIDAD

Enfermedades pulmonares eosinófilas

Ciertos trastornos por hipersensibilidad cursan con un cuadro caracterizado por infiltrados pulmonares transitorios con aumento de eosinófilos en la sangre y en los esputos, correspondiente al síndrome de Loeffler, que tantas sinonimias ha recibido (síndrome de neumopatía eosinofílica, neumonía eosinofílica, infiltrado eosinofílico, eosinofilia pulmonar simple).

Etiología. Se admite una reacción inmunoalérgica del pulmón, con el tejido intersticial como órgano de choque, dado el carácter paroxístico de los infiltrados, la eosinofilia en sangre, esputo y tejido pulmonar, junto con la ausencia de signos de infección. Se destacan los alergenos parasitarios, tales como la ascaridiasis, estrongiloidiasis, paragonimiasis y toxocariasis. En el síndrome de Weingarten intervendrían las filarias. Algunos pólenes y fármacos (penicilina, sulfamidas, aspirina, PAS, imipramina) pueden causar manifestaciones similares.

Clínica. Suele ser escasa (tos, expectoración, febrícula. malestar general), mientras la exploración radiológica evidencia una imagen opaca, redonda y homogénea, a menudo unilateral, pero a veces bilateral, siempre fugaz, propia de la "neumonía eosinófila aguda". Existe una rara "neumonía eosinofílica crónica". Se acompaña de hipereosinofilia sanguínea (superior a 3.000 células/mm^3). El estudio parasitario en heces (huevos de *Ascaris lumbricoides*) será a veces negativo, pero el hecho de que se positivice a las 6-8 semanas confirma la sospecha etiológica.

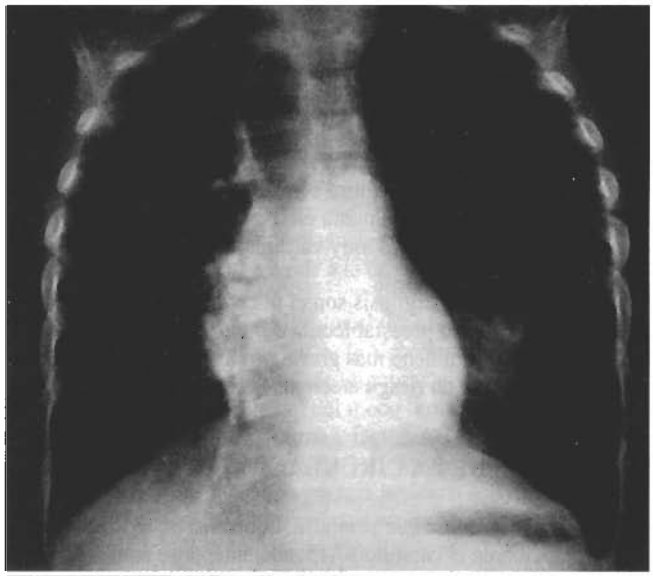


Figura 16.16.5. Excepcionales hallazgos radiológicos (infiltrado) en la enfermedad de Kawasaki.

Tratamiento. El antiparasitario cura la infestación; las manifestaciones pulmonares han desaparecido anteriormente. En casos de otra etiología, el tratamiento depende de la sospecha diagnóstica. Sobre la eosinofilia pulmonar tropical puede ser consultado el capítulo de Patología tropical.

Neumonitis por hipersensibilidad

Conocidas también como alveolitis alérgicas; otras denominaciones comprenden un grupo de neumopatías clínicamente disneizantes, agudas o subagudas, difusas, sin participación bronquial y radiológicamente con imágenes miliares finas o reticulomicronodulares difusas (más rara vez son opacidades confluentes que pueden regresar).

Etiopatogenia. Existen anticuerpos precipitantes contra antígenos de origen animal o vegetal (hongos, ácaros, polvos vegetales) llegados al árbol respiratorio por inhalación, y ciertos medicamentos que actúan por vía local y, más a menudo, general (nitrofurantoína, hidroclorotiazida, el cromoglicato sódico, busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, metotrexato, azatioprina). Según la causa puede hablarse de: pulmón del cuidador de pájaros, pulmón del granjero (heno), bagazosis (cultivadores de caña de azúcar), bisinosis (cáñamo), enfermedad del triturador de pimentón (*Coriosporium corticale*), del cultivador de champiñón, del trabajador con harina, corcho, harina de algas, levaduras, pieles, etc.

Sintomatología. Existe una forma inicial aguda con presentación de las crisis a las 6 horas del contacto con el agente etiológico, cursando con mialgias, afectación del estado general, tos y disnea. La duración de la crisis suele ser breve y desaparecer a las 18 horas. La eosinofilia falta y la IgE presenta cifras normales, en contraste con los niveles elevados de inmunoglobulinas. El tipo de anticuerpos séricos corresponde sobre todo a IgG, pero también pueden ser IgM e IgA. Hay casos prolongados, donde la repetición de la crisis provoca alteraciones anatómicas, cada vez más intensas, que conducen a un cuadro de fibrosis. Estos cuadros crónicos, por exposición prolongada al antígeno, presentan disnea progresiva, tos, pérdida de peso y afectación del estado general. *Diagnóstico.* Tendrá en cuenta tanto los signos de la anamnesis como los síntomas del examen clínico pero, sobre todo, el contacto o exposición con un alergeno sospechoso. La exploración funcional y la radiológica (radiografía, TC) muestra una neumopatía intersticial (infiltrados intersticiales). *Profilaxis.* Se basa en evitar el contacto con el antígeno. *Tratamiento.* Corticoterapia. Supresión de la causa.

Alveolitis alérgicas extrínsecas. Consideradas en sentido estricto, se reducen en la práctica a la aspergilosis broncopulmonar alérgica, causada por *Aspergillus. Sintomatología.* Broncoespasmo, infiltrados pulmonares, eosinofilia evidente, tos productiva, tapones de moco, sínto-

mas generales (fiebre, anorexia, astenia, pérdida de peso). *Diagnóstico.* Comprobar la reacción inmunoalérgica frente a los *Aspergillus*, donde están implicadas reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I) e inmunocomplejos, responsables también de la respuesta cutánea. *Tratamiento.* Administración de prednisona a dosis de 2 mg/kg/día hasta conseguir la normalización clínica y radiológica. La duración no será inferior a 2-3 meses. Se proseguirá con dosis de 0,5 mg/kg/día durante dos semanas, seguida de una pauta en días alternos durante otros tres meses, si bien la respuesta es muy variable. Los aerosoles de budenosida están indicados.

Otras formas de aspergilosis son el micetoma o aspergiloma (masa que ocupa una cavidad preestablecida e incluso la cavidad nasal) y la aspergilosis invasiva, mucho más grave, propia de pacientes inmunodeprimidos y, por tanto, un riesgo creciente (véase cap. 10.1).

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

La *hipertensión pulmonar primaria*, idiopática o precapilar, se revisa con más atención en el capítulo 17.15, adelantándose aquí algunos puntos clínicos básicos para completar la visión desde la neumología pediátrica. En esta primera situación no hay malformaciones cardiovasculares, estando relacionada con una obstrucción arteriolar de origen desconocido o con un caudal excesivo en la circulación pulmonar al aumentar la fuerza de eyección ventricular. Es una de las complicaciones del síndrome de Down, incluso sin cardiopatía. Las manifestaciones clínicas pueden aparecer en los primeros años de la vida, en forma de tos, disnea, fatiga al alimentarse, retraso pondoestatural y discreta cianosis. En los niños mayores la disnea es progresiva, la fatiga aparece durante el ejercicio y la cianosis es acentuada por la tos. A la exploración no se aprecian soplos ni otras anomalías cardíacas. La evolución es muy grave y el tratamiento sólo patogénico o sintomático. La *hipertensión pulmonar secundaria* tiene una clínica similar, evolución más lenta y con pronóstico supeditado a la etiología: diversos procesos pulmonares (bronquiectasias, asma, fibrosis quística, enfermedad quística pulmonar, neumopatías intersticiales, atelectasias) o por causas extrapulmonares: hipertrofia amigdalar, hipoxia, hipercapnia, colagenosis. El clásico *síndrome de Ayerza* asocia esclerosis de la pulmonar y de sus ramas con fibrosis pulmonar (para más datos, véase cap. 17.15).

Hipovascularización pulmonar

El síndrome de mayor interés es el denominado *pulmón hiperclaro de origen vascular* (síndrome de McLeod), una alteración a veces congénita, por lo general unilateral, como ausencia o hipoplasia de la arteria pulmonar (o una de sus ramas), aislada o asociada a cardiopatías. La alteración también puede ser secundaria o adquirida (proceso infeccioso viral, enfisema obstructivo, compresión de la arteria tromboembólica). Los antecedentes clínicos, unidos a otras alteraciones vasculares congénitas, aclaran el diagnóstico. Otras hiperclaridades pulmonares unilaterales son de *etiopatogenia mixta*: junto a la hipovascularización existe hipoplasia pulmonar, sin anomalías de los grandes troncos bronquiales.

Anomalías arteriovenosas pulmonares

Drenaje venoso pulmonar anómalo. Puede ser aislado o, por el contrario, unido a otras malformaciones pulmonares y cardíacas, siendo la más frecuente el defecto del tabique auricular (véase capítulo 17.4). *Fístula arteriovenosa pulmonar.* Se trata de una comunicación directa entre la arteria y la vena pulmonar, ocasionando derivación de derecha a izquierda. La mayor parte de los casos son congénitos, pero sus efectos no suelen ser manifiestos en el momento del nacimiento. A medida que aumenta la presión intravascular, la falta de paredes elásticas y musculares facilita la comunicación y la aparición de *síntomas*: entre ellos, infecciones pulmonares repetidas, disnea, cianosis, dedos hipocráticos, dolor torácico, mareos, astenia; murmullo o soplo continuo, de mayor intensidad en la inspiración profunda y localizado sobre el área de la fístula. La radiografía puede mostrar una imagen redonda de bordes difusos, única o múltiple, que evoluciona progresivamente, disminuyendo de tamaño con la maniobra de Valsalva (radioscopia). La TC, angiografía o gammagrafía, permiten visualizar la fístula. Las complicaciones más frecuentes son de tipo neurológico (lesión sensorial o motora, crisis comiciales, hemiplejía, accidentes trombóticos), hemorrágico (hemoptisis, hemotórax) y endocarditis. Las *formas generalizadas* con múltiples fístulas arteriovenosas son secundarias a enfermedades sistémicas (hepatopatías, histiocitosis, colagenosis).

Angioma pulmonar y mediastínico

El pulmonar puede asentar en cualquier parte del tórax e ir asociado a otro, generalmente abdominal. Suele ser descubierto en un examen radiológico, al encontrar una imagen opaca, en medio del parénquima pulmonar, que simula un tumor quístico, a cuyo nivel la auscultación puede detectar un soplo. La localización de las más frecuentes formas mediastínicas es media y anterior. Pueden responder bien a la corticoterapia.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

En su presentación congénita, se instaura rápidamente un cuadro de insuficiencia cardiorrespiratoria, que conduce a la muerte en semanas o meses. Se caracteriza por una obstrucción parcial o total de las venas pulmonares por fibrosis parietal. Radiológicamente se aprecia una imagen reticular pulmonar bilateral. El ECG demuestra sobrecarga derecha y la exploración hemodinámica, una hipertensión pulmonar.

Accidentes vasculares pulmonares

Tienen poca incidencia en pediatría. La *embolia pulmonar* suele estar determinada por infecciones, trastornos del metabolismo hídrico (deshidratación), cardiopatía congénita cianótica, intervención quirúrgica, trastornos nutritivos crónicos, alimentación parenteral y otras enfermedades diversas (leucemias, poliglobulias, fleboclisis o flebotomías, tratamiento de la hidrocefalia, nefrosis, anemia de células falciformes, quiste hidatídico). El émbolo enclavado puede estar formado por coágulo desprendido, grasa o embolia gaseosa. La clínica dependerá de la extensión de la zona afectada: disnea, taquipnea, expectoración hemoptoica, dolor torácico y, posteriormente, fiebre, cianosis y tos intensa. Sobrecarga del ventrículo derecho en el ECG. *Examen radiológico.* Área homogénea de forma triangular, de vértice hiliar, más frecuentemente en lóbulo inferior derecho. La gammagrafía pulmonar es de gran utilidad. Complicaciones frecuentes son la infección secundaria, el pioneumotórax y el empiema. *Tratamiento.* Se basará en la lucha contra la infección y el choque, sedación, fibrinolíticos, anticoagulantes, oxígeno y controlar la insuficiencia cardíaca (véase cap. 17.12).

Alteraciones del sistema linfático. Dejando para otros capítulos las adenopatías y linfangiomas, queda por destacar la *linfangiectasia pulmonar congénita.* Es un trastorno congénito del desarrollo de los vasos linfáticos del pulmón, por alteración primitiva o como consecuencia de las lesiones de los colectores linfáticos mediastínicos y del sistema venoso braquiocefálico. Las alteraciones de los linfáticos pueden evidenciarse en otros órganos (extremidades, intestino). Asimismo, el RN normal o prematuro presenta, en ocasiones, malformaciones asociadas. El 50% de las formas son aisladas. *Manifestaciones clínicas.* Pueden ser ya evidentes desde el nacimiento con distrés respiratorio y cianosis progresiva, que empeoran rápidamente. *Diagnóstico.* Se efectúa con el estudio radiológico de tórax y otros métodos de imagen.

ALTERACIONES DIVERSAS DE LAS ESTRUCTURAS PULMONARES

Aunque son aspectos mencionados, generalmente, de forma somera a propósito de las distintas afecciones, interesa sintetizar aquí los cuadros broncopulmonares existentes, de forma más o menos destacada, en algunas enfermedades generales, como metabolopatías, hemopatías y afecciones del SRE y linfático o colagenosis, revisando a continuación los procesos idiopáticos.

Metabolopatías. La función pulmonar puede estar afectada de forma crónica en las metabolopatías, según el trastorno comprenda el sistema nervioso, los componentes de la caja torácica (hueso y músculos) o el propio pulmón. Las alteraciones pulmonares aparecen con mayor fre-

Figura 16.16.6. Manifestaciones radiológicas pulmonares de la enfermedad de Niemann-Pick.

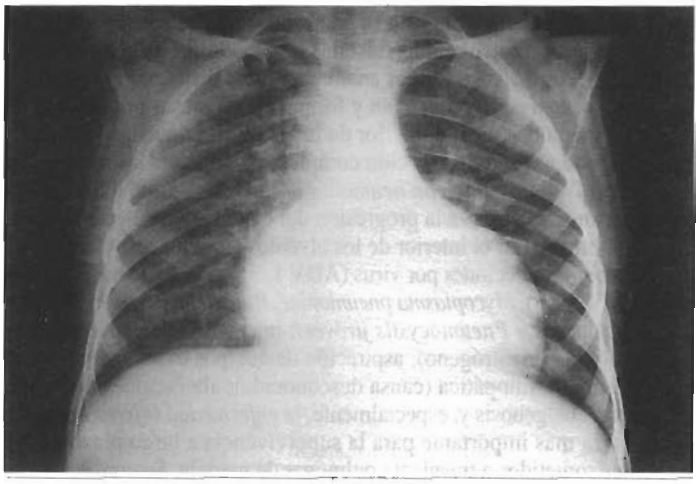


Figura 16.16.7. Neumopatía en la sarcoidosis.

cuencia en las esfingolipoidosis, sobre todo en la *enfermedad de Niemann-Pick*, aunque también tienen cierto interés en las enfermedades de Landing, Sandhoff y Gaucher. En la enfermedad de Niemann-Pick las manifestaciones pulmonares son frecuentes, presentando también los pacientes escaso desarrollo, con retardo pondoestatural, abdomen globuloso, hepatomegalia y anemia. Radiológicamente es posible observar (Fig. 16.16.6), desde un simple aumento de la trama broncovascular a imágenes reticulonodulares, que predominan en regiones perihiliares. Faltan las adenopatías mediastínicas. En la *enfermedad de Gaucher* puede existir una alteración pulmonar mínima, descubierta casualmente en una exploración radiográfica en un niño ya diagnosticado, o bien cursar con síntomas respiratorios precoces (infecciones pulmonares recidivantes). Radiológicamente se observa una imagen reticular o reticulonodular diseminada en ambos campos pulmonares, de predominio perihiliar. La expectoración puede ser rica en células de Gaucher.

Hemopatías. Han sido descritas alteraciones pulmonares en algunas *poliglobulias* y, sobre todo, en las *drepanocitosis y talasemias*. En el curso de las leucemias pueden aparecer tres tipos de alteraciones pulmonares: a) consecuencia de la acción de los medicamentos sobre el propio parénquima pulmonar (metotrexato); b) infecciones por la inmunosupresión; c) infiltrados leucémicos primarios en el parénquima pulmonar, más frecuentes en la leucemia linfoblástica aguda, en forma única o, más frecuentemente, múltiples y bilaterales; imágenes peribronquiales (generalmente, asociadas a otro tipo de lesión pulmonar), imágenes reticulares, nodulares o reticulonodulares; d) afectación de la pleura, rara (formas terminales o leucosarcomatosis); e) adenopatías de los ganglios mediastínicos e hiliares.

Enfermedades del SRE y linfático. En la *enfermedad de Hodgkin* pueden existir afectación de los ganglios mediastínicos, lesionando también los linfáticos subpleurales o diafragmáticos (adenopatías mediastínicas, lesión del parénquima pulmonar, pleuritis), lo que se considera índice de gravedad y sirve para la clasificación de la enfermedad. La afectación pleural es alguna vez el signo inicial de la enfermedad. El examen citológico pleural muestra predominio linfocitario, células de Sternberg rarísimas y escasos eosinófilos. En las *histiocitosis* corresponde a la clásica enfermedad de Letterer-Siwe el mayor interés neumológico, aunque también puede suceder en otros tipos con afectación visceral (véase cap. 19.10).

Sarcoidosis. Enfermedad granulomatosa multisistémica, de etiología y patogenia mal conocidas, es rara en patología infantil, aumentando la incidencia por encima de los 10 años de edad. En los niños menores de 4 años afecta con mayor frecuencia a piel, articulaciones y ojos (uveítis o iritis). Tiene un comienzo insidioso con pérdida de peso, tos predominantemente nocturna, fatiga, dolores óseos y articulares, uveítis, iritis, lesiones cutáneas, afectación parotídea. Las *lesiones radiológicas* (Fig. 16.16.7) ofrecen alteraciones ganglionares en hilios y paratraqueales, afectando en los estadios II y III también al parénquima pulmonar. Para más datos, véase el capítulo 4.18.

Cuadro 16.16.4. Complicaciones y secuelas de las infecciones broncopulmonares bacterianas y virales

Complicaciones	Sobreinfección bacteriana Apneas del RN Neumotórax Hidrotórax Atelectasia
Secuelas	Lesión anatómica • Bronquiolitis obliterante • Bronquiectasias • Bronquitis folicular • Síndrome de Swyer-James y McLeod • Fibrosis pulmonar • Neumonitis intersticial • Discinesia Reacción de hipersensibilidad • Asma bronquial Alteraciones funcionales • Hiperreactividad bronquial • Obstrucción asintomática • Alteración pruebas funcionales

COMPLICACIONES Y SECUELAS DE LA INFECCIÓN VIRAL

Los virus, que penetran en el organismo por vía aérea, se introducen en las células epiteliales, donde se multiplican para producir su destrucción. A estas lesiones se puede asociar espasmo de la musculatura lisa, produciendo un cuadro de obstrucción bronquial y bronquiolar donde también interviene la inflamación, exudación serofibrinosa y necrosis de la pared. Normalmente en 3 ó 4 días se produce la expulsión del tapón mucoso intraluminar, la regresión de los fenómenos inflamatorios y, finalmente, la recuperación de la actividad ciliar en unos 15 días. Esta curación no excluye la posibilidad de complicaciones y secuelas. Están resumidas en el Cuadro 16.16.4.

Bronquiolitis obliterante. Merece un estudio aparte. Se presenta en niños después de infecciones, principalmente virales. La lesión asienta en los de bronquiolos y bronquios terminales, a los que se les obstruye la luz por un granuloma inflamatorio que, posteriormente, sufrirá una cicatrización conjuntivofibrosa. La oclusión de las vías aéreas se produce por tres mecanismos: 1) presencia de masas polipoideas en el interior de la luz bronquial; 2) estrechamiento del calibre bronquial y 3) organización del exudado bronquial, alveolar y ductus alveolares con fibrosis pos-

terior. Consecuencia de las alteraciones bronquiales son: la aparición de atelectasias persistentes, hiperinsuflación y síndrome de pulmón hiperlúcido. Se describen dos formas anatomoclínicas distintas: 1) *bronquiolitis obliterante con descamación* y formación de masas polipoideas de tejido de granulación en el interior de la luz de las pequeñas vías respiratorias, produciendo obstrucción completa o parcial de las mismas, 2) *bronquiolitis obliterante con neumonía organizada:* junto a los hallazgos anteriores se observa la progresión del exudado y posterior organización (fibrosis) por el interior de los alvéolos y ductus alveolares.

Etiología. Infecciones por virus (ADV 1, 3, 7, 27, *influenzae*, sarampión, CMV, VRS), *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus* y *Pneumocystis jiroveci*; inhalación de vapores (amoníaco, dióxido de nitrógeno); aspiración de cuerpos extraños; fármacos (penicilamina); idiopática (causa desconocida); alteraciones del tejido conectivo, colagenosis y, especialmente, la *enfermedad injerto/huésped*: la amenaza más importante para la supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar de médula. Se considera que puede tratarse de un proceso autoinmune por causa infecciosa (citomegalovirus) o de isquemia bronquial.

Sintomatología. Disnea con sibilancias, tos y cianosis; malnutrición, deformación del tórax, hipocratismo digital. *Estudio radiológico.* Insuflación pulmonar e hiperclaridad periférica y, en ocasiones, unilateral. La gammagrafía pulmonar por perfusión muestra alteraciones difusas, distribuidas por todo el pulmón, lóbulos o segmento. La gammagrafía de ventilación confirma la afectación bronquiolar; la fase de lavado está enlentecida. *Biopsia.* Nódulos de 1-2 mm de diámetro. En región subpleural, aspecto de panal de abejas, por atrapamiento aéreo en los espacios distales de la obstrucción. *Microscópicamente* la luz de los bronquiolos terminales y respiratorios de 2ª y 3ª generaciones aparece (de forma incompleta), ocupada por masas polipoideas de tejido de granulación fibroblástico, rodeadas por linfocitos y células inflamatorias. El *pronóstico* es grave: la extensión de las lesiones establece la gravedad del proceso.

Tratamiento. Corticoides, broncodilatadores, fisioterapia y profilaxis de enfermedades respiratorias agudas. En los trasplantados es preferible tacrolimus, pero se están consiguiendo buenos resultados con fármacos que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa (infliximab).

Bronquitis folicular. Evoluciona inicialmente como una infección bronquial en el lactante pequeño, pero su evolución es rebelde, a veces crónica, con recaídas graves. La etiología de este raro proceso es desconocida. Por TC se aprecian nódulos intersticiales, donde la biopsia da el diagnóstico. Se ensaya la corticoterapia.

NEUMOPATÍAS CRÓNICAS IDIOPÁTICAS

Afectan a diversas estructuras y tienen el común denominador de su etiopatogenia mal conocida. Entre ellas se incluyen las citadas a continuación.

Neumonía por colesterol. Se trata de una neumopatía crónica con la presencia de cristales de colesterol en el espacio intersticial y de macrófagos cargados de dicha sustancia. Las manifestaciones radiológicas son diversas e inespecíficas. Por lo general, se observa una infiltración intersticial difusa, en ocasiones acompañada de afectación ganglionar hiliar y participación pleural. El diagnóstico se efectúa por estudio histológico mediante biopsia.

Microlitiasis alveolar pulmonar. Caracterizada por el acúmulo de materias cálcicas (fosfatos y carbonatos cálcicos) en el interior del alvéolo, la evolución puede conducir a una fibrosis intersticial. A veces hay carácter familiar AR. Se considera que el apósito de calcio se produce desde el nacimiento por una anormalidad enzimática localizada en el pulmón. Posiblemente el depósito cálcico en el alvéolo es debido a la alcalinidad de su pared (anhidrasa carbónica anormal). *Manifestaciones clínicas.* Tos seca y rebelde, disnea progresiva, insuficiencia respiratoria, cianosis, hipocratismo digital. La radiografía (Fig. 16.16.8) mostrará micronódulos simétricos, hiliofugales, de predomino en bases y partes

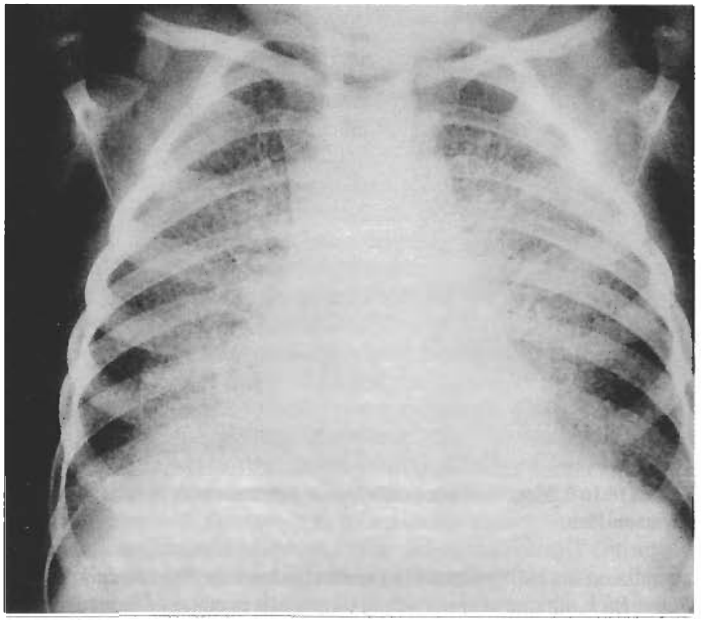


Figura 16.16.8. Microlitiasis alveolar en fase inicial.

inferiores, confluentes y de extraordinaria dureza (cálcica). En ocasiones aparece como signo patognomónico una sombra tangencial de la pleura. Las esférulas de calcio fijan galio 69, cualidad que sirve de ayuda en el diagnóstico. Diagnóstico diferencial. Proteinosis alveolar, tuberculosis miliar, hemosiderosis pulmonar idiopática, histoplasmosis, edema pulmonar, sarcoidosis y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

Biopsia. Revela la existencia de microlitos de diferente tamaño y consistencia, formados por aposición de calcio en capas, sobre un centro de sustancia proteica y mucopolisacáridos. Los datos de la radiografía directa serán comprobados con TC y gammagrafía con Tc^{99m}, que permiten identificar mejor las calcificaciones difusas pulmonares, haciendo innecesaria la biopsia si todos los datos de diagnóstico por imagen son concordantes. *Tratamiento.* No son eficaces los agentes quelantes, el lavado pulmonar, ni la corticoterapia. Si la afectación es progresiva, *trasplante pulmonar*.

Proteinosis alveolar. Es una rara enfermedad crónica caracterizada por invasión de los alvéolos pulmonares de una sustancia granulosa y floculenta, rica en carbohidratos, proteínas y fosfolípidos (proteínas A y B del surfactante pulmonar) y déficit de aclaramiento por los macrófagos. Ha sido propuesta una *deficiencia de la proteína B del surfactante* o de la subunidad beta del receptor para el factor GM-CSF. Pueden diferenciarse dos tipos: *adulto,* de aparición en cualquier edad y pronóstico más benigno (un tercio de los casos cura), y *tipo infantil*, que surge generalmente antes del año de edad y la evolución es progresiva hacia el *exitus*, después de dar un cuadro de insuficiencia respiratoria crónica, con hipocratismo digital, acrocianosis y síntomas generales (hipocrecimiento, malnutrición, anorexia rebelde, diarrea), con agravaciones periódicas por infecciones respiratorias. *Radiografía.* Patrón alveolar con imágenes hiliofugales en "ala de mariposa" (Fig. 16.16.9), broncograma aéreo manifiesto y confluencia ulterior de las lesiones. *Laboratorio.* En el material expectorado o bien obtenido por lavado bronquial se comprueba el exceso de surfactante, sustancia PAS positiva. En este material crecen bien los agentes micóticos y próximos: *Nocardia asteroides* y *Aspergillus fumigatus*, lo mismo que *Pneumocystis jiroveci*. *Diagnóstico.* Se confirma con la biopsia pulmonar mostrando los alvéolos rellenos de la citada sustancia surfactante. *Tratamiento.* Profilaxis y terapéutica de las infecciones. En los más graves estará indicado el lavado alveolar y, finalmente, el trasplante pulmonar.

Deficiencia de la proteína B del surfactante. Su carácter hereditario AR ha sido demostrado con varias mutaciones en el gen responsable de la síntesis de esta proteína. Esta rara y gravísima neumopatía comienza como un síndrome de membrana hialina en el neonato a término, resis-

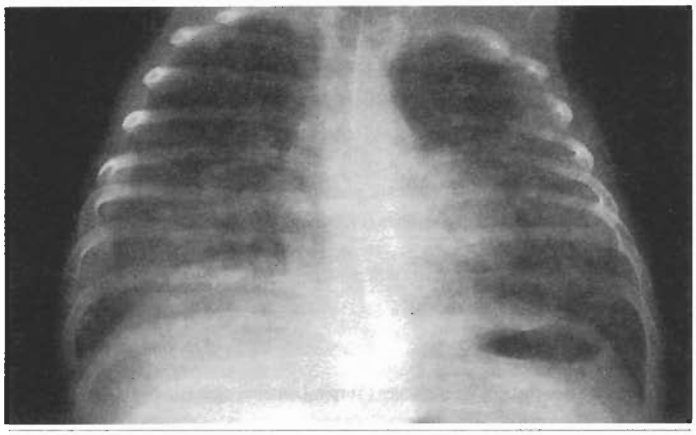


Figura 16.16.9. Proteinosis alveolar.

tente a toda terapéutica (incluso administración de surfactante) que no sea el trasplante pulmonar. Se diagnostica por PCR en sangre periférica y biopsia pulmonar, demostrando la falta de proteínas B del surfactante en los neumocitos II. Es posible el diagnóstico prenatal (amniocitos).

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

La enfermedad pulmonar intersticial crónica de tipo idiopático constituye un amplio grupo de alteraciones estructurales pulmonares raras de observar en los primeros años de la vida, que afectan, como su nombre indica, al intersticio pulmonar, con alteración de la pared de los alvéolos, pérdida de la unidad funcional alveolocapilar y engrosamiento de las paredes alveolares. Las manifestaciones clínicas son diversas y su cuadro es más grave cuanto menor es la edad del paciente.

Etiología. En la mayoría de los casos es desconocida, aunque en algunos casos puede llegar a establecerse la causa; esto condiciona, como efectúan algunos autores, que sean incluidos dentro de este grupo muchos de los cuadros descritos en este capítulo. La enfermedad pulmonar intersticial idiopática es consecuencia de múltiples factores, entre los que hay que considerar la intervención de forma directa de un componente genético.

Evolución. Independientemente de la forma, en cuanto a morbilidad y mortalidad se refiere, es mala, siendo mayor la gravedad cuanto menor es la edad de presentación de la clínica.

Manifestaciones clínicas. Pueden pasar desapercibidas; son formas de presentación asintomáticas que se presentan en niños mayores, en estos casos el proceso se detecta al practicar una radiografía de tórax durante un control rutinario. En el período de RN o de lactante el cuadro es grave, presenta dificultad respiratoria progresiva, más intensa cuanto menor es la edad del paciente. En el niño mayor se inicia con tos seca (como en todos los cuadros en los que predomina la afectación intersticial), taquipnea, disnea progresiva que aumenta con el ejercicio y manifestaciones de hipoxemia (cianosis). La exploración física del aparato respiratorio al inicio es normal, en fase más avanzadas puede detectarse estertores subcrepitantes.

Diagnóstico. Se establece por biopsia, la muestra debe ser obtenida de forma selectiva y amplia. A pesar de la agresividad de la técnica, no es sencillo establecer el tipo de neumopatía intersticial. Sin tener la importancia de la biopsia, el lavado broncoalveolar facilita datos orientativos en algunas enfermedades intersticiales. Los exámenes de laboratorio de tipo general pueden establecer una orientación diagnóstica en los casos en que la alteración intersticial sea secundaria a una patología detectable por estas técnicas. La exploración radiológica es fundamental para el estudio de estos cuadros, aunque en las fases iniciales del proceso puede ser normal o presentar mínimas alteraciones difíciles de valorar. El estudio radiológico se complementará con la TC, que evidenciará de forma más clara las alteraciones intersticiales con engrosamiento de septos y presencia de quistes subpleurales.

Clasificación. Las pruebas funcionales respiratorias establecerán el estado de alteración de la función pulmonar y servirán para su control.

Cuadro 16.16.5. Enfermedad pulmonar intersticial

Etiología desconocida
• NI usual
• NI descamativa
• NI no específica
• NIL
• Proteinosis alveolar
• Sarcoidosis
• Trastornos vasculares pulmonares
Etiología conocida
• Alveolitis alérgicas extrínsecas
• Aspiración
• Deficiencia de surfactante (proteína B)
• Displasia broncopulmonar
• Infección crónica
• Inmunodeficiencias congénita y adquirida
• Lipoidosis
• Síndromes neurocutáneos

NI: neumonitis intersticial; NIL: neumonitis intersticial linfocítica.

Por lo general se detecta un patrón restrictivo y disminución de la SaO_2 y PaO_2. La diversidad de datos en los que se basan los autores para establecer la clasificación, los trastornos primarios desencadenantes o asociados a las mismas y su rareza dificultan la confección de una clasificación de las neumonías intersticiales. La clasificación histológica se designa por el tipo de célula que predomina en el engrosamiento de la pared alveolar; hay alteraciones anatomopatológicas, que no descartan la posibilidad de tratarse de un mismo proceso en distinto grado evolutivo; así, quedan clasificadas en (Cuadro 16.16.5): a) *síndrome de Hamman-Rich.* Comienza con tos seca, rebelde, y disnea progresiva; cianosis tardía, que mejora con la oxigenoterapia. La radiología muestra imágenes de condensación redondeadas en ambos campos pulmonares, con una disposición hiliofugal, alternando con zonas de rarefacción (imagen en panal). La histología pone de manifiesto la existencia de un exudado proteico intraalveolar, con engrosamiento del epitelio y formación de membranas hialinas; en el espacio intersticial existen abundantes eosinófilos y signos de fibrosis. La evolución es mortal, por lo que está indicado el trasplante pulmonar; b) *neumonía intersticial clásica o usual.* Es la enfermedad intersticial pulmonar idiopática y difusa más frecuente, se considera como una posible secuela de diversas noxas (oxigenoterapia, radiaciones, inhalantes diversos) con alteración alveolar difusa, lesión de su capa celular y aumento de la permeabilidad en los capilares. La anatomía patológica mostrará exudados proteicos, membranas hialinas, predominio de grandes linfocitos y mononucleares. Radiológicamente, imagen reticulonodular. El tratamiento empezará con corticoterapia y añadirá inmunosupresores si no hay mejoría. La mortalidad es muy elevada hasta del 50%; c) *neumonía intersticial linfoidea.* Afecta, casi exclusivamente, el espacio intersticial con infiltración linfocitaria y de células plasmáticas. Manifestación característica del SIDA infantil; puede verse en otras entidades clínicas definidas (síndrome de Sjögren, miastenia gravis, hepatitis crónica); d) *neumonía intersticial descamativa.* La característica más notable es la descamación de neumocitos II dentro del alvéolo. Secundariamente se produce hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular derecha. *Terapéutica.* Corticoterapia, citotóxicos y cloroquina (Avital, 1994), que no evitan una alta mortalidad; e) *neumonía intersticial de células gigantes.* Aparecen innumerables células gigantes de formas caprichosas, así como pequeñas células mononucleares, en el interior de los alvéolos, mientras el espacio intersticial presenta fibrosis y un infiltrado plasmolinfocitario. Las células son muy fagocíticas ("caníbales"). Los procesos acompañados de fibrosis pulmonar están reunidos en el Cuadro 16.16.6.

Actualmente la valoración de una serie de características evidenciadas por estudio anatomopatológico de las neumonías intersticiales en niños durante los primeros años de la vida conducen a una nueva clasificación de estos procesos: a) *neumonitis intersticial celular:* afecta a RN a término y prematuros, la evolución es favorable. El infiltrado de los septos está constituido por histiocitos y linfocitos, no se observan signos de fibrosis. b) *Glucogenosis pulmonar intersticial.* La aparición de las

Cuadro 16.16.6. Enfermedades con posible presentación de fibrosis pulmonar

- Acidosis tubular renal
- Artritis reumatoide
- Asbestosis
- Celiaquía de aparición tardía
- Dermatomiositis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Esclerodermia
- Hepatitis crónica activa
- Lupus eritematoso diseminado
- Neumopatía yatrógena (fármacos)
- Neumopatía por hipersensibilidad
- Síndrome de Sjögren

manifestaciones clínicas es igual que la forma descrita anteriormente e incluso la infiltración celular del intersticio presenta idénticas características que la forma anterior, aunque en ésta se han demostrado la existencia de acúmulo de glucógeno. c) *Neumonitis crónica de la infancia.* El inicio de la enfermedad se ajusta al primer año de la vida y el pronóstico es peor. Los espacios intersticiales están infiltrados por células mesenquimales maduras e hiperplasia de neumocitos II. Para algunos autores correspondería a la descrita como neumonía intersticial descamativa. d) *Anomalías genéticas de la función del surfactante.* Consecuencia de las alteraciones genéticas existentes en los distintos componentes del surfactante, como puede ser el déficit de proteína B, pacientes con déficit de la proteína C del surfactante, proceso que en muchos pacientes se han descrito como neumonía intersticial crónica, descamativa o neumonía intersticial usual y, finalmente, la consecutiva al déficit genético de la proteína ABCA3. e) *Taquipnea persistente de la infancia* en la que no existe infiltración celular del intersticio, pero sí aumento de macrófagos alveolares, alteración de hiperplasia del músculo de la vía aérea e hiperplasia de las células neuroendocrinas en las mismas. El pronóstico de esta forma es bueno mejorando el cuadro clínico con el tiempo.

BRONQUIECTASIAS

Constituyen un proceso respiratorio crónico, caracterizado por dilataciones de los bronquios, acompañadas de alteraciones de su pared, que condicionan fenómenos inflamatorios y retención de secreciones. Ha perdido gran parte de su protagonismo hasta ser hoy día, en nuestro medio una rara enfermedad si se descarta la fibrosis quística. Este cambio ha sido debido a la disminución de las bronquiectasias adquiridas, al ceder sus causas principales, así como por los progresos en diagnóstico, profilaxis y tratamiento. Esta situación, para algunos, ha llegado a producir desde hace una década una "enfermedad huérfana".

Etiología. Se pueden considerar los grupos indicados en el Cuadro 16.16.7.

Tipos de bronquiectasias. Según la morfología hay bronquiectasias cilíndricas, sacciformes y varicosas. Las bronquiectasias cilíndricas se producen a lo largo de un bronquio en el curso de un segmento pulmonar determinado, por lo que no suelen sobrepasar las dimensiones de un lóbulo pulmonar. No tienen una terminación ciega, sino que se comunican con estructuras bronquiales más distales. En estas dilataciones los bronquios no disminuyen su diámetro a medida que se ramifican hacia la periferia. Con frecuencia se observa infiltración celular de la pared. Son formas que, con un tratamiento adecuado y persistente, regresan. En las sacciformes toma la dilatación bronquial el aspecto de un pequeño saco redondeado entre el tamaño de un garbanzo y una nuez. No suelen comunicarse con el parénquima. No son reversibles a pesar de un tratamiento adecuado. En la bronquiectasia varicosa los estrechamientos localizados producen una irregularidad de su contorno. En cuanto a la *localización*, hay que saber que afectan a bronquios de tercer a octavo grados, o sea, de tipo cartilaginoso, pero no las ramificaciones bronquiales inferiores (más de 25 subdivisiones). Según su distribución las bronquiectasias pueden ser localizadas, cuando sólo ocupan un segmento pulmonar o un lóbulo, y diseminadas cuando las hay en varios lóbulos. En relación a la *evolución* se pueden considerar dos tipos: a) *bronquiectasias reversibles:* son las situadas en una fase patogénica precoz, faltando una verdadera lesión de la pared bronquial. Cuando se han realizado TC seriadas, después de tratamientos adecuados, se ha conseguido evidenciar la desaparición de toda la sintomatología y, en especial, la dilatación cilíndrica de los bronquios; b) *bronquiectasias irreversibles:* con clínica plenamente establecida, lesiones histológicas destructivas de la pared bronquial e imágenes broncográficas persistentes, sobre todo si son sacciformes. El término "pseudobronquiectasias" se reserva para casos de dilatación cilíndrica transitoria de los bronquios (tos ferina, asma).

Cuadro 16.16.7. Posibles factores etiopatogénicos de bronquiectasias

- Alfa-1-antitripsina (déficit)
- Asociadas a patología del esófago (acalasia, estenosis, fístula traqueoesofágica, RGE)
- Bronquiectasias familiares (Cockayne, Torgersen)
- Cardiopatías congénitas
- Síndrome de uñas amarillas (linfedema, pleuritis)
- Dilatación traqueobronquial congénita (megatráquea, traqueobroncomegalia, Mounier-Kuhn)
- Fragilidad cartilaginosa bronquial (William-Campbell)
- Fibrosis quística (mucoviscidosis)*
- Hipoplasia pulmonar
- Inmunodeficiencias
- Malformaciones costales y vertebrales (Yurpin-Lemoine, agenesia costal)
- Pulmón poliquístico
- Secuela de neumopatías diversas: asma, aspergilosis, atelectasia prolongada, cuerpos extraños aspirados, disautonomía familiar, discinesia ciliar, fibrosis pulmonar, micosis, neumonías, neumopatías por enfermedades sistémicas, SIDA, tuberculosis

*Causa más frecuente de bronquiectasias difusas.

Estudio clínico. La *forma de comienzo* más frecuente son catarros de repetición, hasta que aparece el cuadro típico con expectoración. A veces la sintomatología pasa desapercibida por encontrarse en primer plano la afección causante, como la fibrosis quística. Los *síntomas primordiales* son referidos ya en la anamnesis: la tos es húmeda, blanda, con expectoración de predominio matutino. Se acompaña, a menudo, de ruidos en el pecho. Puede ser seca al principio, sobre todo en los casos dependientes de mucoviscidosis. La expectoración es un dato siempre valioso: purulenta verdosa, amarillenta, de olor fétido, en cantidad abundante, que a veces aparece en forma de vómica, más a menudo como vómitos de aspecto mucoso y purulento. Debido a las lesiones ulcerativas mucosas o más graves alteraciones vasculares, el esputo llega a ser hemoptoico e incluso surge una franca hemoptisis. Como en la hemosiderosis idiopática pulmonar, a veces sólo es visible como melena. *Fiebre* sólo aparece en las fases de agudización. A veces traduce la existencia de una complicación neumónica (neumonías de repetición). La *exploración clínica* en los casos avanzados suele mostrar escaso desarrollo pondoestatural y facies abotargada, con ligero edema, e incluso cianosis labial. Es frecuente la fetidez de aliento. En procesos de larga duración se puede encontrar hipocratismo digital. El examen clínico del tórax evidencia distintas alteraciones dependiendo del grado de afectación.

Diagnóstico de imagen. En la *radiografía simple* se aprecia refuerzo de la trama, hilios densos y aspecto de escobillón, más o menos triangular, que parte de los hilios y se dirige hacia el diafragma. El desflecamiento del borde izquierdo de la silueta cardíaca y, en especial, la existencia de una especie de muesca a nivel de la punta, es sospechosa de bronquiectasias. En los casos más típicos se observará el "signo del carril", líneas paralelas por engrosamiento de las paredes bronquiales que se extienden hasta la periferia. La TC del tórax es la única prueba no invasiva que permite hoy el diagnóstico temprano y de certeza de bronquiectasias. Con técnicas de exploración especiales (alta resolución, grosor de los cortes de 5 mm e intervalo entre los cortes 7 mm), se considera apta para reemplazar a la broncografía en los casos tributarios de ciru-

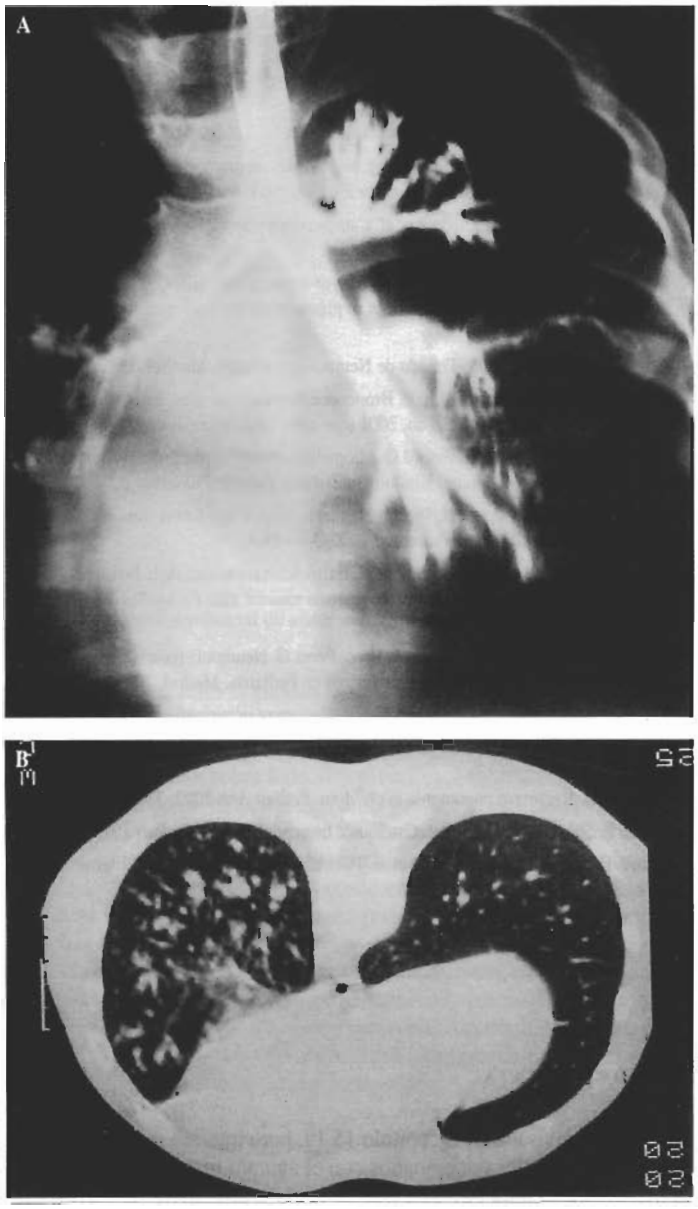


Figura 16.16.10. Bronquiectasias. A) Imagen en la broncografía clásica. B) Detección temprana mediante tomografía computarizada.

gía. En el corte transversal, la imagen de la TC tiene aspecto de círculo de paredes gruesas y un nódulo pegado (vaso) que recuerda a la de una sortija (signo de la sortija); el "signo del carril" se observa igual que en la radiografía, pero incluso en formas incipientes. Es también típica la "imagen en panal" o en "racimo de uvas", producida por múltiples imágenes redondeadas superpuestas al refuerzo de la trama bronquial. La *exploración isotópica* del pulmón en fase de ventilación y perfusión puede completar o sustituir a la TC: *la ausencia de anomalías gammagráficas pulmonares es signo de ausencia de bronquiectasias*. Por la técnica de perfusión se observan territorios hipoperfundidos y por los métodos de ventilación se observan zonas hipoventiladas y con retención del isótopo en la región pulmonar afectada de bronquiectasia durante el período de lavado. La *broncografía*, como técnica más sensible, limita sus indicaciones para determinar la topografía y morfología de las bronquiectasias preoperatoriamente. (Fig. 16.16.10). La *fibrobroncoscopia* permite aclarar algunas condiciones etiológicas (cuerpo extraño, granuloma bronquial, compresión externa), y permite la obtención de muestras de secreción bronquial para el estudio microbiológico. Cuando no sea posible, se obtendrá por cepillado bronquial o por catéter telescopado. De la muestra obtenida se practicará cultivo y estudio celular diferencial. Conviene practicar siempre una radiografía de senos paranasales, que ofrece datos valiosos, por ejemplo, en FQ y síndrome de Young: sinusitis, bronquiectasias, azoospermia.

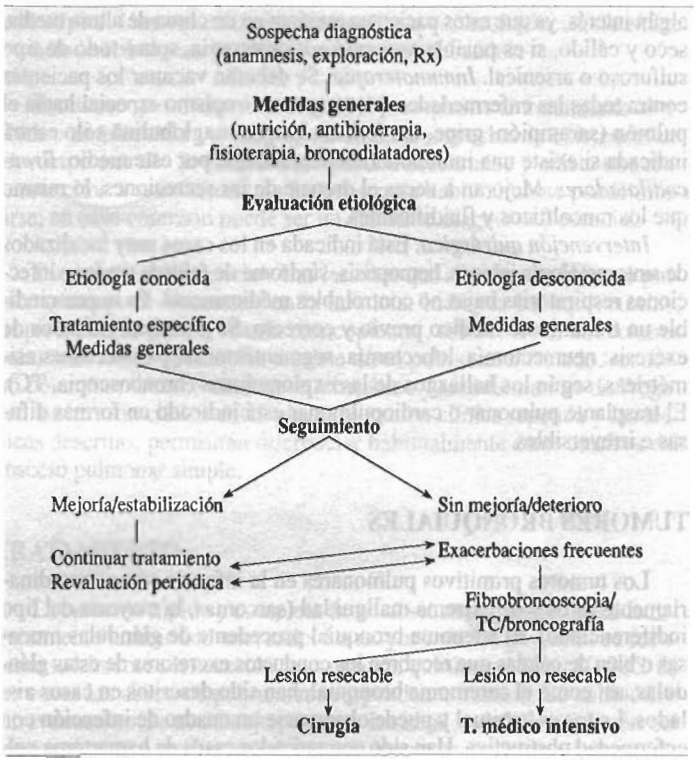


Figura 16.16.11. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en las bronquiectasias.

Laboratorio. El *hemograma* muestra leucocitosis importante, con polinucleosis y anemia ferropénica, y, en formas muy extensas y avanzadas, poliglobulia compensadora del trastorno de la hematosis. El esputo, aparte los datos ya conocidos, presentará microorganismos diversos (*Streptococcus pneumoniae, Branhamella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae*, etc.). En casos de fibrosis quística se asocia en especial *Pseudomonas*. La prueba tuberculínica debe ser practicada sistemáticamente. Se practicarán los análisis oportunos para aclarar la etiología.

Evolución y pronóstico. Las bronquiectasias evolucionan como una enfermedad crónica, grave y progresiva pero, bajo una terapéutica adecuada y precoz, son curables muchos casos o, al menos, detener su evolución, si la etiología lo permite.

Tratamiento. El etiológico se realizará siempre que sea posible demostrar la causa de las bronquiectasias (tuberculosis, cuerpo extraño, focos sinusales, nasofaríngeos) (Fig. 16.16.11). *Antibioterapia*. Es la base de la terapéutica médica con vistas a eliminar los focos infecciosos de las vías respiratorias superiores y los episodios de agudización. La administración de antibióticos de forma continua tiene utilidad en las formas iniciales sin grandes lesiones bronquiales. La terapéutica antimicrobiana inhalada es eficaz y da buenos resultados, siendo utilizada sistemáticamente en las agudizaciones de la enfermedad. *Tratamiento postural*. Es fundamental, al facilitar el drenaje bronquial, evitando el riesgo de sobreinfección y la alteración de la función respiratoria. En casos graves el drenaje se debe efectuar de forma directa por *broncoaspiración con broncoscopio*. Tiene la ventaja de hacerse una aspiración selectiva de las cavernas bronquiectásicas y además instilar, al final de la aspiración, antibióticos, medida considerada de utilidad antes de la intervención quirúrgica. *Fisioterapia*. Con percusión y vibraciones facilitará el drenaje de las secreciones, pero se debe hacer con cautela. La gimnasia respiratoria orientada a una reeducación funcional respiratoria es útil en el niño que colabora: evita deformidades, fortalece la caja torácica, favorece la maduración broncopulmonar y coadyuva a la eliminación de las secreciones. *Corticoterapia*. Es una medida controvertida, pero puede estar indicada cuando existan trastornos de ventilación (síndrome del lóbulo medio), niños con reacción de hipersensibilidad (asma) y en las formas iniciales de compresión bronquial. *Climatoterapia e hidroterapia*. Siguen teniendo

algún interés, ya que estos pacientes mejoran en un clima de altura media, seco y cálido, si es posible asociado a hidroterapia, sobre todo de tipo sulfuroso o arsenical. *Inmunoterapia*. Se deberán vacunar los pacientes contra todas las enfermedades que tengan un tropismo especial hacia el pulmón (sarampión, gripe, tos ferina). La gammaglobulina sólo estará indicada si existe una inmunodeficiencia tratable por este medio. *Broncodilatadores*. Mejoran a veces el drenaje de las secreciones, lo mismo que los mucolíticos y fluidificantes.

Intervención quirúrgica. Está indicada en los casos muy localizados de sintomatología intensa, hemoptisis, síndrome de falta de medro e infecciones respiratorias bajas no controlables médicamente. Es imprescindible un tratamiento médico previo y correcto. Se practican métodos de exéresis: neumectomía, lobectomía, segmentectomía y resecciones asimétricas, según los hallazgos de las exploraciones (broncoscopia, TC). El trasplante pulmonar o cardiopulmonar está indicado en formas difusas e irreversibles.

TUMORES BRONQUIALES

Los tumores primitivos pulmonares en la infancia son extraordinariamente raros y de extrema malignidad (sarcomas, la mayoría del tipo indiferenciado). El adenoma bronquial procedente de glándulas mucosas o bien de células que recubren los conductos excretores de estas glándulas, así como el carcinoma bronquial, han sido descritos en casos aislados. La tos es habitual y puede observarse un cuadro de infección con enfermedad obstructiva. Han sido comunicados casos de hamartoma pulmonar de asiento en bronquios primarios y secundarios, pareciendo depender de la localización en que aparece la disembriogénesis. Aunque raros, han sido descritos casos de papiloma de bronquios (pueden ceder en la pubertad de forma espontánea), carcinoides bronquiales y fibroangiomas. Los de mediastino son tratados aparte. Acerca de los quistes pulmonares, véase el capítulo 16.3 de Malformaciones broncopulmonares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alsina L, García Tornel S, Pons M et al. Neumonías recurrentes y persistentes. Manejo diagnóstico por el pediatra. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 96-100.
- Cabezuelo G, Vidal S, Abeledo A et al. Causas subyacentes de neumonía recurrente. *An Pediatr* 2005; 63: 409-12.
- Camarena A, Juárez A, Mejía N et al. Mayor histocompatibility complex and tumor necrosis factor –alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care* 2001; 163: 1528-33.
- Cobos N, Pérez-Yarza EG. Tratado de Neumología infantil. Madrid: Ergon, 2003.
- Cruz Hernández M, Tardío Torio E. Bronconeumopatías crónicas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children. A National Survey in the United Kindomand Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 23-9.
- Grech V, Vella C, Lenicker H. Pigeon breeder's lung in childhood: varied clinical picture at presentation. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 145-8.
- Fullmer JJ, Leland LF, Dishop MK et al. Éxito del tratamiento de la bronquitis obliterante mediante el bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa. *Pediatrics* (ed. esp) 2005; 60: 177-80.
- Navarro Merino M, Andrés Martín A, Pérez Pérez G. Neumonía recurrente y persistente. AEP. Protocolos Diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Madrid, 2003.
- Quezada A, Norambuena X, Bravo A et al. Recurrent pneumonia as warning manifestation for suspecting primary immunodeficiencies in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 295-9.
- Sheares BJ. Recurrent pneumonia in children. *Pediatr Ann* 2002; 31: 109-14.
- Tardío E, Sánchez E, Vila J et al. Carcinoide bronquial. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 171-3.
- Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M et al. Postinfectious bronchilitis obliterans in children. *Respiration* 2003; 70: 371-5.

16.17 Fibrosis quística. Manifestaciones respiratorias

N. Cobos-Barroso, S. Gartner

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad compleja que afecta a las glándulas exocrinas dando lugar a una amplia variedad de manifestaciones clínicas y de complicaciones (véase cap. 15.19). La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes que la padecen. Como es sabido, en los últimos años se han realizado importantes progresos con respecto a la genética, la etiopatogenia y el tratamiento, lo cual ha incrementado de forma sustancial la supervivencia de estos pacientes. La detección precoz de la enfermedad pulmonar permitirá la instauración de una terapéutica temprana a fin de retrasar su progreso, evitar las complicaciones y aumentar la supervivencia de estos pacientes. Dado que se trata de una enfermedad multisistémica, el tratamiento se debe realizar en centros especializados multidisciplinarios organizados en unidades de FQ. Estas unidades están formadas por diferentes especialistas que incluyen a neumólogos, gastroenterólogos, dietistas, enfermeras, fisioterapeutas y asistentes sociales, entre otros.

ETIOPATOGENIA

Ha sido revisada en el capítulo 15.19, pero interesa recordar algunos aspectos principales relacionados con el aparato respiratorio. En la FQ, la proteína anómala (CFTR) que da lugar a una alteración del transporte iónico a través de las células epiteliales, condiciona una hiperviscosidad del moco asociada a obstrucción bronquial y a una respuesta inflamatoria anormal con susceptibilidad a la infección endobronquial por bacterias específicas (Fig. 16.17.1). El defecto básico en la FQ es una alteración en el transporte de cloro a través del epitelio de las glándulas sudoríparas, de las vías aéreas, del páncreas y de las glándulas intestinales. A nivel de las células epiteliales respiratorias normales se produce un transporte activo de cloro desde el intersticio hacia la luz y de reabsorción de sodio en dirección opuesta con pasaje de agua por el espacio paracelular (Fig. 16.17.2). El transporte del cloro y del sodio se acompaña de modificaciones en la diferencia de potenciales entre la célula epitelial y de la sangre. En la FQ la alteración del CFTR da lugar a una relativa impermeabilidad de la membrana apical para el paso del cloro como consecuencia de la falta de apertura de dicho canal mediada por el AMP cíclico, a un aumento en la reabsorción del sodio desde la luz (sólo en el epitelio respiratorio) y a un aumento tanto en el potencial eléctrico transepitelial como en la absorción del agua. Este transporte iónico defectuoso conduce a la formación de unas secreciones deshidratadas y espesas que dificultan el aclaramiento mucociliar y producen una obstrucción de las vías aéreas.

Las propiedades de viscoelasticidad de las secreciones de los pacientes con FQ están afectadas por dos macromoléculas, el ácido desoxirribonucleico (ADN) y la glicoproteína del moco, así como por la concentración de electrolitos, ion hidrógeno, del calcio y de la albúmina. La fuente principal de ADN proviene de la degradación de los neutrófilos, acumulados como respuesta al proceso de inflamación e infección endo-

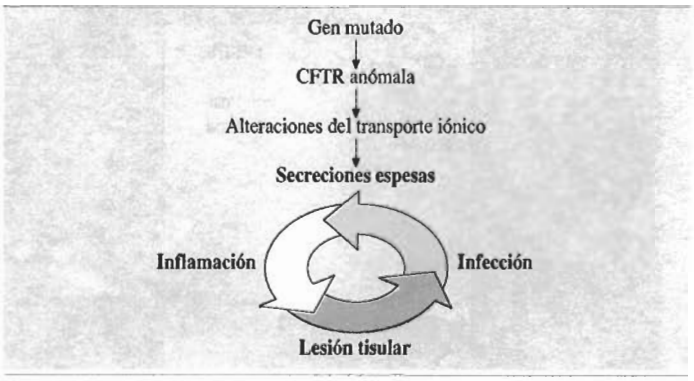


Figura 16.17.1. Patogenia de la enfermedad pulmonar.

bronquial crónica. Las secreciones bronquiales de pacientes con FQ contienen más de 3 mg/mL de ADN, lo que determina un aumento de las propiedades de viscoelasticidad del moco. Las glicoproteínas mucosas tienen un alto contenido de hidratos de carbono con numerosas cadenas laterales de azúcares con alto grado de sulfatación. La alta afinidad de los grupos sulfidrilos para unirse entre sí determina la formación de un gel de alta viscosidad. En la FQ se detecta una mayor sulfatación de dichas cadenas y una mayor unión entre sí lo que contribuiría a la formación de un moco más espeso.

Inflamación

La enfermedad de las vías aéreas en la FQ está caracterizada por la infección y una respuesta inflamatoria predominante por la acumulación de neutrófilos. Los mecanismos que resultan en la enfermedad de las vías aéreas no están completamente entendidos y la relación entre la inflamación, la infección y el CFTR anormal no está claro aún. Durante los últimos años varios trabajos introdujeron el concepto de que la inflamación jugaría un papel clave en el proceso de destrucción pulmonar en la FQ. De acuerdo a los resultados hallados de marcadores de la inflamación elevados (aumento del número de neutrófilos, incremento de elastasa libre y de la interleucina 8 [IL-8]) en el lavado broncoalveolar, la inflamación está presente en pacientes con una función pulmonar normal y a edades tan tempranas como en los primeros meses de vida. Los macrófagos de las vías aéreas expresan una elevada cantidad de ARNm de IL-8 en respuesta a sustancias endógenas anormales(moco viscoso) o a una disfunción en la expresión de las citocinas mediadas por el CFTR. La IL-8 sería la principal citocina involucrada en este proceso, siendo producida fundamentalmente por los macrófagos alveolares. Es el quimiotáctico más potente de neutrófilos cuya infiltración masiva en las vías aéreas juega un papel clave en el desarrollo de la inflamación a través de múltiples funciones. Entre ellas figuran la liberación de elastasas y la producción excesiva de radicales libres de oxígeno (radical superóxido, el radical hidroxilo) que producen daño tisular. Estudios realizados en pacientes con FQ indican un aumento del estrés oxidativo, evidenciado por el aumento de la lipoperoxidación y disminución de las defensas antioxidantes, que resultan en un incremento de la lesión pulmonar. Además, la oxidación de las antiproteasas por los radicales libres disminuye su acción inhibitoria sobre la elastasa, con mayor destrucción del tejido pulmonar. Esta respuesta inflamatoria, que normalmente es protectora y autolimitada, es sobrepasada por la presencia continua de bacterias y sus antígenos en las vías aéreas estableciendo una inflamación crónica, más destructiva que beneficiosa, y el llamado "círculo vicioso".

Infección

El pulmón del RN con FQ es histológicamente normal. Antes del primer año de vida ya se observa la presencia de bacterias que son los microorganismos más importantes responsables de la progresión de la patología pulmonar. En la fase inicial es característica la colonización por el *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) y/o el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y posteriormente la aparición de la *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), muy difícil de erradicar, a pesar de un tratamiento agresivo con antibióticos y que se asocia a un deterioro progresivo de la función pulmonar. En la actualidad, el aislamiento de *Burkholderia cepacia*

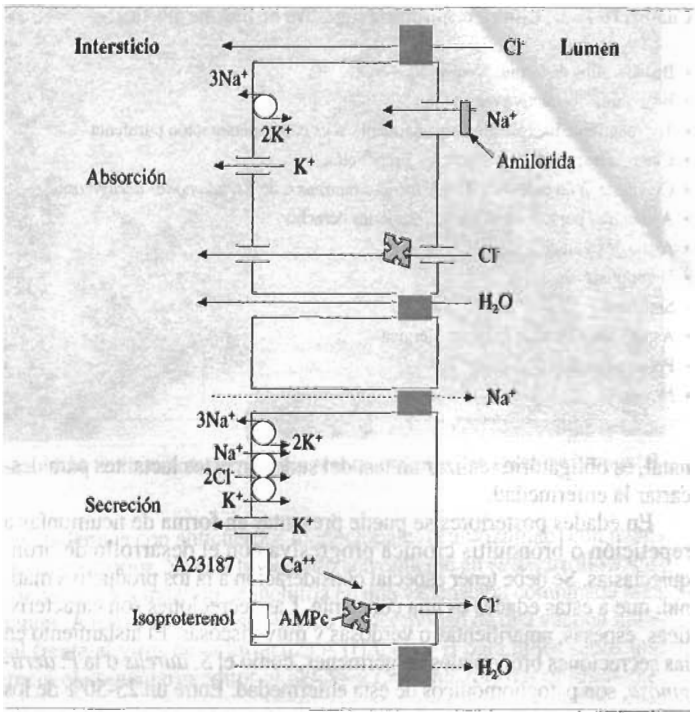


Figura 16.17.2. Esquema de célula del epitelio respiratorio: función CFTR.

en el cultivo de secreciones bronquiales es de gran preocupación ya que determinados genotipos de alto grado de transmisión interpersonal conducen a un deterioro acelerado de la función pulmonar con una supervivencia de pocos años desde el momento de su aparición. En España su prevalencia es muy baja. Otros microorganismos que se aíslan cada vez con más frecuencia, sobre todo en adultos, son bacterias multirresistentes y hongos como el *Aspergillus fumigatus* cuyos efectos patogénicos no están claros aún.

Mecanismos de la infección por *P. aeruginosa*. Se ha demostrado que la falta de apertura del canal del cloro lleva a un defecto en la acidificación intracelular. Esto produce un descenso del pH en el aparato de Golgi, y las enzimas que intervienen en la sialización de proteínas y lípidos alteran su función con el consecuente déficit de ácido siálico en los glicolípidos. Se ha identificado un receptor específico de membrana, en células epiteliales de pacientes con FQ, para la *P. aeruginosa* y el *S. aureus*. Dicho receptor es una glicoproteína no sializada, poco frecuente en la superficie epitelial normal. Ambas bacterias comparten el mismo receptor. Estos receptores específicos, que les confieren gran adherencia, explicarían la selectividad del epitelio respiratorio para estas bacterias, típicas de esta enfermedad. A su vez, la *P. aeruginosa* lleva a la destrucción pulmonar a través de: 1) la secreción de productos muy virulentos, como las exotoxinas elastasas, proteasas y neuraminasas; 2) al adherirse la *P. aeruginosa* al receptor específico, estimula la producción de citocinas y el proceso de inflamación. Se establece de esta manera el llamado "círculo vicioso". La infección crónica da lugar a un fallo de la respuesta inflamatoria local, por factores derivados principalmente de la respuesta inflamatoria *per se* y no por los productos bacterianos.

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

La FQ es una enfermedad multisistémica que da lugar a una gran variabilidad clínica según sea la edad de presentación. La mayor parte de los casos se diagnostican en los primeros años de la vida. En el lactante las manifestaciones respiratorias pueden iniciarse en forma de tos seca y quintosa que puede progresar a una tos de tipo productivo continuo (Cuadro 16.17.1). En alrededor del 50% de los lactantes con FQ la enfermedad pulmonar se manifiesta en forma de bronquitis obstructivas recurrente con regular respuesta a los broncodilatadores. En aquellas comunidades donde no se realice un diagnóstico precoz de despistaje neo-

Cuadro 16.17.1. Clínica respiratoria sugestiva de fibrosis quística

- Bronquiolitis de tórpida evolución
- Bronquitis obstructiva recurrente
- Tos recurrente inexplicable especialmente si es con expectoración purulenta
- Cuadros respiratorios infecciosos a repetición
- Crecimiento en esputo de *Staphylococcus aureus* o de *Pseudomonas aeruginosa*
- Atelectasia persistente del lóbulo superior derecho
- Asma de evolución tórpida
- Hemoptisis
- Sinusitis
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Pólipos nasales
- Mucocele

natal, es obligatorio realizar un test del sudor en estos lactantes para descartar la enfermedad.

En edades posteriores se puede presentar en forma de neumonías a repetición o bronquitis crónica progresiva con el desarrollo de bronquiectasias. Se debe tener especial consideración a la tos productiva matinal, que a estas edades es una constante. Las secreciones son características, espesas, amarillentas o verdosas y muy viscosas. El aislamiento en las secreciones bronquiales de gérmenes, como el *S. aureus* o la *P. aeruginosa*, son patognomónicos de esta enfermedad. Entre un 25-50% de los afectos presentan hiperreactividad bronquial por lo que se debe descartar la FQ en pacientes con asma de difícil control o asma grave. En estadios avanzados de la enfermedad los pacientes van evolucionando hacia una insuficiencia respiratoria irreversible. Los esputos hemoptoicos aislados son frecuentes a partir de la edad escolar y las hemoptisis "minor" son relativamente frecuentes a partir de la edad adulta. La pansinusitis es un hallazgo muy frecuente ya que la padecen casi el 99% de los pacientes. Entre el 6-40% pueden desarrollar pólipos nasales. Una proporción inferior de pacientes puede permanecer prácticamente asintomáticos hasta la edad adulta, momento en el cual pueden consultar por infertilidad, pólipos nasales o pancreatitis recurrentes.

En cuanto a los hallazgos en el examen clínico, se valorará la presencia de acropaquias, cianosis, cifosis, *pectum carinatum*, hiperinsuflación y signos de dificultad respiratoria. Es fundamental realizar una valoración del estado nutricional y ponderal (peso, talla, índice de masa corporal), masa muscular y tejido celular subcutáneo. La auscultación respiratoria dependerá de la evolución de la enfermedad pulmonar. Es frecuente la presencia de estertores en la inspiración y espiración localizadas. En etapas más avanzadas o en exacerbaciones la auscultación de estertores es generalizada y van acompañados de sibilancias.

Características funcionales y respiratorias de la enfermedad pulmonar

Una forma objetiva de evaluar la progresión de la enfermedad es el estudio de la función pulmonar. La espirometría se realiza en el control habitual de estos pacientes cada 2 meses independiente de su situación clínica respiratoria. El parámetro que se altera más precozmente es el flujo de las pequeñas vías aéreas, es decir, el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital ($FEF_{25-75\%}$) El volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV_1) es el siguiente parámetro en alterarse a medida que el componente obstructivo progresa, siendo éste el principal parámetro evolutivo. Con la progresión de la enfermedad se va produciendo un incremento de las resistencias pulmonares, una hiperinsuflación pulmonar y un componente restrictivo. Es aconsejable realizar pruebas broncodilatadoras periódicamente (Fig. 16.17.3).

Las secuencias de las alteraciones en la radiología o en la TC de tórax están relacionadas con la fisiopatología y las alteraciones funcionales antes mencionadas. La primera evidencia de enfermedad pulmonar es la presencia de un atrapamiento aéreo bilateral y engrosamiento peribronquial que van aumentado con el progreso de la enfermedad (Fig. 16.17.4 y 16.17.5). La atelectasia subsegmetaria o lobar del lóbulo superior derecho es característica. En etapas más avanzadas la afectación se produce en ambos lóbulos superiores y, finalmente, al resto del parénquima pulmonar. La formación de bronquiectasias de diferentes tipos está presente

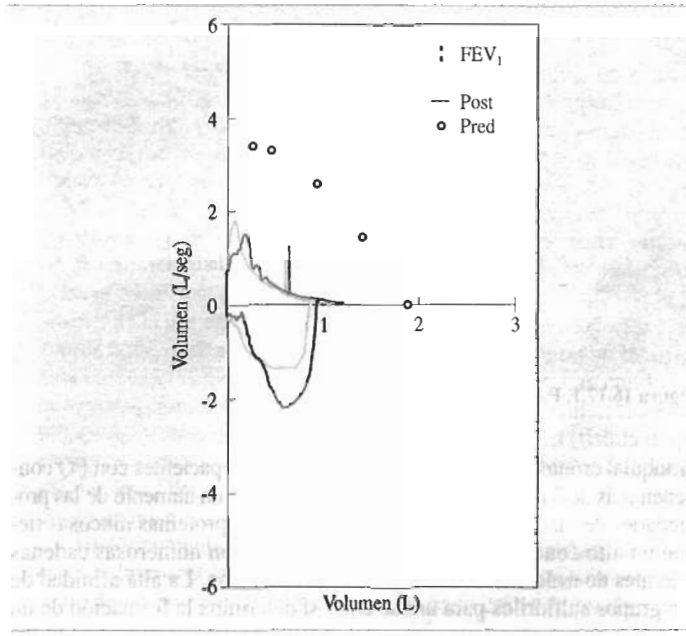


Figura 16.17.3. Curva flujo volumen. Patrón obstructivo grave con prueba broncodilatadora negativa.

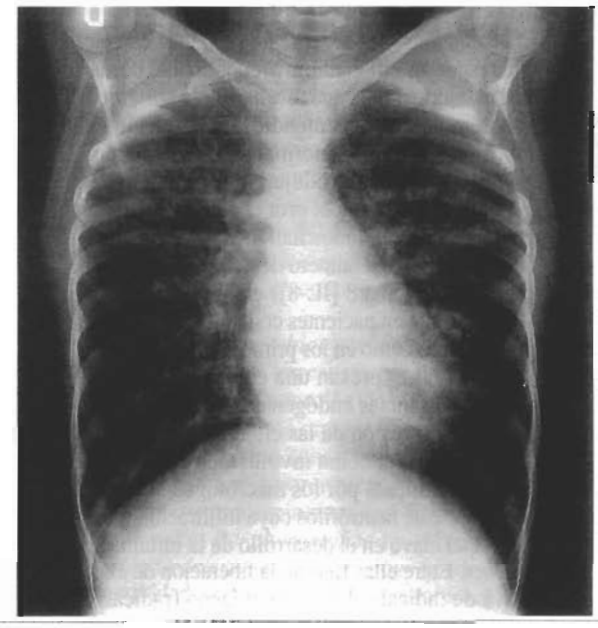


Figura 16.17.4. Rx de tórax. Proyección de frente: atrapamiento aéreo bilateral, con engrosamientos peribronquiales, bronquiectasias con predominio en lóbulos superiores.

en el 100% de los pacientes en diferentes grados evolutivos de la enfermedad. En las etapas avanzadas es característica la aparición de zonas de colapso, consolidaciones o bullas. Existen diferentes *sistemas de puntuación radiológica* para evaluar la situación de gravedad de la enfermedad pulmonar tales como el de Crispin-Norman, el de Brasfield, o Wisconsin.

Con el advenimiento de la TC se ha podido valorar de una manera más precisa la afectación pulmonar, no sólo en cuanto a la extensión y tipo de las bronquiectasias, sino el inicio de la enfermedad pulmonar en las pequeñas vías aéreas periféricas. Es un método más sensible y específico que permite identificar atrapamiento de aire en los cortes espiratorios sugestivo de afectación de bronquio fino y de detectar bronquiectasias en las 5ª y 6º generaciones de las ramificaciones bronquiales (Fig. 16.17.6). También es muy útil para valorar la respuesta a los diferentes tratamientos en las fases más precoces de la enfermedad. Al igual que con la radiografía de tórax, existen deferentes sistemas de puntuación.

Figura 16.17.5. TC de tórax. Proyección lateral: atrapamiento aéreo, con engrosamientos peribronquiales y alteraciones de densidad con predominio en los lóbulos superiores (esta proyección se puede obviar).

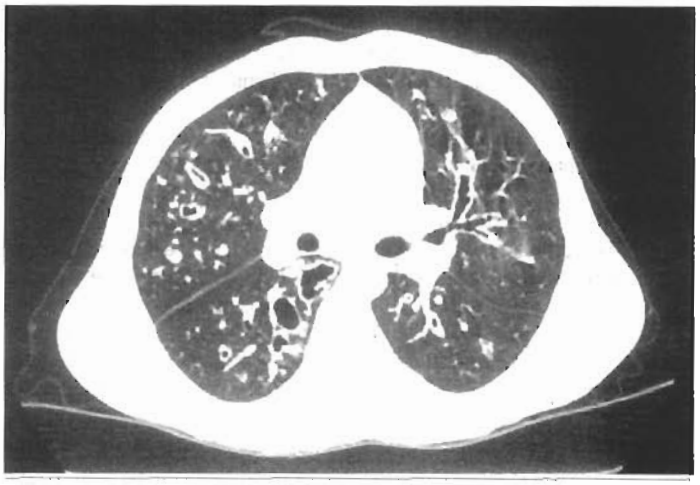


Figura 16.17.6. Imagen de TC. Engrosamientos peribronquiales con múltiples bronquiectasias bilaterales cilíndricas y saculares.

Complicaciones de la enfermedad pulmonar

Las atelectasias lobares o segmentarias se presentan entre un 5-10% de los pacientes, especialmente adultos. Se producen por tapones de secreciones espesas o como complicación de una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Se debe instaurar un tratamiento agresivo de fisioterapia, broncodilatadores y antibióticos. Se ha empleado la DNasa con éxito. EL 60% de los pacientes adultos presentan hemoptisis "minor" de manera recurrente. La hemoptisis masiva pone en peligro la vida del paciente y requiere una embolización arterial de urgencia. El neumotórax es muy poco frecuente en la actualidad y predomina en la edad adulta El tratamiento depende del tamaño del neumotórax. La ABPA se presenta en un 10-20% de los pacientes, y su diagnóstico se basa en criterios de laboratorio, clínicos, radiológicos y funcionales. El tratamiento de elección son los corticoides orales. El cor pulmonale y el fallo respiratorio representan el estadio final de la enfermedad.

MANEJO INTEGRAL DE LA AFECTACIÓN PULMONAR

Las posibilidades terapéuticas actuales y de futuro inmediato están en relación con los diferentes niveles del proceso fisiopatológico (Cuadro 16.17.2). El tratamiento tradicional de la patología pulmonar incluye la fisioterapia respiratoria, los broncodilatadores, el tratamiento antibiótico y el soporte nutricional adecuado. A estos enfoques habituales se pueden añadir otros más novedosos en diferentes niveles. Se pueden considerar nuevos aspectos farmacológicos con respecto a la inflamación como son los corticoides inhalados, el ibuprofeno o las antiproteasas o con respecto al transporte de iones como los agentes secretagogos del cloro (ATP, UTP) y los bloqueantes del canal del cloro (amiloride). El drenaje de las secreciones puede mejorarse con las nuevas técnicas de fisioterapia respiratoria y la administración de desoxirribonucleasa (DNasa). Si consideramos el problema genético, la terapia génica y la terapia reparadora de la proteína, aunque en terreno experimental, son todavía prometedoras. Y la alternativa final, cuando se llega a la insuficiencia respiratoria, es el trasplante pulmonar.

Terapia génica

El tratamiento tradicional de la FQ ha servido para mejorar la supervivencia y calidad de vida de quienes la padecen. Sin embargo, ninguna de ellas cura el defecto básico de la enfermedad. Los resultados *in vitro* positivos que se obtuvieron al introducir un gen normal en células cultivadas de pacientes con FQ hicieron vislumbrar la posibilidad de que una acción similar se podría realizar *in vivo*. Dado que la mayor morbimortalidad está relacionada con el aparato respiratorio, las células de este epitelio eran las células diana para el tratamiento. Dado que la introducción de la copia del gen (que es un fragmento de ADN con la secuencia que codifica para la proteína CFTR) por sí sola no es efectiva, la misma debe realizarse por medio de vectores, como los adenovirus, o por agentes químicos, como los liposomas. Los más utilizados son los adenovirus modificados, que no se integran al genoma y, por lo tanto, no están asociados a procesos de mutagénesis por la inserción pero es necesario readministrarlos para mantener su efecto. La esperanza tan alentadora en el inicio se ha visto ensombrecida por los resultados poco convincentes, como la ineficacia de los vectores, la respuesta inmunológica por parte del huésped y la falta de corrección en el transporte del cloro. En la actualidad existen varios ensayos clínicos en EE.UU. y en Europa.

Cuadro 16.17.2. Posibilidades terapéuticas actuales y de futuro en la fibrosis quística

Gen mutado	Terapia génica
Proteína anómala	**Terapia reparadora de la proteína**
Transporte de iones alterado	Agentes secretagogos del cloro (ATP, UTP) Bloqueantes del canal del cloro (amiloride)
Drenaje de secreciones	Fisioterapia respiratoria DNasa
Obstrucción del flujo aéreo	**Broncodilatadores**
Inflamación bronquial	Corticoides orales e inhalados Ibuprofeno/macrólidos Antiproteasas
Infección bronquial	Antibióticos orales; endovenosos; inhalados
Lesión pulmonar irreversible	Trasplante pulmonar

Modificación de la anomalía proteica

Una de las terapias más prometedoras en la actualidad es la de restablecer la proteína funcionante de acuerdo a la clase de mutación que presente. En la mutación F508del la proteína es funcionante pero queda atrapada en el retículo endoplásmico y no llega a la membrana de la célula. Para esta mutación ya se ha publicado un ensayo clínico con el 4 fenilbutirato, el cual permite a la proteína llegar a la membrana en cantidad suficiente como para restablecer el trasporte del cloro, con resultados prometedores.

Tratamiento del transporte iónico

Actualmente se están investigando las intervenciones farmacológicas dirigidas a contrarrestar la secreción deficiente de cloro y la absorción aumentada de sodio en el epitelio respiratorio. Los agentes secretagogos de cloro, como los nucleótidos trifosfatos (ATP y UTP), estimulan los canales rectificadores de cloro (ORCC) y los calcio dependientes. La nebulización de UTP (no sería útil el ATP por sus productos de degradación) no causó efectos adversos e incrementó el aclaramiento mucociliar.

Es necesaria la administración de bloqueantes del canal de sodio para una correcta función del nucleótido. Otra estrategia de tratamiento sería la corrección de la hipersecreción de sodio mediante el bloqueo de los canales de sodio. En este sentido se ha demostrado que el amiloride inhalado 4 veces al día disminuye la viscosidad del moco. Sin embargo, el uso de estos agentes está aún en el terreno experimental.

Actuación sobre el drenaje mucociliar

La fisioterapia respiratoria es uno de los pilares básicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar. Sus objetivos son movilizar y drenar las secreciones, desobstruyendo las vías aéreas con la consiguiente disminución del riesgo de infecciones y la mejoría en la función pulmonar. La fisioterapia respiratoria debe iniciarse cuando se realiza el diagnóstico de la enfermedad incluso en aquellos pacientes con una enfermedad pulmonar leve o en los que se realiza el diagnóstico a través del *screening* neonatal. En el tratamiento de los lactantes predominan las *técnicas pasivas* (drenaje postural, percusión y vibración); en los niños mayores se van complementando y sustituyendo por las *técnicas activas* (efectuar una serie de maniobras respiratorias, con o sin aparatos complementarios, encaminadas a desencadenar accesos de tos). Las técnicas que se recomiendan son múltiples pudiéndose asociar inclusive algunas de ellas.

Ejercicio físico

El ejercicio físico tiene un papel central en los pacientes con FQ dado que aumenta la eliminación de secreciones y mejora los parámetros cardiovasculares.

Agentes mucolíticos

Otra estrategia de tratamiento es reducir la viscosidad de las secreciones purulentas. La alta concentración de ADN proveniente de los neutrófilos degradados es la principal fuente del aumento de la viscoelasticidad. En los últimos años se ha podido sintetizar una enzima DNasa recombinante que, inhalada una vez al día, incrementa la función pulmonar y disminuye la gravedad y frecuencia de la tos. En la actualidad se utiliza ampliamente en pacientes con enfermedad pulmonar con un FEV_1 entre el 40-70% de sus valores de predicción. Su utilización en casos leves o graves es más limitada. La dosis habitual es de 2,5 mg una vez al día con compresores y nebulizadores adecuados.

Broncodilatadores

Su empleo es controvertido, pero la mayoría de los pacientes los utilizan. En la actualidad debemos recomendar su uso en pacientes con una hiperreactividad bronquial inespecífica. Otra indicación a considerar es su administración previa a la fisioterapia ya que se ha constatado un mejor aclaramiento mucociliar tras su administración. Su prescripción deberá ser individualizada en aquellos pacientes que demuestren una prueba de broncodilatación positiva. Es importante verificar su efecto broncodilatador con cierta frecuencia ya que algunos estudios demuestran respuestas broncodilatadoras inconstantes con cambios negativos y/o positivos en un mismo paciente en diferentes períodos de tiempo. Se utilizan los beta 2 adrenérgicos de acción corta o de acción prolongada o el bromuro de ipratropio, en aerosol con cámaras espaciadoras a las dosis habituales.

Tratamiento de la inflamación

Recordando el círculo vicioso de inflamación-infección resulta necesario considerar el tratamiento antiinflamatorio. En un estudio con prednisolona oral administrada a la dosis de 2 mg/kg/día de forma prolongada, se demostró un incremento en los parámetros de la función pulmonar; sin embargo se constató retraso en el crecimiento, diabetes y cataratas, lo que hace imposible su uso a dosis elevadas y de forma crónica. Estudios con corticoides inhalados a corto plazo, en pacientes con FQ, incrementaron la función pulmonar, sin presentar efectos secundarios. En la actualidad se están realizando estudios a largo plazo. El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo que se utilizó con buenos resultados. Tiene una actividad contra el neutrófilo y mediadores de la inflamación. Su administración exige un control estricto de niveles en sangre. En la actualidad se están realizando estudios multicéntricos que evalúan el efecto de la antielastasa nebulizada. Actuaría bloqueando la acción destructiva de la elastasa derivada de los neutrófilos. Aún no se dispone de los resultados.

Macrólidos como antiinflamatorios

Ha llamado la atención el potencial efecto antiinflamatorio de los macrólidos. El mecanismo de la acción antiinflamatoria no está aún bien establecido. La eritromicina produciría una disminución en el influjo de neutrófilos, disminuyendo la producción de diferentes citocinas como IL 8, 1β y el factor de necrosis tumoral (TNF). Además es capaz de disminuir la adherencia de bacterias como la *P. aeruginosa*. La azitromicina ocasiona la pérdida de los flagelos de la *P. aeruginosa* y ambos macrólidos disminuyen la formación del alginato, que forma el biofilm que ayuda a la formación de colonias bacterianas. En la actualidad hay numerosos estudios publicados que demuestran que la administración de azitromicina durante períodos prolongados produce en los pacientes una mejoría en su función pulmonar (FEV_1 y del FVC), en la calidad de vida y menor necesidad de ciclos de antibióticos endovenosos.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

Los pulmones del RN son, histológicamente, normales. Sin embargo, ya en los primeros meses de la vida algunos pacientes desarrollan una colonización e inflamación crónica endobronquial. En la fase inicial es característica la presencia de *H. influenzae* y de *S. aureus*. Posteriormente, la casi totalidad de los pacientes presentan colonización por *P. aeruginosa*, que se asocia a un deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar. Por lo tanto, la infección endobronquial crónica con *P. aeruginosa* es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ. El tratamiento antibiótico dirigido contra la *P. aeruginosa* ha sido la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad. La monitorización del esputo es importante para identificar el germen y determinar sus sensibilidades antibióticas.

Los antibióticos se administran de tres maneras diferentes: inhalados, orales o endovenosos. La vía de elección dependerá, fundamentalmente, de la situación clínica del paciente, del microorganismo aislado y del antibiograma.

Los pacientes con FQ presentan una farmacocinética diferente especialmente con los aminoglucósidos y los betalactámicos cuando se comparan con los individuos normales. El volumen de distribución de dichos fármacos por kilo de peso está aumentado, hay una mayor eliminación por la vía renal y, como consecuencia, la vida media está disminuida. Por lo tanto, resulta razonable utilizar dosis más altas de antibióticos y monitorizar las concentraciones séricas con el fin de minimizar el riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Tratamiento del *S. aureus*. En la fase inicial el paciente presenta colonización por *S. aureus*. Existe controversia respecto al tratamiento antibiótico indiscriminado y prolongado en esta fase de la enfermedad ya que podría favorecerse la colonización por *P. aeruginosa*. No existe ningún consenso sobre el tratamiento del *S. aureus*. La mayoría de los centros tratan el *S. aureus* sólo en las exacerbaciones y según antibiograma.

Tratamiento de la *P. aeruginosa*. En el año 2005 se publicó el primer consenso español sobre el tratamiento antibiótico contra la *P. aeruginosa* con las siguientes recomendaciones:

Tratamiento del primer aislamiento de P. aeruginosa. La erradicación de la *P. aeruginosa* de las secreciones bronquiales de los pacientes con FQ es prácticamente imposible, pero si existe alguna posibilidad de conseguirlo es precisamente en esta fase tan inicial. Estos microorganismos producen una matriz (alginato) que les permite formar colonias protegidas frente a la acción de los antibióticos y de los diferentes mecanismos de defensa del huésped. Cuando la *P. aeruginosa* se aísla por primera vez, se debe iniciar un ciclo de tres semanas de fluoroquinolonas orales más un antibiótico inhalado, o un ciclo de 14 días con antibióticos endovenosos antipseudomonas. Si se negativiza el cultivo se proseguirá con el tratamiento inhalado durante 4 a 6 meses. Si no es negativo, se repetirá el ciclo. Si, a pesar de todo, no se consigue la negativización, se procederá según el protocolo de la colonización crónica. En la actualidad se dispone de una tobramicina diseñada exclusivamente para ser utilizada por vía inhalatoria, a la dosis de 300 mg dos veces al día, administrada en ciclos intermitentes de 28 días.

Cuadro 16.17.3. Datos de exacerbación respiratoria

Aumento de la tos	Aumento de la frecuencia respiratoria
Aumento de la expectoración	Cambios en la auscultación pulmonar
Cambios de las características del esputo	Empeoramiento de la función pulmonar
Aumento de la disnea	Fiebre y leucocitosis
Disminución de la tolerancia al ejercicio	Pérdida de peso
Disminución del apetito	Infiltrados radiológicos nuevos

Existe también una amplia y positiva experiencia con la colistina inhalada. Los antibióticos inhalados se deben administrar con compresores de alto flujo, de ≥ 6-8 L/min, y un nebulizador tipo que, además, dispense la medicación sólo en la fase inspiratoria para aprovechar mejor la dosis administrada y disminuir la contaminación ambiental.

Tratamiento de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento con antibióticos tiene como objetivos prevenir la infección o colonización crónica por *P. aeruginosa*, disminuir el número y gravedad de las exacerbaciones pulmonares y enlentecer el circulo infección- inflamación que lleva al daño pulmonar irreversible. La elección del antibiótico y la vía de administración dependen del microorganismo aislado.

Tratamiento de las exacerbaciones pulmonares. Es característico de los pacientes con FQ presentar exacerbaciones de la infección pulmonar que se definen como un conjunto de signos y síntomas respiratorios que se exponen en el Cuadro 16.17.3. El régimen del tratamiento antibiótico puede ser vía oral pero, si la exacerbación es moderada o grave se utilizará la vía EV en ingreso hospitalario o a domicilio:

Tratamiento endovenoso hospitalario. La terapia combinada de un betalactámico como la ceftazidima y de un aminoglucósido es la primera elección para la mayoría de los centros. En los últimos años han aparecido diversos trabajos que administran los aminoglucósidos una vez al día con el objeto de mantener efectos terapéuticos y minimizar los efectos secundarios. La duración del tratamiento oscila habitualmente entre dos y tres semanas, pero se puede prolongar en casos especiales.

Tratamiento endovenoso domiciliario. Se utiliza cada vez con mayor frecuencia una vez los enfermos y la familia han sido convenientemente adiestrados, ya que se reduce así notablemente el número de ingresos hospitalarios, con la consiguiente disminución del coste sanitario, al mismo tiempo que proporciona al paciente una calidad de vida superior, prosiguiendo con la mayor parte de sus actividades. La administración de la primera dosis siempre se debe realizar en el hospital y, posteriormente, con controles semanales si no hay problemas.

Antibioticoterapia oral

Si se aísla *P. aeruginosa*, el tratamiento con fluorquinolonas es el más indicado. Los posibles efectos secundarios que las fluorquinolonas pueden ejercer sobre los cartílagos de crecimiento han limitado extraordinariamente su uso en pediatría. Se han realizado estudios ecográficos y de RM en pacientes con FQ que recibieron ciprofloxacina y no se evidenciaron efectos adversos. De todas formas, la experiencia en niños menores de 5 años es limitada. Se han publicado efectos adversos de fotosensibilidad que se pueden controlar con el uso de protectores solares.

Burkholderia cepacia y otras bacterias gramnegativas

En los últimos años se ha incrementado el aislamiento de otros patógenos como la *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y micobacterias atípicas. Estos gérmenes con frecuencia son resistentes a varios antibióticos y las opciones terapéuticas son limitadas. La importancia clínica de estos microorganismos no está bien determinada en la mayoría de los pacientes con FQ.

Insuficiencia respiratoria crónica

La insuficiencia respiratoria crónica es un signo de enfermedad avanzada. La hipoxemia suele preceder a la hipercapnia. El tratamiento consiste en la administración de oxígeno para retrasar el desarrollo de la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale. Además, debe incrementarse el tratamiento habitual de fisioterapia respiratoria, broncodilatadores, antiinflamatorios y ciclos de antibióticos endovenosos. En la actualidad, en los pacientes con hipoxemia nocturna o hipercapnia incipiente se puede indicar la ventilación mecánica no invasiva que puede mantener con éxito a los pacientes hasta el momento del trasplante pulmonar.

TRASPLANTE PULMONAR

Si, a pesar de todos los tratamientos, la enfermedad progresa a una insuficiencia respiratoria irreversible, el trasplante bipulmonar es la única alternativa. El trasplante bipulmonar o cardiopulmonar ha sido utilizado de forma satisfactoria en pacientes con FQ y estadio terminal de enfermedad pulmonar. Las indicaciones básicas de trasplante en FQ incluyen un compromiso intenso de la función respiratoria cuyo principal indicador es el FVE_1 por debajo del 30% del teórico, una calidad de vida severamente afectada y que, fundamentalmente, el paciente tenga una actitud positiva frente al trasplante. Entre las contraindicaciones relativas se pueden nombrar la infección activa por micobacterias o *Aspergillus*, la desnutrición muy grave, la afectación multiorgánica y la dependencia de dosis muy altas de corticoides. Para más datos, véase el capítulo 27.11 sobre Trasplante de órganos. Los resultados de supervivencia obtenidos demuestran una media del 65% al año y del 50% a los 3-4 años. Las complicaciones se relacionan con el trasplante pulmonar *per se* y las propias de la FQ. Dentro de las primeras se incluyen las infecciones (tanto bacterianas, virales, fúngicas), el rechazo agudo, la bronquiolitis obliterante y las enfermedades linfoproliferativas. La mala absorción de inmunosupresores, problemas de malnutrición, infecciones de las vías aéreas superiores, diabetes mellitus, pérdida de sales, obstrucciones intestinales y problemas hepáticos se agregan a las anteriores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Canton R, Cobos N, de Gracia J et al, en representación del Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (Supl 1): 1-25.
- Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD 000407.
- Cobos N, Danes I, Gartner S et al. For the DNase National Study Group. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 176-81.
- Cobos N, Gartner S, Liñán S. Epidemiología de la Fibrosis Quística. En: Dapena Fernández FJ. Fibrosis Quística. Editorial Alhulia, 1998. p. 31-40.
- Döring G, Conway SP, Heijerman HGM et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-67.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 15: 918-51.
- Grupo de trabajo "Fibrosis Quística" (Sociedad Española de Neumología Pediátrica). Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con Fibrosis Quística. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 625-34.
- Jiménez Treviño S, Crespo Hernández M, Jiménez Fernández-Banco JR et al. Tomografía computarizada pulmonar en niños con fibrosis quística en Asturias. *An Pediatr* 2005; 62: 535-42.
- Konstan MW, Butler SM, Wohl ME et al. Growth and Nutritional Indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 624-30.
- Molina Font JA, Maldonado J. Fibrosis quística. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (autores del capítulo en la edición anterior con citas bibliográficas de años previos).
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
- Ratjen F, Comes G, Paul K et al. Effect of continuous Antistaphylococcal therapy on the rate of P. aeruginosa acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 13-6.
- Wolter J, Seeney S, Bell S et al. Effect of long term treatment with azythromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-6.

16.18 Discinesia ciliar

E. González Pérez-Yarza

El término de "síndrome del cilio inmóvil" se aplicó inicialmente para definir el conjunto de manifestaciones clínicas secundarias a la inmovilidad ciliar de origen congénito (Siewert, 1904; Kartagener, 1933; Afzelius, 1975). Posteriormente (Eliasson, 1977) se amplió el concepto a *todas las alteraciones ciliares congénitas que dan lugar a un aclaramiento mucociliar defectuoso*, bien por ausencia de cilios o por ausencia de parte de su estructura, bien por alteraciones en el movimiento ciliar, lo que da lugar a un movimiento ciliar incoordinado e ineficaz. Así, se sustituyó el término de "síndrome del cilio inmóvil" por "síndrome del cilio discinético". Posteriormente se introdujo el término "discinesia ciliar primaria" (DCP), que resulta más apropiado para describir la disfunción ciliar y para distinguir los defectos ciliares congénitos de los defectos adquiridos ("discinesia ciliar secundaria"). Estos últimos se observan tras la lesión del epitelio respiratorio por infecciones virales o por la exposición a irritantes.

En líneas generales la discinesia ciliar, es decir, la alteración en la función ciliar, conduce a un aclaramiento ineficaz de las secreciones mucosas y de las partículas inhaladas, incluyendo las bacterias alojadas en la vía aérea. Consecuentemente, los hallazgos clínicos característicos de esta entidad son la rinitis recurrente o persistente, la sinusitis, la otitis media y la bronquitis crónica. La lesión pulmonar predominante es el desarrollo de bronquiectasias.

CONCEPTO

La DCP engloba las anomalías congénitas en el cilio, que son el síndrome del cilio inmóvil (ausencia de movimiento ciliar) y los defectos primarios de movilidad y orientación ciliar (movimiento ciliar ineficaz). El *síndrome de Kartagener* se considera una variante clínica de la DCP. Representa el 50% del total de las DCP. Consiste en la tríada rinosinusitis crónica, bronquiectasias y *situs inversus*. El *situs inversus* posiblemente expresa la disposición al azar de los órganos durante la embriogénesis, como consecuencia de la actividad ciliar nula, actividad ciliar que hubiera determinado la localización normal de los órganos. La *prevalencia* de la discinesia ciliar primaria (DCP) se calcula en 1:15.000-20.000 personas, aunque seguramente estas cifras infraestiman la realidad. A diferencia de la forma primaria, la discinesia ciliar secundaria es frecuente y puede ocurrir después de cualquier agresión de la vía aérea, siendo generalmente reversible y focal. La *DCP se hereda principalmente con un patrón AR*, aunque se han comunicado patrones diversos (ligados a X, AD y AD con penetrancia incompleta). Como gen candidato se ha descrito ELMO1 (*engulfment and cell motility 1*) en el locus 7p14.3-p14.1. En el momento actual no se dispone de pruebas para el diagnóstico prenatal.

BASES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES

Los cilios recubren la vía aérea respiratoria alta y baja, los senos paranasales y el oído medio, el epéndimo del cerebro, los conductos deferentes y los conductos ováricos. Cada célula ciliada madura proyecta aproximadamente 200 cilios a la vía aérea. Tienen una longitud de 5 a 7 µm en la tráquea y hasta 2-3 µm en la séptima generación de la vía aérea. Su diámetro es de 0,25-0,33 µm. Se estima que existen 10^9 cilios/cm^2 recubriendo el tracto respiratorio.

Existen más de 200 proteínas y polipéptidos implicados en la estructura y función ciliares. La mayoría de ellas son componentes de una estructura axonémica compuesta por un ramillete de microtúbulos longitudinales que se extienden desde el citoplasma hasta el extremo final del cilio. Los microtúbulos se estructuran en tres formas: individuales, dobletes y tripletes y están compuestos por polímeros de tubulina. La anatomía

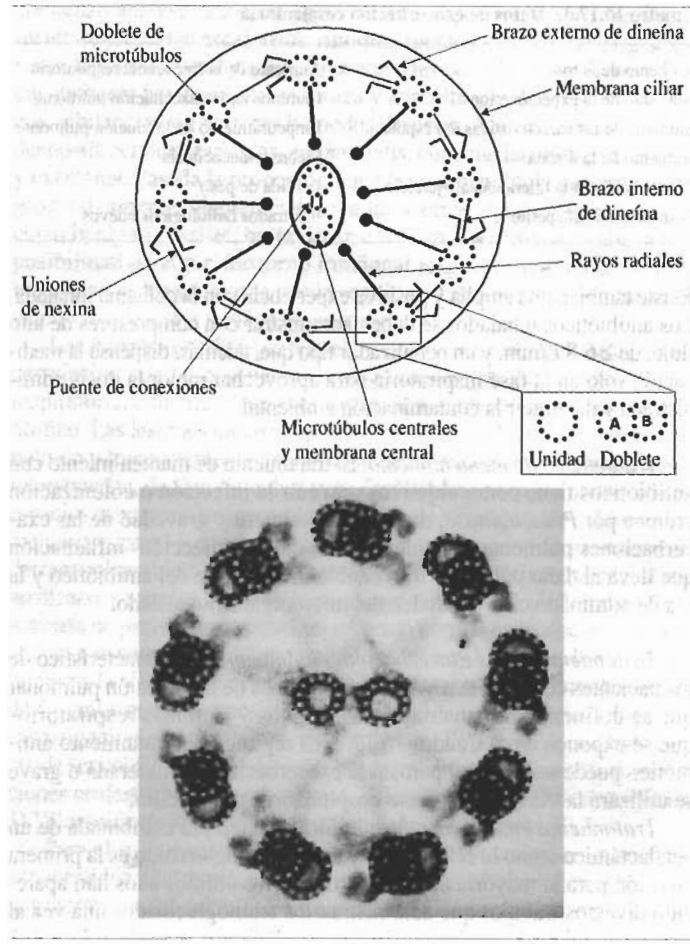


Figura 16.18.1. Componentes ultraestructurales de un cilio: diagrama (superior) y microscopía electrónica (inferior) (reproducido de Velasco MV et al).

ultraestructural normal del cilio comprende un par central de microtúbulos individuales, orientados con respecto al par central del cilio adyacente, rodeados de 9 dobletes de microtúbulos externos, estructura característica en "patrón 9 + 2" (Fig. 16.18.1).

Otras proteínas estructurales importantes son las proteínas asociadas a los microtúbulos (PAMs). Los brazos de dineína fueron las primeras en ser descubiertas y han sido las más estudiadas. Son estructuras asociadas a los microtúbulos del anillo periférico y se clasifican en brazos de dineína internos y externos, teniendo, cada uno de ellos, una función diferente en la génesis del batido ciliar. Los brazos de dineína externos, de mayor longitud y formando un ángulo, tienen un efecto sobre la frecuencia de batido, mientras que los brazos internos, más cortos y rectilíneos, influyen en el aspecto de la ola de batido. Otras PAMs son las conexiones de nexina que sostienen a los dobletes de microtúbulos externos entre sí, y aquellas que, de forma radiada, se extienden desde el par central de microtúbulos hasta cada microtúbulo periférico, llamadas rayos radiados o *radial spoke*. El par central de microtúbulos se sostiene gracias a una escalera de puentes y se rodea de una membrana interna.

El aclaramiento de moco y otros detritus de la vía aérea es alcanzado gracias a tres mecanismos principales: la actividad mucociliar, la tos y el aclaramiento alveolar. La mayor parte del aclaramiento del epitelio respiratorio desde la laringe hasta la decimosexta división bronquial depende de la actividad ciliar. La función de los cilios es batir de una forma controlada y coordinada, transportando hasta la orofaringe todo el material aspirado e impactado en el moco bronquial, para ser, posteriormente, deglutidos. La función mucociliar normal requiere, además de cilios de estructura y función adecuada, una determinada cantidad de moco con cualidades reológicas apropiadas. Las tasas de aclaramiento mucoso dentro del tracto respiratorio son de 4,5 a 7 mm/min en la mucosa nasal y 3,8 a 4,7 mm/min en las grandes vías aéreas.

Evidentemente, el sistema de defensa mucociliar (cilios y moco) tiene un importante papel en la prevención de cualquier colonización bacte-

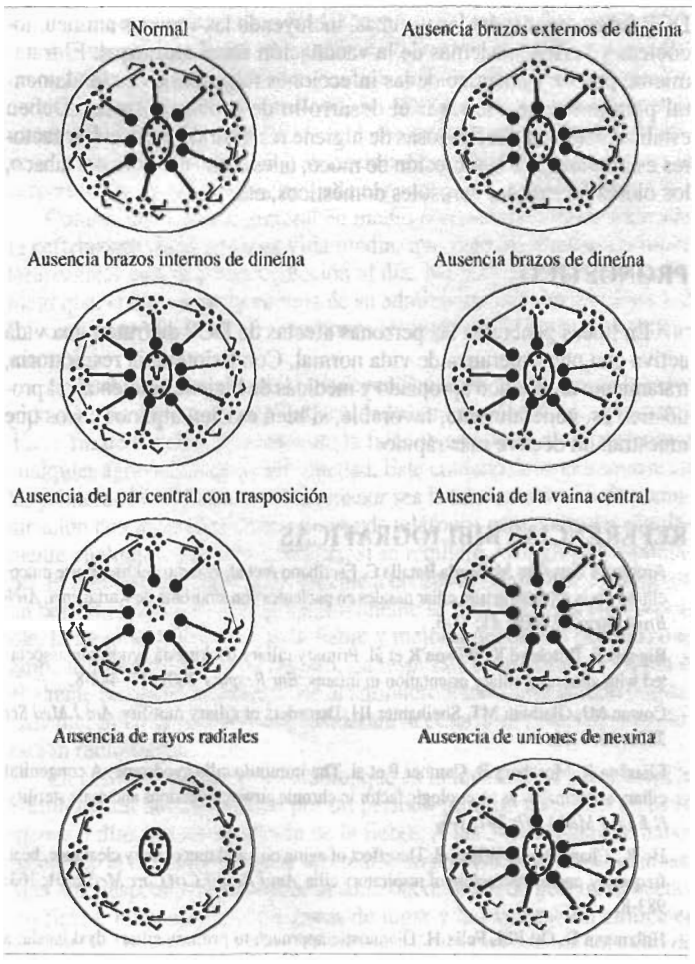


Figura 16.18.2. Discinesia ciliar primaria: anomalías de la ultraestructura del cilio (reproducido de Velasco MV et al).

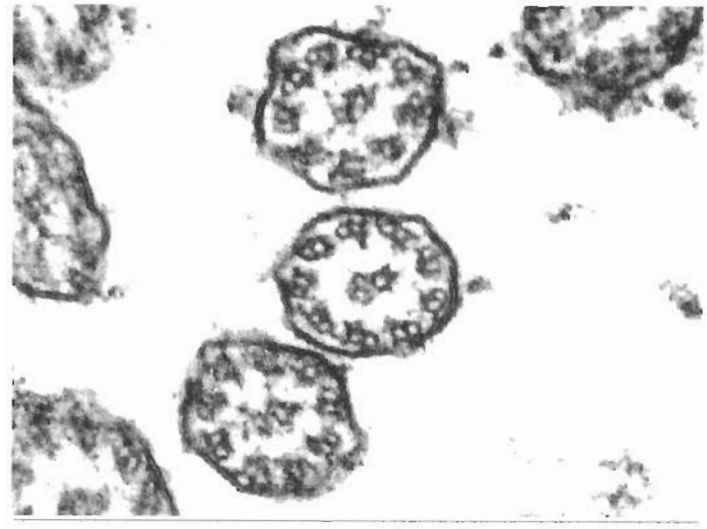


Figura 16.18.3. Corte transversal de axonemas filiares en los que se aprecia una pérdida de los brazos internos de dineína.

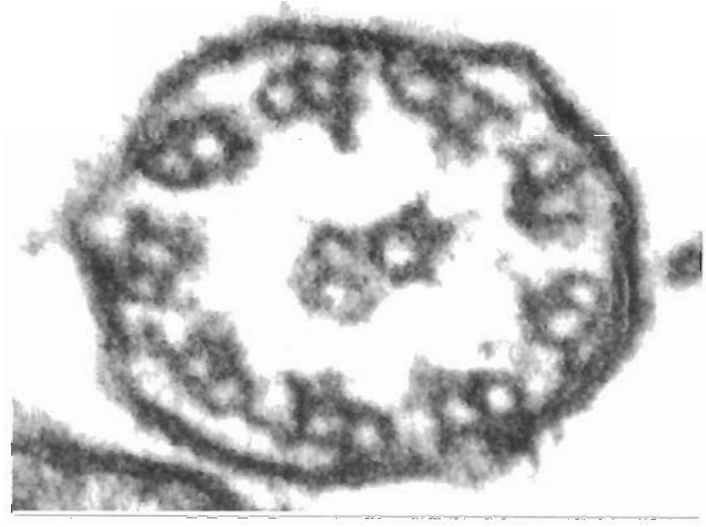


Figura 16.18.4. Corte transversal en el que se aprecia déficit de brazos internos de dineína.

riana. Por ello, todos los defectos filiares como las anomalías del moco, pueden interferir con este mecanismo habitual de defensa. Las consecuencias del retraso del aclaramiento mucociliar son las infecciones sinopulmonares recurrentes y el desarrollo de bronquiectasias.

PATOGENIA

La discinesia ciliar puede ser causada por defectos a cualquier nivel de la génesis, estructura y función ciliares (Fig. 16.18.2). Aunque los síntomas clínicos sean idénticos, cada paciente puede presentar diferentes componentes ciliares defectuosos o ausentes (Figs. 16.18.3 y 16.18.4). La presencia de *situs inversus* tiene, probablemente, un origen al azar. Más que disponer de un gen para el desarrollo de *situs solitus* (posición normal de los órganos) y otro para el desarrollo de *situs inversus*, son los cilios embrionarios los responsables del control de la posición normal del corazón y demás vísceras, y, sin tal control, existe una igual oportunidad de *situs inversus* y *solitus*. Han sido identificados dos pares de gemelos monocigóticos con DCP. En cada par había un gemelo con *situs inversus* y otro con *situs solitus*.

CLÍNICA

Existe una considerable variación de la presentación clínica con respecto a las diferentes edades de la vida:

- En el *período neonatal* se describen cuadros de taquipnea transitoria neonatal, neumonía neonatal o rinitis, asociados o no a dextrocardia. También se han descrito asociaciones con atresia de esófago, atresia biliar e hidrocefalia.
- En *lactantes y en niños mayores*, las manifestaciones clásicas son la tos crónica, recurrente o persistente, particularmente húmeda y, con frecuencia, productiva. Suelen catalogarse erróneamente como asma de control difícil o síndrome de goteo nasal posterior. Otras manifestaciones clínicas son la otitis media recurrente, la sinusitis y las bronquiectasias no filiadas.

La *evolución* depende fundamentalmente de la gravedad de la enfermedad pulmonar, expresada por la clínica, las exploraciones de imagen y la función pulmonar. Los pacientes con bronquiectasias, generalmente, presentan, a la exploración física, crepitantes a la auscultación pulmonar, aunque también pueden presentar sibilancias, dificultando su diferenciación con el asma, particularmente en los más pequeños. Los hallazgos más frecuentes en la radiografía del tórax y en el TC pulmonar son atropamiento aéreo, engrosamientos peribronquiales, atelectasias y bronquiectasias, generalmente localizadas en el lóbulo medio, língula y en los lóbulos inferiores. Las bronquiectasias ocurren en aproximadamente el 50% de los pacientes.

Las *pruebas de función pulmonar* pueden ser normales o presentar un patrón obstructivo de intensidad leve con una respuesta variable a la prueba de broncodilatación. Los hallazgos característicos incluyen descenso del FEF_{25-75} y del FEV_1, aumento del volumen residual (VR) e incremento de la relación VR/TLC (capacidad pulmonar total). Las principales bacterias presentes en la vía aérea de estos pacientes son, principalmente, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. En el adulto, además, se añade *infertilidad masculina y la subfertilidad de la mujer*. La infertilidad del varón no es universal y se ha comunicado descendencia a partir de varones afectos de DCP.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de DCP debe considerarse ante cuadros de rinosinupatías crónicas, tos productiva recurrente o persistente, asma de control difícil y/o bronquiectasias, descartados otros cuadros más frecuentes como son el asma, fibrosis quística, malformaciones broncopulmonares o vasculares, etc. El diagnóstico de certeza se basa en demostrar la ausencia de cilios y su falta de movilidad.

Existen diversas metodologías para valorar el *aclaramiento mucociliar*, como son la prueba de la sacarina y el aclaramiento de radioisótopos (gotas de albúmina o partículas de teflón marcadas con Tc99). Estos métodos tienen las limitaciones de no discriminar en el origen congénito o adquirido (primario o secundario), y tampoco determinan si el origen de la anomalía reside en la reología del moco más que en el cilio.

El *óxido nítrico exhalado* (F_ENO) está muy disminuido o ausente en los pacientes afectos de DCP. El nivel de F_ENO nasal es el marcador más útil y un valor superior a 250 ppb excluye la DCP con un 95% de certeza. La mayoría de los pacientes afectos de DCP tienen niveles de F_ENO nasal inferiores a 100 ppb y ninguno de ellos ha mostrado niveles superiores a 10 ppb.

La *visualización de la rotación celular* es un método que valora la rotación de las células del epitelio nasal los cilios sanos son reconocidos por su habilidad en hacer rotar a las células en el medio de cultivo tisular, mientras que aquellas células con cilios anormales por estar afectas de DCP, serán reconocidas por no poder rotar.

La *microscopía electrónica* es una parte esencial para el diagnóstico. El estudio ultraestructural, mediante cepillado de mucosa nasal, puede poner en evidencia la ausencia total de los brazos de dineína (internos, externos o ambos) o su deficiencia parcial, que representan los cambios estructurales más frecuentes hallados en la DCP.

En resumen, la sospecha clínica, la determinación del óxido nítrico exhalado nasal y la ultramicroscopía, son los pilares del diagnóstico de la DCP.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es prevenir el daño pulmonar crónico y el desarrollo de bronquiectasias. El control debe ser estrecho e individualizado a cada paciente, dependiendo de su curso clínico. Tres son los aspectos principales a considerar: 1) facilitar el aclaramiento de las secreciones mucosas de la vía aérea; 2) prevenir el desarrollo de infecciones respiratorias y 3) tratar, de forma precoz y enérgica, los procesos infecciosos respiratorios.

Las técnicas para permitir el aclaramiento de las secreciones mucosas en la DCP son la fisioterapia respiratoria y favorecer y potenciar la presencia de la tos. En los pacientes con respuesta broncodilatadora positiva pueden ser útiles los agonistas β_2-adrenérgicos. Los pacientes con DCP deben tener todas las vacunas, incluyendo las vacunas antineumocócicas y varicela, además de la vacunación anual antigripal. El tratamiento precoz y enérgico de las infecciones respiratorias es fundamental para prevenir y retrasar el desarrollo de bronquiectasias. Deben establecerse medidas rigurosas de higiene respiratoria, para evitar factores estimulantes de la secreción de moco, tales como el humo del tabaco, los olores fuertes, los aerosoles domésticos, etc.

PRONOSTICO

En líneas generales las personas afectas de DCP disfrutan una vida activa con una esperanza de vida normal. Con fisioterapia respiratoria, tratamiento antibiótico apropiado y medidas de higiene ambiental, el pronóstico es, generalmente, favorable, si bien existen algunos casos que muestran un declive más rápido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Armengol Carceller M, Varda Batalla C, Escribano A et al. Estudio del transporte mucociliar y de la ultraestructura ciliar nasales en pacientes con síndrome de Kartagener. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 11-5.
- Biggart E, Pritchard K, Wilson R et al. Primary ciliary dyskinesia syndrome associated with abnormal ciliary orientation in infants. *Eur Respir J* 2001; 17: 444-8.
- Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci* 2001; 32: 3-10.
- Eliasson R, Mossberg B, Camner P et al. The immotile cilia syndrome: A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med* 1997; 297: 1-6.
- Ho JC, Chan KN, Hu WH et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat, frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 983-8.
- Holzmann D, Ott PM, Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 95-8.
- Jorissen M, Willems T, Van der Schueren V et al. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54: 343-56.
- Karadag B, James AJ, Gültekin E et al. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1999; 13: 1402-5.
- Meeks M, Bush A. Primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 307-16.
- Noone PG, Bali D, Carson JL, et al. Discordant organ laterality in monozygotic twins with primary ciliary dyskinesia. *Am J Med Genet* 1999; 82: 155.
- Van der Baan B. Ciliary function. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54: 293-8.
- Velasco González MV, Casanova Macario C, González Espinosa C et al. Discinesia ciliar primaria y secundaria. En: N. Cobos y E. G. Pérez-Yarza. Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon, 2003. p. 849-62.

16.19 Insuficiencia respiratoria crónica

M. Crespo, A. Medina, M. Pons

La insuficiencia respiratoria se puede definir como la incapacidad del sistema respiratorio para asegurar un intercambio gaseoso adecuado que responda a las necesidades metabólicas del organismo en un determinado momento. En la práctica se define por la existencia de una PaO_2 inferior en 2 desviaciones estándar a la correspondiente para la edad del paciente (para niños escolares se estima en 5 mmHg el valor de una desviación estándar), saturación de $O_2 < 90\%$ o una hipercapnia ($PaCO_2$ mayor de 55 mmHg), respirando aire ambiente a nivel del mar, en estado de vigilia y en reposo. Si la insuficiencia se instaura en un corto período de tiempo, hablamos de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) y de insuficiencia respiratoria crónica (IRC) en el caso contrario.

Bajo control de los centros respiratorios, el intercambio de gases se efectúa a nivel de la interfase alvéolo-capilar por acción de la bomba respiratoria (esqueleto torácico y músculos respiratorios) que, a través de cambios en la presión pleural, consiguen la ventilación pulmonar. Los impulsos nerviosos llegan a los músculos inspiratorios a través de las vías eferentes, consiguiendo la contracción de los mismos originando una presión negativa que activa el flujo respiratorio. Esta fuerza propulsora ha de ser adecuada para vencer la resistencia de las vías aéreas y la elastancia del pulmón y de la pared torácica. El volumen de la ventilación pulmonar se perderá tan pronto como la fuerza de los músculos inspiratorios deje de superar las cargas mecánicas.

La IRC será, pues, un estado patológico de más de un mes de duración, en el que de forma intermitente o permanente el aparato respiratorio es incapaz de conservar la homeostasis de oxígeno y dióxido de carbono debido a alteraciones estructurales o funcionales de sus componentes (pulmones, vías de conducción, músculos respiratorios, esqueleto torácico, sistema nervioso central o periférico).

La insuficiencia respiratoria crónica es grave cuando la desaturación es < 90% de forma permanente. En el curso crónico intermitente puede aparecer en determinadas circunstancias, tales como el ejercicio o el sueño, y el permanente puede sufrir brotes de descompensación respiratoria. En la mayoría de los casos podemos identificar la enfermedad primaria.

Desde el punto de vista fisiopatológico, actualmente se tiende a clasificar la insuficiencia respiratoria en:

1. *Insuficiencia respiratoria tipo I (hipoxémica).* Se caracteriza por un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión sin hipoventilación alveolar. Su primera manifestación es hipoxemia sin aumento de CO_2.

2. *Insuficiencia respiratoria tipo II (hipercápnica e hipoxémica).* La característica fundamental es la hipoventilación alveolar. Se define por la presencia de hipercapnia ($PaCO_2$ > 45 mmHg) con gradiente (P A-a O_2) normal.

Los lactantes, los niños y los adolescentes con alteraciones que afecten el control respiratorio central, o que padezcan enfermedades de las vías respiratorias, neumopatías residuales tras una enfermedad respiratoria grave o portadores de patología neuromuscular, pueden desarrollar con facilidad una IRC con predominio de hipercápnica, asociando hipoxemia según el grado de evolución.

En particular, el complejo sistema respiratorio del niño pequeño, especialmente del lactante, es menos resistente al incremento de las demandas. En esta edad el niño es incapaz de aumentar el volumen torácico debido a la horizontalización costal, hecho al que se une el aplanamiento del diafragma, lo que produce movimientos menos amplios que en el niño mayor, y la fácil deformabilidad de la pared costal cartilaginosa reduciendo el volumen de reserva inspiratorio. Los músculos intercostales y el diafragma tienen menor número de fibras tipo I relacionado con mayor fatigabilidad. Finalmente, el lactante tiene tasas de consumo de oxígeno, producción de CO_2 y ventilación por minuto, superiores a las del adulto en relación a la superficie corporal, predisponiendo a mayor riesgo de insuficiencia respiratoria.

ETIOLOGÍA

Los procesos responsables son múltiples (véase cap. 16.16 y Cuadro 16.19.1). Unos pueden incidir en cualquier edad, otros son dependientes de ella. Convencionalmente se admite que un *niño es dependiente de la tecnología* cuando necesita tanto un dispositivo médico para compensar la pérdida de una función corporal vital, como cuidados de enfermería importantes y sostenidos, tendentes a evitar la muerte o la incapacidad ulterior y es *niño dependiente del ventilador* el que requiere ventilación mecánica por lo menos durante una parte de cada día.

La clasificación etiológica atendiendo al componente respiratorio preferentemente afectado permite disponer de una visión integradora de gran utilidad. De esta forma la sistematización sería:

Procesos que aumentan la carga respiratoria. Entre ellos cabe citar la enfermedad pulmonar crónica del lactante, las anomalías congénitas del aparato cardiocirculatorio, la hernia diafragmática congénita así como las anomalías de las grandes vías respiratorias: estenosis subglótica, atresia de coanas, traqueomalacia (local o generalizada), y de las paredes torácica y abdominal: onfalocele y gastrosquisis tras la reparación quirúrgica, entre otras.

Estados que disminuyen la capacidad de fuelle torácico para el intercambio gaseoso. Toda alteración de un componente del aparato neuromuscular que participa en la respiración origina cambios en la función respiratoria que, potencialmente pueden abocar en una insuficiencia respiratoria crónica. Los músculos inspiratorios debilitados disminuyen la capacidad vital (con limitación para toser e inspirar profundamente), y la afectación de los músculos espiratorios reduce la eficacia de la tos y la capacidad de aclaramiento de las secreciones. Su consecuencia es predisponer a atelectasia y neumonía. El progresivo deterioro de la capacidad respiratoria (disminución de la ventilación pulmonar, del volumen minuto y de la ventilación alveolar, que puede agravarse por las noches) es responsable de la hipoxemia y de la elevación de dióxido de carbono.

Cuadro 16.19.1. Principales causas de insuficiencia respiratoria crónica

Patología con patrón obstructivo
- Fibrosis quística
- Anomalía de los cilios bronquiales
- Déficits inmunitarios congénitos
- Asma
- Broncopatías postvirales
- Reflujo gastroesofágico y trastornos de la deglución
- Secuelas de cardiopatías congénitas

Patología con patrón restrictivo
- Patología alvéolo-intersticial crónica
  - Fibrosis pulmonar primitiva o secundaria
  - Sarcoidosis
  - Hemosiderosis pulmonar
  - Histiocitosis X
  - Neumopatías por hipersensibilidad
  - Esclerosis tuberosa
  - Otras
- Patología neuromuscular
  - Miopatías congénitas
  - Distrofias musculares progresivas
  - Miastenia gravis
  - Botulismo
  - Atrofia espinal tipo II/enfermedad de Wernig-Hoffman
  - Poliomielitis
  - Neuropatías metabólicas o tóxicas
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Tetraplejía
- Anomalías de la pared torácica
  - Distrofia torácica de Jeune o distrofia asfixiante
  - Escoliosis. Pectus excavatum
  - Deformidades torácicas postraumáticas
- Insuficiencia respiratoria crónica y patología del sueño
  - Síndrome de apnea obstructiva del sueño
  - Hipoventilación alveolar central
  - Displasia broncopulmonar y sueño

Formas particulares del lactante
- Enfermedad pulmonar crónica
- Malformaciones
  - Laríngeas
  - Estenosis traqueal
  - Laringotraqueomalacia
  - Malformaciones pulmonares
  - Atresia de esófago

Trastornos de los mecanismos de control respiratorio central. La deficiente estimulación de los centros respiratorios a los estímulos químicos de la PaO_2 y $PaCO_2$, progresiva, termina en un estadio de hipoventilación profunda durante el sueño. Cabe incluir aquí, entre los procesos congénitos, el síndrome de hipoventilación central congénita y la malformación tipo II de Arnold-Chiari, el déficit de tiroxín-hidroxilasa y, entre los adquiridos, diversas lesiones como infecciones, traumatismos, asfixia o isquemia. Una clasificación más amplia se recoge en el Cuadro 16.19.2. Además, hay que considerar una serie de factores que perturban el desarrollo pulmonar favorecedores de la aparición de insuficiencia respiratoria crónica (por ejemplo, defectos graves de la caja torácica) (Cuadro 16.19.3).

CLÍNICA

Está, en buena parte, condicionada a la enfermedad causante y a la edad del paciente. En general han de tenerse en cuenta las manifestaciones entre dos episodios agudos: tos, ruidos respiratorios anormales,

Cuadro 16.19.2. Patología pediátrica susceptible de ventilación mecánica domiciliaria con ventilación no invasiva

Alteraciones del sistema nervioso central
- Congénito
  - Primario. síndrome de hipoventilación central congénito (SHCC)
  - Secundario
    - Mielomeningocele
    - Enfermedad de Arnold-Chiari II
    - Síndrome de Leigh
    - Síndrome de Möbius
    - Déficit de piruvato-quinasa
    - Déficit de carnitina
    - Déficit de tiroxín-hidroxilasa
- Adquirido
  - Asfixia
  - Infección
  - Trauma
  - Tumor
  - Infarto

Patología neuromuscular
- Atrofia muscular espinal
- Charcot-Marie-Tooth
- Lesión de nervio frénico
- Leucodistrofias
- Riley-Day
- Hipotonías congénitas
- Miastenia gravis
- Parálisis diafragmática
- Miopatías
- Distrofia muscular de Duchenne
- Síndrome de Guillain-Barré
- Botulismo

Alteraciones esqueléticas
- Cifoescoliosis grave
- Deformidades de la pared torácica

Patología respiratoria
- Obstrucción de la vía aérea alta
  - Síndrome de apnea obstructiva del sueño
  - Malformaciones craneofaciales (retrognatia, Pierre Robin, Treacher Collins)
  - Laringotraqueomalacia
- Alteraciones broncopulmonares
  - Displasia broncopulmonar
  - Fibrosis quística
  - Secuelas de síndrome de distrés respiratorio agudo
  - Fibrosis pulmonar (véase cap. 16.16)

Enfermedades metabólicas

Cuadro 16.19.3. Factores que influyen negativamente en el desarrollo pulmonar (según Gaultier Cl)

I. Patología aguda obstructiva bronquiolar
II. Enfermedad de las membranas hialinas: la superficie y el número de alvéolos disminuyen
III. Estados de hipoxemia que afectan al crecimiento de los vasos (calibre, número, muscularización)
IV. Factores exógenos: quimioterapia, radioterapia
V. Otros

Cuadro 16.19.4. Clasificación del grado de disnea

0 Ausencia de disnea
1 Disnea al ejercicio
2 Disnea al subir una rampa a marcha normal
3 Disnea caminando en superficie plana a ritmo normal de un acompañante
4 Disnea a su propio paso
5 Disnea para movimientos elementales

Cuadro 16.19.5. Metodología diagnóstica básica (basada en Sardet-Frismand A)

Clínica
- Datos a valorar entre dos episodios agudos: tos, ruidos respiratorios anormales, disnea de esfuerzo y/o de reposo, cambios en la actividad espontánea del niño
- Antecedentes personales: prematuridad, distrés respiratorio neonatal o postneonatal que requirió oxigenoterapia, enfermedad pulmonar crónica, quimioterapia, radioterapia
- Antecedentes familiares
- Sintomatología clínica: bronquitis recidivantes, hiperreactividad bronquial, expectoración a menudo deglutida, regurgitaciones, hipersialorrea, sudoración nocturna, alteraciones del sueño...
- Examen físico: deformidad torácica, disminución de la masa muscular, aumento de la frecuencia respiratoria, uso de la musculatura respiratoria accesoria, cianosis, hipocratismo digital, sudoración, anomalías morfológicas (macizo cráneo-facial, hipertrofia adenoidea y/o amigdalar), signos compatibles con afectación neuromuscular. Desarrollo ponderoestatural. Desarrollo puberal. Auscultación respiratoria

Exámenes complementarios
- Diagnóstico por la imagen: radiografía de tórax, de cavum faríngeo, TC torácica
- Valoración global de la función respiratoria: gasometría arterial o capilar, pulsioximetría, obstrucción bronquial, test farmacológicos
- Estudio de la función respiratoria por gammagrafía de perfusión y ventilación
- Polisomnografía nocturna (sospecha de verosímil síndrome de apnea obstructiva del sueño)
- Investigación de hipertensión arterial pulmonar: ecografía Doppler
- Otros exámenes: dependiendo de la etiología del proceso y la edad del paciente

disnea de esfuerzo y/o de reposo, cambios en la actividad espontánea del niño. Con distinto grado e intensidad podemos hallar una sintomatología clínica propia de cefalea matutina o que despierta por las noches, enuresis secundaria, bronquitis recidivantes, hiperreactividad bronquial, expectoración a menudo deglutida, regurgitaciones, hipersialorrea, sudoración nocturna, alteraciones del sueño, etc., y en el examen físico: deformidad torácica, disminución de la masa muscular, aumento de la frecuencia respiratoria, uso de la musculatura respiratoria accesoria, cianosis, hipocratismo digital, sudoración, anomalías morfológicas (macizo cráneo-facial, hipertrofia adenoidea y/o amigdalar), signos compatibles con afectación neuromuscular. Estancamiento ponderoestatural. Retraso en el desarrollo puberal. Auscultación respiratoria patológica (Cuadros 16.19.4 y 16.19.5).

Diagnóstico

El diagnóstico ha de estar dirigido a identificar la etiología subyacente de forma preferente, completándose con un algoritmo básico general que tienen cuenta tanto los antecedentes clínicos (valorando las manifestaciones entre dos episodios agudos: tos, ruidos respiratorios anormales, disnea de esfuerzo y/o de reposo, cambios en la actividad espontánea del niño), los antecedentes de prematuridad, distrés respiratorio neonatal o postneonatal que requirió oxigenoterapia, enfermedad pulmonar crónica, quimioterapia, radioterapia y la sintomatología clínica: bronquitis recidivantes, hiperreactividad bronquial, expectoración a menudo deglutida, regurgitaciones, sudoración nocturna, alteraciones del sueño, somnolencia o irritabilidad diurna.

Se completa con un pormenorizado examen físico: deformidad torácica, disminución de la masa muscular, aumento de la frecuencia respiratoria, uso de la musculatura respiratoria accesoria, cianosis, hipocratismo digital, sudoración, anomalías morfológicas (macizo cráneo-facial, hipertrofia adenoidea o amigdalar), signos compatibles con afectación neuromuscular. Desarrollo ponderoestatural. Desarrollo puberal. Auscultación respiratoria.

Exámenes complementarios

Comprenden: diagnóstico por la imagen: radiografía de tórax, de cavum faríngeo. TC torácico. Función respiratoria: gasometría arterial o capilar, pulsioximetría, obstrucción bronquial, test farmacológicos. Función respiratoria por gammagrafía de perfusión y ventilación. Polisomnografía nocturna (sospecha de verosímil síndrome de apnea obstructiva del sueño). Investigación de hipertensión arterial pulmonar: ecografía Doppler. Y una amplia batería de recursos diagnósticos dependiendo de la etiología del proceso y de la edad del paciente (Cuadro 16.19.5).

Cuadro 16.19.6. Planteamiento terapéutico general

Tratamiento específico dependiendo de la etiología

Recursos terapéuticos comunes a la mayoría de los procesos

- Fisioterapia: respiratoria y rehabilitación muscular. Atender especialmente drenaje y actividad física, incluyendo la deportiva
- Tratamiento antiinfeccioso enérgico: bacteriana (*Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas, Moraxella catarrhalis*). Viral (VRS, influenzae, rinovirus)
- Antiinflamatorio y frente a la hiperreactividad bronquial: broncodilatadores (beta-2 agonistas), corticoides y antiinflamatorios no esteroideos
- Antirreflujo gastroesofágico
- Corticoterapia por vía sistémica: neumopatías alvéolo-intersticiales
- Cirugía: en bronquiectasias, malformaciones compresivas
- Eliminación de contaminantes domésticos y ambientales
- Inmunizaciones estándar incluyendo antigripal y antineumocócica
- Estimulantes de los centros respiratorios: teofilina, cafeína
- Manejo nutricional adecuado
- Asistencia respiratoria: oxigenoterapia y ventilación mecánica

TRATAMIENTO

El planteamiento terapéutico general aparece en el Cuadro 16.19.6. Se establecen dos amplias categorías de comportamiento. El primero se refiere al tratamiento específico dependiendo de la etiología que se expone en diversos capítulos de este tratado. El otro comprende recursos terapéuticos comunes a la mayoría de los procesos que van desde la fisioterapia, la lucha antiinfecciosa enérgica orientada a los agentes predominantes y a los recursos antiinflamatorios o frente a la hiperreactividad bronquial a medidas de aplicación más selectivas (antirreflujo gastroesofágico, corticoterapia por vía general, cirugía). También éstos, como los referentes a eliminación de contaminantes domésticos y ambientales, inmunizaciones estándar incluyendo antigripal y antineumocócica, fármacos estimulantes de los centros respiratorios y manejo nutricional adecuado pueden consultarse en diversos capítulos de esta obra de especial relevancia es la asistencia respiratoria con técnicas de ventilación mecánica para aliviar los síntomas de disnea, mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir la atelectasia recurrente. Se abordarán de forma exclusiva lo referente a ventilación mecánica domiciliaria y ventilación no invasiva de creciente importancia en la terapéutica pediátrica.

El desarrollo tecnológico y médico, paralelo al incremento en el número de unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIPs) y la calidad asistencial que ofrecen, ha originado como efecto colateral la aparición de un grupo creciente de niños que quedan dependientes de un medio de soporte respiratorio artificial de forma prolongada.

Se ha estimado que este grupo de pacientes representa alrededor del 12% de la población de las UCIPs, aunque este porcentaje puede alcanzar hasta el 30% en algunos estudios. La amplitud del problema abarca aspectos individuales del paciente (calidad de vida), familiares, sociales, psicológicos, económicos, éticos y de salud pública, haciendo necesario el desarrollo de un programa integral de asistencia domiciliaria, en muchos casos dirigido desde las unidades de cuidados intensivos.

Dentro de este plan integral tiene una especial *relevancia la ventilación mecánica domiciliaria* (VMD) cuyos objetivos principales de tratamiento están publicados por el *American College of Chest Physicians*: 1) prolongar la vida; 2) mejorar la calidad de vida; 3) aportar un entorno que pueda favorecer los potenciales del individuo; 4) reducir la morbilidad; 5) mejorar la función física y psicológica; y 6) disminuir los costes.

En los Estados Unidos, el inicio de la VMD en niños data de 1965, con un importante incremento a partir de 1981. En nuestro país se ha desarrollado fundamentalmente a partir de los años 1990, en muchos casos gracias al apoyo de las unidades de VMD de adultos y a iniciativas personales del personal integrante de las UCIPs.

Pacientes pediátricos candidatos a VMD

Las particularidades fisiológicas del niño (diafragma con menor proporción de fibras resistentes a la fatiga, pared torácica más elástica, inmadurez del centro respiratorio, mayor proporción de sueño REM, etc.) pueden generar una marcada hipoventilación en los niños con patología respiratoria crónica que, además, puede agravarse con la aparición de infecciones respiratorias de repetición. En muchos casos, la ventilación asistida puede ser útil en este tipo de pacientes, por ejemplo, en enfermedades neuromusculares (ENM) progresivas, en el alivio de síntomas (sensación de falta de aire, cansancio, mala calidad del sueño del niño), para disminuir el número y la gravedad de las agudizaciones o para mejorar la calidad de vida familiar. Desde el punto de vista práctico, existen dos grandes grupos de pacientes pediátricos candidatos a VMD en función de su situación clínica:

Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica a los que se les puede ofertar la VMD de forma electiva al tener una patología susceptible de estabilización o mejoría clínica (displasia broncopulmonar, traqueomalacia, enfermos neuromusculares, etc.).

Pacientes dependientes de VM. Dentro del ámbito pediátrico se define dependencia de VM a la imposibilidad de retirar el respirador tras un mes de intentos, en pacientes estables que habían permanecido un período de al menos tres meses con soporte respiratorio mecánico y padecían una enfermedad crónica sin perspectivas inmediatas de mejoría.

La *estabilidad clínica respiratoria* es imprescindible para que este tipo de pacientes pueda incorporarse a un programa de VMD, y ésta se puede definir como: falta de necesidad de ajustes frecuentes de los parámetros del respirador para mantener un pH arterial > 7,30 y < 7,45 y pulsioximetría > 90%, concentraciones de oxígeno (FiO_2) < 40% y pico de presión < 30 mmHg. Los requerimientos de presión positiva al final de la espiración no se consideran un criterio excluyente. Además de la estabilidad respiratoria, estos niños deben encontrarse en una situación de estabilidad cardiopulmonar, libres de infección activa, estables psicológicamente y de preferencia sin estancamiento en la curva de ganancia ponderal.

Planificación de la VMD

Existen otros factores, tan importantes o más que la propia patología de base o la estabilidad médica, que van a marcar la viabilidad de la VMD y son: la motivación familiar y los recursos económicos y sociales. Ofrecer a un niño y su familia una VMD conlleva coordinar y planificar una serie de aspectos que incluyen: entrenamiento de la familia, dotación de recursos humanos asistenciales multidisciplinarios, recursos materiales y recursos económicos:

1. Familia. La aceptación del proceso y el grado de compromiso familiar son el determinante fundamental del éxito del programa de VMD. Para conseguir este fin es necesario un plan de educación familiar adaptado a las necesidades de cada paciente que se inicia en el hospital.
2. Recursos humanos. La asistencia global de los pacientes con VMD requiere una perfecta coordinación entre la unidad asistencial hospitalaria encargada de la misma y los equipos de atención primaria y hospitales comarcales más accesibles al paciente.
3. Recursos materiales. Será necesario un equipamiento mínimo que permita el mantenimiento de la VMD con un grado de seguridad razonable, evitando crear una UCIP en el domicilio del paciente. Este material debe adaptarse a las necesidades específicas del niño, teniendo en cuenta que pueden modificarse a lo largo del tiempo en función de la evolución de la enfermedad y el crecimiento del mismo. En relación con esto, es necesario garantizar un servicio de asistencia técnica a domicilio que se encargue de las revisiones y reparaciones del aparataje y que cuente con una capacidad de respuesta rápida para situaciones de urgencia.
4. Recursos económicos. Los recursos financieros que soportan el gasto derivado del mantenimiento de los pacientes en VMD deben garantizar el reembolso del 100% del gasto esencial, que abarcará tanto al material fungible como a los diferentes aparatos necesarios para cada paciente. Hay que tener en cuenta que ha sido ampliamente demostrado que la atención domiciliaria de los pacientes sometidos a VM crónica resulta más económica que el mantenimiento de dichos pacientes en el entorno hospitalario, eso sin tener en cuenta el impacto de la hospitalización sobre la pérdida de horas de trabajo de la familia.

Cuadro 16.19.7. Ventajas e inconvenientes de la ventilación mecánica domiciliaria invasiva y no invasiva

	Ventajas	*Inconvenientes*
Ventilación no invasiva con presión positiva	• Sencilla, fácil de aplicar y de retirar • Cuidados más sencillos que con traqueostomía (facilita el alta a domicilio) • Se puede utilizar intermitentemente	• Incapacidad de adaptación de algunos pacientes, sobre todo los de menor edad • Dificultad para encontrar mascarilla adecuada en niños pequeños • Produce escaras con frecuencia • Mayor posibilidad de ventilación ineficaz por fugas excesivas, asincronía, hipoventilación u obstrucción intermitente de la vía aérea • Menor acceso a las secreciones del paciente • Difícil su uso si el paciente necesita VM más de 20 horas al día o cuando el paciente tiene dificultades para toser o tragar
Ventilación invasiva a través de traqueostomía	• Disminuye el espacio muerto y la resistencia de la vía aérea, reduciendo así el trabajo respiratorio • Facilita la aspiración y el drenaje de secreciones • Permite VM continua prolongada • Proporciona una ventilación eficaz • Previene las apneas obstructivas	• Técnica invasiva • Complicaciones: decanulación accidental, obstrucción de la cánula, estenosis, malacia, granuloma traqueal y fístula traqueoesofágica • La infección respiratoria recurrente suele ser frecuente, sobre todo en niños pequeños • Requiere cuidados especiales; aumenta la carga de la familia, sobre todo en niños pequeños • Alta a domicilio más laboriosa y prolongada • Mayor coste • Altera la fonación

VM: ventilación mecánica.

Una vez establecida la indicación, el proceso de alta al domicilio del paciente sometido a VM suele ser largo y se iniciará en la propia UCIP. Requerirá una serie de pasos: 1) elección y adaptación del paciente al material (interfase, ventilador, modo ventilatorio, etc.); 2) adaptación y plan de entrenamiento progresivo, personalizado y multidisciplinario, de la familia a una situación personal y familiar nueva, que incluirá la capacitación técnica suficiente para el manejo del material sanitario necesario para llevar a cabo la VMD; 3) dotación del material definitivo y aprendizaje del mismo; 4) alta escalonada: UCIP ⇒ unidad de cuidados intermedios pediátricos ⇒ planta de hospitalización ⇒ domicilio; 5) acondicionamiento del domicilio familiar; 6) coordinación y gestión de la asistencia médica y servicios encargados del mantenimiento y control del paciente y aparataje en el domicilio.

Ventilación no invasiva en domicilio

El enfoque terapéutico de la patología respiratoria crónica y la VMD ha experimentado un cambio en los últimos años derivado del gran avance tecnológico de los respiradores e interfases para ventilación no invasiva (VNI), de tal forma que la lista de patologías subsidiarias de este tratamiento se amplía día a día. Así, hasta finales del siglo XX, la ventilación con traqueostomía ha sido el modo predominante de VMD en pediatría (aproximadamente el 71% de los pacientes). Sin embargo, estos datos contrastan con los de un estudio epidemiológico realizado en nuestro país entre junio de 1998 y junio de 2003, en el que se observó que el 51%, de los 171 niños sometidos a VMD incluidos en el estudio recibían VNI frente al 44% que estaban con traqueostomía. En el Cuadro 16.19.7 se exponen las ventajas e inconvenientes de cada uno de los métodos.

Además, otro dato importante en este tipo de pacientes es que la edad en que se inicia la VNI ha venido decreciendo en los últimos años. Probablemente relacionado con la adquisición de mayor experiencia y gracias a la aparición de interfases específicamente diseñadas para neonatos y lactantes pequeños. En la actualidad, hay descritos casos de síndrome de hipoventilación central congénito (SHCC) tratados con VNI desde los 11 días de vida. En relación con esta precocidad, debemos tener en cuenta que uno de los problemas derivados del inicio de la VNI a edades tempranas es la repercusión sobre el crecimiento de la estructura ósea de la cara del niño, ya que a los cuatro años sólo el 60% de la estructura de la facial está formada y, por tanto, es muy moldeable.

Desde el punto de vista práctico se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

Inicio de la pauta de VNI. El proceso de inicio de la VNI puede ser determinante para la adherencia futura a dicha terapéutica. Esto hace que sea imprescindible que los niños y sus padres se puedan familiarizar con el respirador y la interfase, y sepan enfrentarse a los diferentes problemas y complicaciones que puedan surgir. Los padres deberán comprender cada acto para que se aperciban del beneficio de la VNI para su hijo. Todo esto hace que siempre sea imprescindible el ingreso de los niños para iniciar el plan de VMD y comprobar su eficacia (por ejemplo, objetivar mejoría del registro pulsioximétrico nocturno). En niños muy pequeños, si la patología de base lo permite, se puede comenzar por colocar la interfase al comienzo del sueño. En niños mayores se intenta explicar cada paso del procedimiento, ganar su confianza y comenzar el proceso gradualmente a lo largo del día.

Interfase. La interfase de elección para este tipo de pacientes suele ser la mascarilla nasal. Si los modelos comerciales no se adaptan a las necesidades del paciente, puede ser necesario recurrir a las mascarillas a medida. La interfase mascarilla buco-nasal puede ser una alternativa en los pacientes que tienen respiración bucal preferencial, que tienen obstrucción nasal o con fugas bucales significativas. También puede ser utilizada de forma transitoria en situaciones de reagudización. En pacientes que necesitan muchas horas la ventilación, la rotación de varias interfases puede impedir, o al menos reducir, el riesgo de úlceras en las zonas de apoyo.

Respirador y programación. Los niños se adaptan generalmente mejor a respiradores presurométricos de VNI. Sin embargo, ocasionalmente pueden surgir problemas de adaptación al ventilador, especialmente en niños mayores con patología restrictiva. Para facilitar el proceso de adaptación se debe empezar con bajas presiones y rampas prolongadas de ascenso de la presión (0,3-0,4 seg), adaptando progresivamente estos parámetros en función de las necesidades particulares y la adaptación del niño. Algunos pacientes toleran mejor la VNI en dos niveles de presión (BiPAP) que la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). En lactantes o en pacientes con enfermedades neuromusculares que pueden tener problemas para activar el sensor inspiratorio es imprescindible pautar una frecuencia respiratoria de rescate.

Monitorización. A diferencia de los pacientes dependientes 24 horas del ventilador, los pacientes con VNI nocturna domiciliaria no precisan de monitorización pulsioximétrica continua ni un respirador con batería externa o un doble equipo, pues suelen tener suficiente autonomía para tolerar horas sin soporte ventilatorio. La excepción la constituirían los niños afectos de síndrome de Ondine que durante el sueño sí dependen completamente de la ventilación.

Cuidados y seguimiento de niños sometidos a VMD

Aunque en la mayoría de los casos la familia se encarga de los cuidados de su hijo, el seguimiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario. Deben implicarse en esta tarea distintos profesionales de atención primaria (pediatras, enfermeros, psicólogos, asistentes sociales, fisioterapeutas, etc.), personal de los centros hospitalarios comarcales más accesibles y los miembros de la unidad de VMD de referencia. El

seguimiento debe incluir visitas domiciliarias programadas y consultas hospitalarias (facilitando en este caso la coincidencia de los distintos profesionales). En ocasiones, en particular en los pacientes más pequeños y menos colaboradores, será necesario el ingreso hospitalario programado para la realización de las técnicas específicas necesarias para el ajuste y seguimiento de la VMD.

Dentro del seguimiento de este tipo de pacientes, es necesario facilitar el acceso de la familia al personal cualificado (vía telefónica o mediante sistema informático) con el fin de resolver los problemas habituales evitando el desplazamiento del paciente, aunque hemos de reconocer que, en la mayoría de ocasiones, la valoración en urgencias con exploraciones complementarias será imprescindible.

Problemas de la VMD pediátrica

Relacionados con el paciente. Los parámetros de la ventilación deben modificarse en función del crecimiento del niño, por tanto, con mayor frecuencia cuanto más pequeño sea. Se consideran intervalos aceptables: cada 4 a 6 meses en el primer año de vida, cada 4 a 8 meses entre el segundo y cuarto años de vida, y cada 6 a 12 meses a partir del cuarto año.

Existen otros problemas no respiratorios que son fundamentales en la edad pediátrica como la nutrición, el desarrollo psicomotor y la escolarización, en los que se deben implicar el equipo de atención primaria y los especialistas pediátricos de referencia (gastroenterología y nutrición, endocrinología, neurología, etc.).

En relación con el apartado anterior, hay que tener en cuenta que la situación clínica de estos niños produce alteraciones en su repertorio conductual y de adaptación originados, bien como efectos directos (patología y VM), bien como efectos indirectos dados por los factores ambientales, experiencias traumáticas (múltiples procedimientos médicos y hospitalizaciones), el deterioro en el estado de salud, el rechazo social, la limitación del acceso a la educación formal, la limitación al juego, a la actividad física, etc. Todo esto hace que sea imprescindible el apoyo psicológico por profesionales y grupos de ayuda tanto a los pacientes como a las familias.

La prevención de infecciones mediante un plan de vacunación adaptado (vacuna antigripal, antineumocócica, etc.) y el tratamiento precoz y agresivo de las mismas, suele ser una estrategia habitual que debe ser controlada por el pediatra de atención primaria. Los procesos infecciosos deberán tratar de resolverse en el propio domicilio, aunque bajo una estrecha vigilancia y considerando el eventual ingreso en el caso de una mala evolución.

El control de los pacientes de menor edad puede suponer un problema añadido ya que en muchos casos será necesario su ingreso hospitalario para llevar a cabo las modificaciones del respirador o para la realización de mascarillas a medida (incluso bajo sedación).

La escolarización es un aspecto sobre el que se debe incidir; tan importante como el aprendizaje es la socialización del niño. Los obstáculos para que un niño con VMD acuda a la escuela son múltiples y dependientes de diversos factores (familia, enfermedad de base, profesionales de la enseñanza, organismo público de educación).

Relacionados con el material. Se debe tener en cuenta la edad del paciente a la hora de escoger el material adecuado para cada niño (respirador, sondas de aspiración, sonda de pulsioximetría, filtros intercambiadores de calor y humedad, etc.) y el crecimiento del mismo a lo largo del tiempo.

La familia debe conocer el equipamiento que el paciente va a tener en su domicilio, por lo que debe incorporarse al entrenamiento durante la estancia hospitalaria.

Necesidad de realizar obras de acondicionamiento del domicilio familiar.

Relacionados con la familia. El alta al domicilio supone una ansiedad derivada de la incertidumbre ante una nueva situación que, además, está agravada por la edad del paciente. Esto se podrá intentar solucionar mediante un alejamiento progresivo, pasando previamente por una planta de hospitalización pediátrica adaptada de forma similar al domicilio familiar. Además será imprescindible el contacto directo con el personal que con posterioridad va seguir la evolución del niño, tanto durante su estancia hospitalaria como una vez en el domicilio (vía telefónica o internet).

Uno de los principales problemas con el que nos encontramos al intentar incluir a un niño en un programa de VMD es el rechazo familiar o la falta de condiciones técnicas o higiénico-sanitarias del domicilio. En el caso de tratarse de pacientes adultos, existe la posibilidad de su traslado a residencias con asistencia profesional. Sin embargo, en el caso de los niños, no existen prácticamente instituciones que acepten a este tipo de pacientes. Esto hace que sea necesario su internamiento en el hospital infantil durante un largo período de tiempo, con los problemas sociales, sanitarios y educacionales que esto supone. Es imprescindible el soporte de la asistenta social para gestionar ayudas tanto económicas (certificado de invalidez) como a domicilio (trabajador familiar, auxiliar o diplomado en enfermería, programa ambulatorio de atención domiciliaria, etc.).

Relacionados con el personal sanitario. En líneas generales, la relación que se establece entre los padres del niño sometido a VMD con el personal de las UCIPs es de gran dependencia lo que en muchos casos puede dificultar el proceso de alta al domicilio.

Uno de los principales problemas asistenciales que surgen durante el control y tratamiento de estos niños es la inseguridad del personal sanitario que los atiende. Esto supone ingresos innecesarios y una mayor dependencia familiar de las personas de la unidad de VMD y, en especial, de la UCIP.

En resumen, la VMD mediante VNI es la opción ideal para todo niño con dependencia de la VM a cualquier edad, aunque es un proceso complicado en el que se requiere un gran esfuerzo por parte de la familia y de todo el personal sanitario. Esto se agrava aún más cuando el paciente es un niño, lo que implica una total dependencia de su entorno, especialmente en lactantes y niños de corta edad. A pesar de esta serie de problemas no debería mantenerse ingresado de forma indefinida en la UCIP o en una planta de hospitalización a un niño sólo por el hecho de precisar VM. En este sentido la VNI ha supuesto un avance cualitativo y cuantitativo en el proceso de descarga de los niños con patología respiratoria crónica del hospital a su domicilio y, probablemente, cada vez tendrá un papel más relevante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Estêvão M. Metodología de la ventilación no invasiva en patología pediátrica crónica. En: Medina Villanueva A, Pons Òdena M, Esquinas Rodríguez A. Ventilación no invasiva en pediatría. Madrid: Ergon, 2004. p. 51-69.
- Fauroux B, Boffa C, Desguerre I et al. Long-term noninvasive mechanical ventilation for children at home: A national Survey. *Pediatric Pulmonology* 2003; 35: 119-25.
- García Teresa M. Ventilación domiciliaria en niños. En: Medina Villanueva A, Pons Òdena M, Esquinas Rodríguez A. Ventilación no invasiva en pediatría. Madrid: Ergon, 2004. p. 87-96.
- García Teresa MA, Pons Òdena M et al y Grupo español de estudio de la ventilación mecánica a domicilio. Pacientes pediátricos con ventilación mecánica a domicilio y traqueostomía. Estudio multicéntrico epidemiológico en España. *An Pediatr* (Barc) 2004; 60: 291.
- Jardine E, Wallis C. Core guidelines for the discharge home of the child on long-term assisted ventilation in the United Kingdom. UK Working Party on Paediatric Long Term Ventilation. *Thorax* 1998; 53: 762-7.
- Kamm M, Burger R, Rimensberger P et al. Survey of children supported by long-term mechanical ventilation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 261-6.
- Norregaard O. Noninvasine ventilation in children. *Eur Respir J* 2002; 20;1332-42.
- Simonds AK, Ward S, Heather S et al. Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. *Eur Respir J* 2000; 16: 476-81.
- Sritippayawan S, Kun SS, Keens TG et al. Initiation of home mechanical ventilation in children with neuromuscular diseases. *J Pediatr* 2003; 142: 481-5.
- Teague GT. Non invasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatric Pulmonol* 2003; 35: 418-26.

16.20 Enfermedades de la pleura

J. Brines-Solanes

Se observa patología pleural en un 2-4% de la hospitalización pediátrica siendo, en general, secundaria a otros procesos de vecindad, sobre todo neumonías. Su gravedad depende habitualmente del trastorno respiratorio y, ocasionalmente, del circulatorio, causados por grandes derrames y neumotórax a tensión; esta gravedad suele ser mayor en RN y lactantes por su escasa reserva funcional respiratoria y por la elasticidad de su mediastino, que facilita la compresión y el desplazamiento de los grandes vasos. A estos trastornos se suman frecuentemente los efectos perjudiciales de una infección en la propia cavidad pleural o en el tejido pulmonar subyacente. A partir de los años 1950, con la elevación del nivel de vida y el empleo de antibióticos y quimioterápicos, se ha reducido considerablemente en nuestro medio el número de estas afecciones, especialmente las de origen tuberculoso y algo menos las neumocócicas, incrementándose los derrames por el *H. influenzae* tipo b; estos últimos han disminuido drásticamente con el empleo de la vacunación anti *Hi*b. La tasa de neumotórax parece haber variado poco y continúa centrándose en el RN. Las pleuresías purulentas y algunas serofibrinosas tratadas incorrectamente pueden evolucionar hacia la organización de una paquipleuritis y fibrotórax con la consiguiente restricción anatómica y funcional, lo que contrasta con los excelentes resultados de una asistencia adecuada.

Generalidades morfológicas y funcionales. La pleura ofrece una estructura mesotelial que en cada hemitórax recubre el pulmón, el mediastino, el diafragma y la porción correspondiente de la caja torácica. Está integrada por dos hojas en contacto íntimo: la *pleura visceral*, que recubre las superficies externa e interlobar de los pulmones, y la *pleura parietal*, que recubre la superficie interna de la caja torácica (pleura costal), el mediastino (pleura mediastínica) y la superficie superior del diafragma (pleura diafragmática). Entre ambas hojas se sitúa un espacio virtual, el espacio pleural, separado por el mediastino de su homónimo heterolateral. Cada hoja pleural está constituida por una capa de células mesoteliales planas de diverso tamaño con ocasionales hendiduras intercelulares. Las células mesoteliales presentan *microvilli* que, por lo común, son más abundantes en la hoja visceral que en la parietal, se acumulan predominantemente en las porciones inferiores de la pleura visceral y en las anteroinferiores de la pleura mediastínica; esta particularidad histológica amplía la superficie celular facilitando todas las actividades de la membrana, especialmente los procesos de transporte. Diversos agentes pueden provocar el desprendimiento de las células mesoteliales en la cavidad pleural y su posible transformación ulterior en macrófagos.

La *vascularización arterial* de la pleura parietal procede de las arterias intercostales y mamaria interna; la de la visceral, principalmente de las arterias bronquiales y, en menor proporción, de la circulación pulmonar. El *drenaje venoso* se efectúa en la circulación sistémica. Los *vasos linfáticos* de la pleura parietal, sus lagunas y los estomas se consideran el principal mecanismo de eliminación de las partículas del espacio pleural (proteínas, bacterias, hematíes, células, etc.). La pleura visceral drena en los ganglios linfáticos mediastínicos, bien por la superficie del pulmón o a través del mismo uniéndose a los vasos linfáticos bronquiales; la pleura visceral carece de estomas y los vasos linfáticos discurren separados del mesotelio por una capa de tejido conjuntivo, lo que explica el nulo papel de esta hoja en la extracción de partículas del interior del espacio pleural.

La pleura costal y la diafragmática poseen receptores del dolor. Los estímulos procedentes de la pleura costal y de la zona periférica de la diafragmática son transportados por los nervios intercostales y el dolor es referido al área torácica adyacente; los estímulos procedentes de la zona central de la pleura diafragmática son vehiculados por el nervio frénico y el dolor es referido al hombro del mismo lado. La pleura visceral carece de receptores del dolor; por lo tanto, el dolor pleural tiene su origen exclusivamente en la hoja parietal.

Cuadro 16.20.1. Clasificación de las enfermedades de la pleura

Formas simples	*Formas mixtas*
• Pleuritis seca	• Pioneumotórax
• Derrame pleural	• Hemoneumotórax, etc.
– Trasudado	
– Exudado:	*Secuelas*
- Pleuritis serofibrinosa	• Adherencias pleurales
- Pleuritis purulenta (empiema)	• Paquipleuritis
– Derrame hemático (hemotórax)	• Calcificaciones
– Derrame linfático (quilotórax)	• Fibrotórax
• Neumotórax	

En condiciones fisiológicas el *espacio pleural* mantiene una presión hidrostática negativa media de unos -5 cm H_2O (-6 cm H_2O en la inspiración y -2 cm H_2O en la espiración). En bipedestación, la negatividad es mayor en los vértices que en las bases del tórax (0,20 cm H_2O por cm de altura) a consecuencia del peso del pulmón y otras estructuras intratorácicas. La presión intrapleural puede hacerse positiva con la tos o mediante maniobra de Valsalva. La negatividad de la presión intrapleural explica la rápida entrada de aire en este espacio (neumotórax) cuando se fragua una comunicación con el exterior a través de la caja torácica o los pulmones.

El contacto íntimo entre ambas hojas pleurales se efectúa mediante una *película líquida interpuesta*; el volumen total de este líquido no alcanza 10 mL y es indetectable clínica y radiológicamente. El líquido pleural fisiológico es claro y transparente; contiene una escasa cantidad de proteínas, alrededor de 1,5 g/dL, principalmente albúmina; su pH es alcalino, respecto a la sangre, debido a un aumento de la concentración de bicarbonato; su contenido en células es escaso, predominando las mononucleadas, las mesoteliales, los linfocitos y los macrófagos. Existen diversas circunstancias patológicas que pueden ocasionar acúmulo de líquido en el espacio pleural (derrame pleural). El líquido pleural fisiológico constituye un trasudado resultante de un proceso de filtración y reabsorción a nivel de las hojas pleurales. La filtración acontece en la zona arterial de los capilares; un 90% del filtrado se reabsorbe en la zona venosa capilar y el resto se extrae por el sistema linfático.

CLASIFICACIÓN

La mayoría de afecciones pleurales en la infancia son consecuencia de procesos subyacentes, generalmente de carácter infeccioso y localización pulmonar. La capacidad reactiva de la pleura frente a diversas noxas es limitada, por lo que, independientemente de su etiología, los elementos primarios para el diagnóstico de existencia de enfermedad pleural los constituyen la clínica, la radiología o la ultrasonografía. Con su ayuda cabe distinguir las posibilidades nosológicas expuestas en el Cuadro 16.20.1, de las que se exponen los datos más importantes.

PLEURITIS SECA

Llamada también fibrinosa o plástica, consiste en la inflamación de las hojas pleurales con exudación y depósito local de fibrina sin existencia de líquido en el espacio pleural. Es más rara que la pleuritis con derrame. Casi siempre es secundaria a neumonías bacterianas, ante las cuales la pleura reacciona mediante una inflamación inespecífica local con aumento de la permeabilidad capilar. Menos frecuentemente la inflamación es reactiva a traumatismos torácicos, osteomielitis costal, tuberculosis, pleurodinia epidémica, infarto pulmonar, fiebre reumática, etc. Según la agresividad del agente etiológico y los mecanismos locales de defensa, la exudación puede limitarse al depósito circunscrito de fibrina y leucocitos o representar un estadio fugaz en el desarrollo de una pleuritis húmeda. Otras veces se evidencia después de la reabsorción del exudado de una pleuritis serofibrinosa o purulenta.

Clínica. Consiste básicamente en dolor, tos y roce pleural; frecuentemente estas manifestaciones siguen a un proceso febril previo y se aso-

cian a otras, más o menos destacadas, propias de la enfermedad primitiva. El dolor se origina en la pleura parietal, por lo que puede localizarse en tórax o irradiarse según áreas de Head. Los niños mayores lo describen como un dolor punzante, que se incrementa con los movimientos respiratorios profundos y violentos (respiración, sobre todo profunda, tos, estornudos). En las pleuritis diafragmáticas puede referirse al abdomen o al cuello si afectan al área central inervada por el frénico. Se acompaña de disminución de la movilidad del hemitórax afecto y postura antiálgica en decúbito lateral. Frecuentemente hay tos seca y molesta, con inspiraciones comedidas. El roce pleural se ausculta precozmente, pero suele desaparecer pronto. Se trata de un ruido patológico que semeja el producido por el frotamiento de una hoja de papel de seda o la crepitación de la nieve; se confunde a veces con los crepitantes pero, al contrario que éstos, se aprecia también en la espiración como muy próximo al oído, aumentando si se comprime con el fonendoscopio el área afecta; no se modifica con la tos. Los hallazgos radiológicos son escasos e inespecíficos. Se describe la inmovilidad relativa del diafragma y hemitórax correspondiente y, eventualmente, una orla pleural, muy engrosada e irregular si el depósito de fibrina es considerable.

Diagnóstico. Es clínico y se basa en la presencia simultánea del dolor, la tos y el roce pleural patognomónico. No es extraño que hoy en día las pleuritis secas pasen fácilmente inadvertidas, hasta el punto de que se olvide su existencia. Aunque de menor dificultad diagnóstica, hay que recordar las pleuritis fibrinosas consecutivas a la reabsorción de exudados inflamatorios, que no generan dolor pleural, pero en las que el roce es muy intenso, semejando el ruido del cuero nuevo; a veces puede palparse frémito. La radiología objetiva diversos grados de paquipleuritis.

Tratamiento. Además del propio de la enfermedad causal, es sintomático, aconsejándose reposo, analgésicos y antitusígenos. Como analgésico y antitérmico se emplea la aspirina, 10-15 mg/kg/dosis cada 4-6 horas por vía oral. Como antitusígeno el dextrometorfano, 0,3 mg/kg/dosis, que puede repetirse 3 o 4 veces al día. En niños mayores de 2 años la codeína cumple ambos objetivos a la dosis de 0,3 mg/kg como antitusígeno y hasta 0,6 mg/kg como analgésico, repitiéndose la administración 3-4 veces al día si fuera necesario. En menores de 2 años la codeína debe evitarse o administrarse con suma precaución por sus efectos secundarios, en especial, la depresión del centro respiratorio.

DERRAME PLEURAL

Consiste en la presencia manifiesta de cualquier tipo de líquido en el espacio pleural. La cantidad de líquido existente en la cavidad pleural es el resultado de un equilibrio entre su formación y su reabsorción. En condiciones fisiológicas alrededor del 90% del líquido filtrado es reabsorbido por los capilares y drenado al sistema venoso; el 10% restante pasa a la circulación general por el sistema linfático. La relación entre filtración y reabsorción en el espacio pleural puede describirse como un caso particular de la ecuación general de Starling aplicada al movimiento de líquidos entre el espacio intravascular y extravascular. Según esta ecuación:

$$Q_v = K_f\,[(P_c - P_{is}) - (p_{pl} - p_{is})]$$

donde Q_v: volumen de líquido transferido por unidad de tiempo y unidad de superficie capilar; K_f: coeficiente de filtración capilar; P_c: presión hidrostática capilar; P_{is}: presión hidrostática del espacio intersticial (equivalente en este caso a la presión hidrostática del líquido pleural); p_{pl}: presión oncótica del plasma; p_{is}: presión oncótica intersticial (en este caso, la presión oncótica del líquido pleural); por consiguiente, se podrá formar un exceso de líquido pleural por los siguientes mecanismos y en las siguientes circunstancias (Cuadro 16.20.2):

- *Aumento del coeficiente de filtración capilar.* Lo cual puede acontecer por procesos inflamatorios (infección pleural –generalmente secundaria a neumonía–, artritis reumatoide, lupus sistémico, infarto pulmonar) o por lesión directa del endotelio capilar por tóxicos. Consecutivamente al aumento de la filtración plasmática, se produce un ascenso en la concentración de proteínas en el espacio pleural con elevación de p_{is} lo que conduce a la constitución de un derrame tipo exudado.

Cuadro 16.20.2. Mecanismo de producción del derrame pleural

Aumento del coeficiente de filtración capilar (K_f)
- Exudado
  - Procesos inflamatorios
    - Infección pleural, generalmente secundaria a neumonía
    - Artritis reumatoide
    - Lupus eritematoso sistémico
    - Infarto pulmonar
- Lesión directa del endotelio capilar por tóxicos

Aumento de la presión capilar (P_c)
- Exudado
  - Inflamación local, generalmente secundaria a neumonía
- Trasudado
  - Hipertensión venosa sistémica:
    - Pericarditis
    - Insuficiencia cardíaca derecha (sobrecarga de fluidos)
    - Síndrome de la vena cava superior
    - Hipertensión venosa pulmonar (insuficiencia cardíaca congestiva)

Aumento de la negatividad de la presión hidrostática intrapleural (P_{is})
- Trasudado
  - Toracentesis repetidas
  - Drenaje aspiración
  - Neumonectomía
  - Atelectasia masiva

Disminución de la presión oncótica plasmática (p_{pl})
- Trasudado
  - Hipoalbuminemia:
    - Nefrosis
    - Cirrosis
    - Enteropatía pierdeproteínas

Aumento de la presión oncótica intrapleural (p_{is})
- Exudado

Reducción del drenaje linfático
- Hipertensión venosa sistémica
- Linfadenopatía mediastínica
  - Linfoma
  - Fibrosis por irradiación
- Fibrosis de la pleura parietal
  - Tuberculosis
- Obstrucción del conducto torácico
  - Quilotórax
- Hipoplasia linfática congénita
  - Linfedema congénito

Sobrecarga de la capacidad reabsortiva del sistema linfático
- Exceso de líquido peritoneal
  - Ascitis
  - Diálisis peritoneal

- *Aumento de la presión capilar.* La inflamación local, generalmente secundaria a neumonía, incrementa el flujo sanguíneo local y, por consiguiente, la presión capilar; de este modo se transfiere un volumen mayor de líquido y proteínas a la cavidad pleural que puede exceder la capacidad de los linfáticos conduciendo al derrame. De este modo se acumula un líquido pleural rico en proteínas (exudado). También aumentan la P_c, la hipertensión venosa sistémica (pericarditis, insuficiencia cardíaca derecha por excesiva sobrecarga de sangre o líquidos infundidos, síndrome de la vena cava superior, etc.) y la hipertensión venosa pulmonar (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva). El derrame pleural resultante, pobre en proteínas, es un trasudado.
- *La negatividad de la presión hidrostática intrapleural,* que puede aumentarse por toracentesis repetidas, por drenaje, aspiración o por extirpación pulmonar o por atelectasia masiva. En este caso el líquido que resulta es de tipo trasudado.
- Cuando la *concentración de proteínas del líquido pleural asciende a 4 g/dL* (exudado) se anula la reabsorción por la pleura visceral.
- *La reducción de la presión oncótica plasmática* (hipoalbuminemia por nefrosis, cirrosis o enteropatía pierde-proteínas) conduce al aumento de la filtración de la pleura parietal y a la reducción de la reabsorción en la pleura visceral) formándose un trasudado.

Cuadro 16.20.3. Análisis citoquímicos y microbiológicos usuales del líquido pleural

Rutinarios
- Citoquímicos:
  - pH*
  - Peso específico
  - Glucosa
  - Proteínas
  - LDH
  - Hb
  - Citología (número y tipos celulares)
    - Hematíes
    - Células mesoteliales
    - Leucocitos y fórmula diferencial
    - Otros tipos de células (neoplásicas, etc.)
- Microbiológicos: microscopía directa y cultivos para:
  - Bacterias
  - Micobacterias
  - Hongos

Especiales
- Hematocrito
- Triglicéridos
- Lipidograma (quilomicrones, triglicéridos y colesterol)
- Amilasa
- Bilirrubina

*Para el pH debe recogerse en una jeringa para gases sanguíneos, 1 mL de líquido pleural al inicio de la extracción disponiéndolo inmediatamente en un analizador de gases sanguíneos sin ninguna demora.

- *El drenaje linfático puede estar dificultado* en el curso de hipertensión venosa sistémica, linfadenopatía mediastínica (linfoma, fibrosis por irradiación), fibrosis de la pleura parietal (tuberculosis), obstrucción del conducto torácico (quilotórax) e hipoplasia linfática congénita (linfedema congénito).
- Raramente puede producirse una *sobrecarga de la capacidad reabsortiva del sistema linfático* por un exceso de líquido procedente de la cavidad peritoneal (ascitis, diálisis peritoneal).

En consecuencia, resulta patente que un único proceso puede promover el desarrollo de derrame pleural a través de diversos mecanismos y que pueden coexistir simultáneamente diversas causas de desequilibrio lo que explica la diversidad de los derrames observados en clínica.

La naturaleza del derrame pleural permite diferenciar las posibilidades adelantadas en el Cuadro 16.20.1.

Exudado. Se trata de un líquido de aspecto variado, claro, serohemorrágico o purulento, de gran peso específico, alta concentración proteica y abundante celularidad. El exudado pleural puede deberse a: a) *afectación de las estructuras contiguas*. Sobre todo por infección pulmonar (neumopatías, tuberculosis, micosis, etc.), pero también por afectación del mediastino (mediastinitis por perforación esofágica, tumores del mediastino), por lesión del diafragma (absceso subfrénico o hepático, pancreatitis, fístula pleuropancreática) o de la pared torácica (absceso, contusión). b) *Lesión pleural primaria*. Menos frecuente en la edad pediátrica, aunque posible en traumatismos (circulación, deporte), enterovirus (enfermedad de Bornholm), cirugía (cardíaca, torácica en general), yatrogenia (punción-biopsia pulmonar o pleural, radioterapia) y neoplasias (mesotelioma pleural). c) *Participación pleural en enfermedades sistémicas*. Como las colagenosis (LES, etc.), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis), neoplasias (leucemia, linfomas, neuroblastoma) y trastornos vasculares (infarto pulmonar).

Se produce generalmente, por un mecanismo de hiperpermeabilidad capilar de origen inflamatorio y, en la infancia, excepcionalmente, neoplásico. Las hojas pleurales están infiltradas por células inflamatorias y suelen existir depósitos de fibrina de grosor y extensión variables. Su organización anatomopatológica genera paquipleuritis. Por su aspecto macroscópico y análisis citoquímico (Cuadro 16.20.3), el exudado ofrece las siguientes características: aspecto turbio purulento o bien claro según etiología (a veces serohemorrágico), coagulación frecuente, peso específico superior a 1.015, glucosa generalmente inferior a 50 mg/dL, proteínas más de 3 g/dL, relación de proteínas del líquido pleural/proteínas plasmáticas mayor de 0,5, LDH pleural superior a 200 UI/mL, cociente LDH pleural/LDH plasmática por encima de 0,6, pCO_2 superior a 60 mmHg en empiema y derrame encapsulado, pH inferior a 7,30 en el empiema y pleuresía encapsulada, citología con más de 10.000 hematíes/mm^3, abundantes polinucleares y linfocitos y estudio bacteriológico eventualmente positivo. Son exudados los derrames de las pleuritis serofibrinosas y purulentas.

Pleuritis serofibrinosa. Es una pleuresía inflamatoria de líquido claro pajizo o ambarino, celularidad escasa o moderada, en la que predominan los linfocitos o células mesoteliales con escasez o ausencia de polinucleares. Generalmente es secundaria a neumonía bacteriana o tuberculosis. A veces constituye la fase inicial de una pleuritis purulenta, en cuyo caso suelen abundar los polinucleares. Menos frecuentemente se debe a inflamaciones de vecindad (osteomielitis costal, absceso subfrénico), a enfermedades sistémicas (fiebre reumática, lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide, enfermedad del suero, etc.), en cuyo caso el derrame parece ser de origen inmunitario mediado por inmunocomplejos. Excepcionalmente está causada por neoplasias (primarias o metastásicas), virosis o micosis. A menos que se haga purulento, el derrame serofibrinoso suele desaparecer rápidamente y sólo un pequeño porcentaje requiere drenaje aspirativo. Perdura más en las enfermedades sistémicas y tuberculosis; se prolonga largo tiempo y recurre en las neoplasias. Puede evolucionar hacia la paquipleuritis, pero en general desaparece sin secuelas.

Pleuritis purulenta. Denominada, en sus formas más intensas, *empiema pleural*, es una inflamación pleural en la que el líquido presenta un aspecto macroscópico opalescente o francamente purulento, cuyo examen citológico muestra abundantes polinucleares, piocitos y, frecuentemente, bacterias. Está producida en su inmensa mayoría por bacterias cuyo origen es generalmente una neumonía de vecindad. A veces proviene de abscesos pulmonares o abdominales, infecciones de heridas pleurales u osteomielitis costal; excepcionalmente su origen es hemático. Entre los gérmenes destacan el neumococo y el estafilococo y, menos frecuentemente, el *H. influenzae* tipo b y otros gramnegativos, como *Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Eikenella corrodens*. El empiema tuberculoso es raro y se debe a derrames específicos no tratados; en ellos se aísla a veces una flora mixta cuya procedencia es una fístula broncopleural. El empiema pútrido es más raro aún y obedece a la infección por estreptococos, anaerobios, fusobacterias, etc., generalmente tras neumonías aspirativas o abscesos pulmonares.

En el curso de una pleuritis purulenta no tratada se describen *tres fases*: exudativa, fibrinopurulenta y organizativa. La primera se caracteriza por el aumento de la permeabilidad de los capilares pleurales, extravasación de líquido estéril, pobre en leucocitos, descenso del pH que suele ser superior a 7,20, concentración de LDH superior a 100 UI/dL y de glucosa superior a 50 mg/dL. En la fibrinopurulenta aparecen bacterias y aumenta el número de polinucleares; el líquido se torna purulento, rico en restos celulares y fibrina, la cual se deposita en capas sobre ambas pleuras, promoviendo ocasionalmente la tabicación del derrame. La concentración de LDH aumenta, posteriormente el pH desciende a menos de 7,20 y, por último, se reduce la concentración de glucosa. En la fase de organización se produce una invasión fibroblástica del exudado desde las pleuras parietal y visceral, generándose una corteza pleural poco elástica que dificulta la expansión pulmonar.

Los empiemas bacterianos pueden producir, entre otras, las siguientes *complicaciones*: absceso pulmonar, pericarditis, manifestaciones sépticas (meningitis, artritis, osteomielitis, peritonitis). La septicemia es más frecuente en el empiema por neumococo y por *H. influenzae*. El empiema estafilocócico, por el contrario, suele acompañarse de pioneumatoceles, fístulas broncopleurales con pioneumotórax y tendencia a la tabicación, mostrando marcada preferencia por la primera infancia; si no se evacua puede drenar espontáneamente al exterior o fraguar una fístula broncopleural.

Trasudado. El trasudado o *hidrotórax* está constituido por un líquido claro, pajizo, transparente, no inflamatorio. Por tanto, no coagula. El pH

Cuadro 16.20.4. Características del derrame quiloso

- Aspecto lechoso y aceitoso
- pH alcalino
- Gran riqueza en lípidos, en su mayoría quilomicrones que, en reposo, se acumulan en una capa superior
- La adición de éter y álcalis aclara su aspecto
- Peso específico de 1.012 a 1.025
- Electrolitos y contenido en nitrógeno similares a los del plasma
- Concentración aproximadamente la mitad que la del plasma en proteínas
- Linfocitos abundantes
- Polinucleares escasos o ausentes
- Hematíes de 400 a 7.000/µL
- Estéril
- Las gotitas de grasa se tiñen con colorantes lipofílicos (Sudán III...)
- La electroforesis de lipoproteínas evidencia la riqueza de quilomicrones
- La ingestión de colorantes lipofílicos tiñe el derrame

es superior a 7,45, el peso específico es menor de 1.015, la glucosa, superior a 60 mg/100 mL, las proteínas, inferiores a 3 g/100 mL. La relación proteína pleural/plasmática es menor de 0,5, LDH pleural por debajo de 200 UI/mL, cociente LDH pleural/plasmático menor de 0,6, hematíes menos de 10.000/mm^3, citología escasa (linfocitos y células mesoteliales) y bacteriología negativa. Afecta más a menudo al hemitórax derecho. Se genera por un desequilibrio entre la formación y reabsorción del líquido que fisiológicamente baña las hojas pleurales; la pleura mantiene una estructura normal. Este desequilibrio puede deberse a: 1) aumento de la presión capilar de la pleura parietal que facilita la filtración, como sucede en la insuficiencia cardíaca derecha y en algunas formas de patología pericárdica. 2) Aumento de la presión capilar de la pleura visceral que dificulta la reabsorción, como acontece en la insuficiencia cardíaca izquierda y, menos frecuentemente, en la estenosis mitral. 3) Disminución de la presión oncótica intracapilar que favorece la filtración tal como se observa en las hipoalbuminemias intensas (síndrome nefrótico, kwashiorkor, enteropatía pierdeproteínas y, menos frecuentemente, cirrosis hepática). 4) En algunas ocasiones el trasudado puede provenir del paso directo de líquido peritoneal a través del diafragma (ascitis, diálisis peritoneal). 5) En otras circunstancias, como el hydrops fetal, son varios los factores implicados.

Derrame hemático. Un derrame adquiere tinte rosado o serosanguinolento cuando el contenido en hematíes es igual o mayor de 10.000 por mm^3; si es francamente hemorrágico suele tener más de 100.000 hematíes por mm^3. Puede adquirir este aspecto por lesión vascular a consecuencia de toracentesis, tuberculosis, traumatismo torácico, neoplasia pleural primaria o metastásica (especialmente leucemia) e infarto pulmonar, excepcional en niños. El hemotórax verdadero, esto es, la extravasación sanguínea pura o dominante en el espacio pleural, es debido a ruptura vascular por traumatismo torácico, neoplasia pleural primaria o metastásica o a diátesis hemorrágica. El hematocrito y la concentración de hemoglobina suelen ser algo inferiores a los de la sangre, por la dilución producida por la trasudación serosa reactiva.

Derrame linfático. El derrame linfático o *quilotórax* ha incrementado su frecuencia debido a lesiones del conducto torácico y otras estructuras linfáticas en las correcciones quirúrgicas de cardiopatías congénitas y otras anomalías de la misma localización; el resto suele deberse a traumatismos torácicos, neoplasias primarias o metastásicas, obstrucción de la circulación de la linfa por adenopatías tuberculosas o neoplásicas, lesión obstétrica, anomalías congénitas del sistema ductal o linfangiomatosis. En su inmensa mayoría ocurre en el hemitórax izquierdo. Sus características más destacadas pueden apreciarse en el Cuadro 16.20.4. Existen efusiones de aspecto macroscópico similar al quilo, debidas a derrames crónicos, sobre todo los tuberculosos en los que la grasa derivada de la destrucción celular; ocasionalmente adquieren un tono levemente satinado por la presencia del colesterol. También se describe pseudoquilotórax en neoplasias, micosis, artritis reumatoidea y en la insuficiencia cardíaca.

CLÍNICA DEL DERRAME PLEURAL

Comprende las manifestaciones propias de la enfermedad causal más otras peculiares que guardan relación con la localización y volumen del líquido. Los pequeños derrames no suelen ofrecer una sintomatología característica. Los grandes derrames, si se forman con celeridad, provocan empeoramiento del estado general: tos, disnea y cianosis a consecuencia de la atelectasia por compresión, la reducción del volumen pulmonar funcional y el desequilibrio entre ventilación y perfusión. Los signos son menos acusados si la efusión se constituye lentamente. En cualquier caso, con la aparición del derrame disminuirá el dolor y desaparecerá el roce pleural, si previamente hubiera una pleuritis seca. En los empiemas hay gran afectación del estado general, sobre todo en niños mayores.

Una vez constituido un derrame libre de cierta magnitud, se percibe a la *inspección* reducción de la excursión respiratoria, eventual inmovilidad y abombamiento del hemitórax afecto. A la *palpación*, disminución o desaparición de las vibraciones vocales, ensanchamiento de los espacios intercostales y, en las grandes desviaciones de mediastino, desplazamiento del latido cardíaco de punta y de la tráquea en el hueco supraesternal. A la *percusión*, submatidez en derrames moderados y matidez en los grandes: en el niño mayor, sentado, el límite superior de la matidez sigue una línea parabólica cuya mayor altura se sitúa a nivel de la línea axilar media (curva de Ellis-Damoiseau); esta curva es debida a la fijación del pulmón a nivel hiliar, por lo que el líquido abundante se acumula preferentemente en la región lateral del tórax donde la retractilidad del parénquima deja mayor espacio. A la *auscultación* se hace patente la disminución de los ruidos respiratorios en el área ocupada y el soplo pleural; la abolición completa de los ruidos es patrimonio de los grandes derrames en la edad escolar, pero es infrecuente en el lactante; el soplo pleural consiste en una variedad de soplo bronquial determinado por la presión del derrame sobre el parénquima pulmonar, sin llegar a colapsar los bronquios, facilitando así la transmisión del ruido; en las grandes colecciones líquidas se percibe, sobre todo en la franja limitante superior, y es más intenso en la espiración. Frecuentemente se percibe además egofonía y pectoriloquia áfona. Los signos antedichos se modifican con los cambios de postura, lo que facilita el diagnóstico en derrames moderados. Los derrames localizados son de menor expresividad clínica, limitada al área afecta, donde dificultan la auscultación. La presencia simultánea de aire y líquido puede causar chapoteo por sacudida, además de los signos propios de uno y otro fluido.

Exploración por la imagen

La exploración radiológica ha sido el procedimiento habitual de imagen para el diagnóstico de la patología pleural. La experiencia que se tiene de esta exploración complementaria es, por consiguiente, muy dilatada; sin embargo, en ciertas circunstancias su capacidad de discriminación diagnóstica es limitada. En las dos últimas décadas estas limitaciones se han visto reducidas con el empleo de otras técnicas de diagnóstico por la imagen como la ultrasonografía, la TC y la RM.

Radiología. La presencia de líquido en la cavidad pleural genera una sombra radiológica de densidad agua, sea cual fuere su naturaleza.

Derrame libre. En posición erecta los pequeños derrames pueden pasar inadvertidos o, simplemente, borrar el perfil del seno costofrénico posterior, primer lugar donde se acumulan; en esta proyección la cisura mayor suele ensancharse a nivel del diafragma, adoptando una forma triangular de vértice superior. Un volumen algo mayor borra el ángulo costofrénico lateral. Los derrames moderados se manifiestan en bipedestación y proyección posteroanterior como una sombra homogénea de densidad agua que separa las hojas pleurales. Esta sombra ofrece, en su parte superior y lateral, un contorno nítido de concavidad interna, el denominado menisco pleural; en su parte inferior y a una altura variable, según magnitud del derrame, suele perderse este contorno y confundirse con la gran densidad central del tercio inferior del hemitórax afecto (no debe confundirse este límite radiográfico del pulmón con la línea de Ellis-Damoiseau apreciable por percusión en derrames moderados o grandes de niños mayores). Esta gran sombra inferior de límites poco precisos borra el diafragma y resulta de la sumación de imágenes del volumen líquido que envuelve el pulmón y del parénquima lesionado

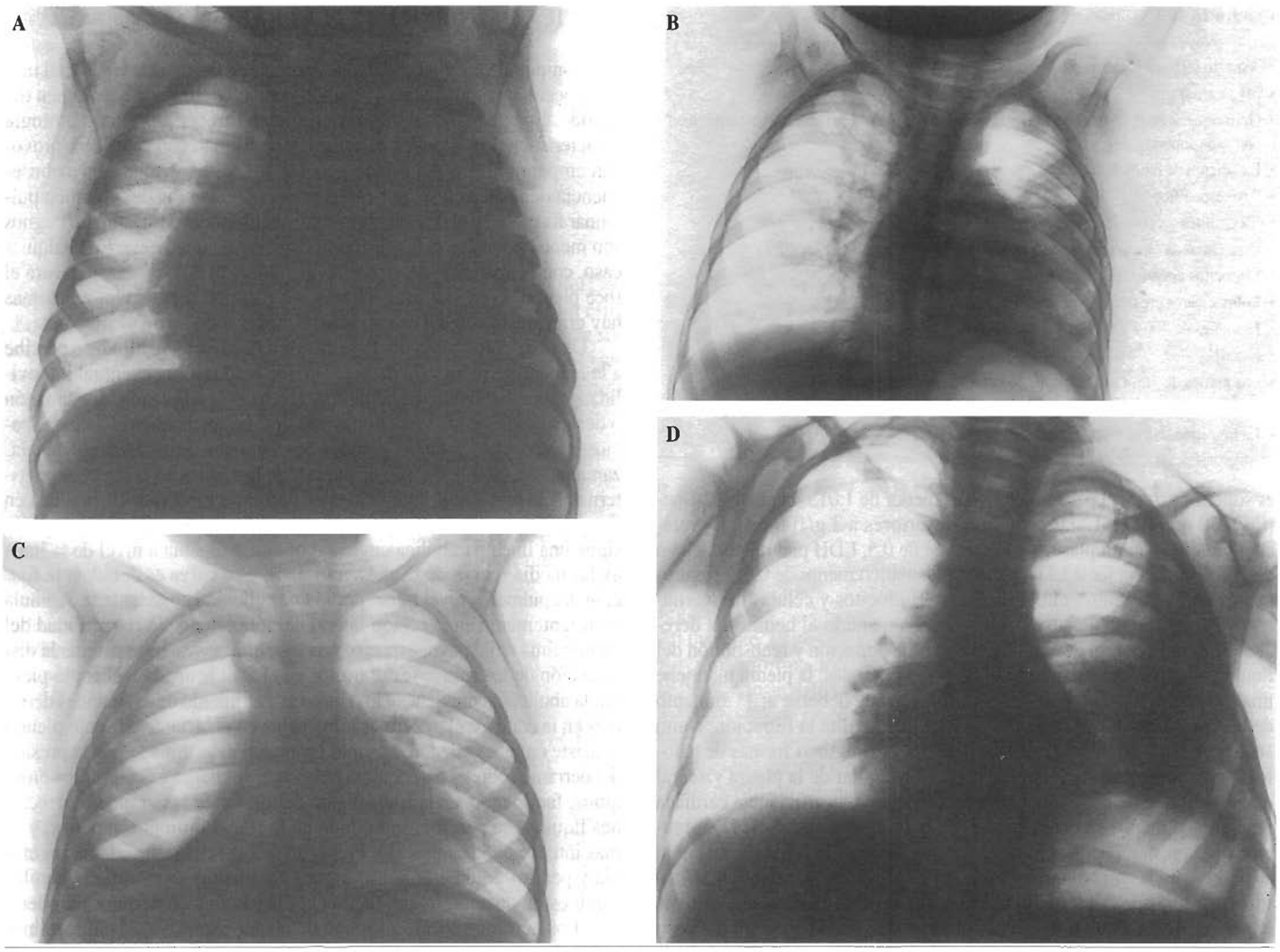


Figura 16.20.1. Radiología de las pleuritis. A) Pleuritis exudativa de toda la gran cavidad izquierda. B) Pleuritis exudativa izquierda de mediana intensidad. C) Pioneumotórax derecho. D) Paquipleuritis y atelectasia residual en el hemitórax izquierdo.

o parcialmente colapsado. La periferia de esta sombra es más tenue al no haber parénquima y ser menor la envoltura líquida (Fig. 16.20.1A); esta observación contrasta con lo descrito en adultos en los que, según Light, la periferia del hemitórax ocupado sería más densa por efecto del mayor volumen de líquido que atravesarían los rayos X. En todo derrame libre, pequeño o moderado, la proyección en decúbito lateral sobre el lado afecto con rayo horizontal facilita el diagnóstico al desplazar el derrame sobre la pared costal, despejando así los segmentos inferiores del pulmón y el diafragma; si el decúbito lateral se efectúa sobre el lado sano, el líquido se acumula sobre la pleura mediastínica, mejorando la observación de la estructura pulmonar subyacente; con idéntico propósito y mejores resultados puede repetirse el estudio tras toracentesis evacuadora.

Una forma frecuente de *colección moderada* es la que se sitúa entre la base del pulmón y la pleura diafragmática: el derrame subpulmonar se manifiesta como una sombra más densa y amplia que el diafragma normal, alta y algo aplanada, simulando una elevación del mismo; una serie de signos permiten su distinción, como son la obliteración del ángulo costofrénico, la presencia del menisco pleural, la imbibición de las cisuras, la movilidad reducida, la desviación lateral de la cúpula, la proximidad de la cisura menor en el lado derecho, el distanciamiento de la cámara aérea del estómago en el izquierdo, la coexistencia de lesiones parenquimatosas homolaterales, etc. El *derrame masivo* ocasiona un hemitórax opaco cuya densidad es más intensa en áreas centrales e inferiores que en las periféricas y altas, pudiendo en estas últimas percibirse ligera imagen meniscal. A menudo se observa el desplazamiento del mediastino hacia el lado opuesto (Fig. 16.20.1).

Derrame encapsulado. Su identificación requiere proyecciones diferentes según localización. Las imágenes varían si es intercisural (aspecto fusiforme y límites convexos) o parietal, adoptando en este caso diversa morfología según su extensión y localización (perilobar, diafragmático, mediastínico). En general, los límites de la sombra suelen ser convexos. Los derrames encapsulados no se desplazan con el decúbito y a veces coexiste patología infecciosa contigua.

La presencia simultánea de aire y líquido en cavidad pleural se acompaña de un nivel hidroaéreo horizontal y colapso pulmonar concomitante. Los niveles pueden ser múltiples en los derrames encapsulados.

Ultrasonografía. Si bien la radiología torácica convencional sigue siendo el principal método diagnóstico, cada vez se utiliza más la ecografía para resolver algunas imprecisiones de la anterior. Los derrames anecoicos son propios de los trasudados y de los exudados muy fluidos; la demostración de focos ecogénicos múltiples indica la presencia de un derrame con elementos formes macroscópicos como en los empiemas. Con esta técnica se pueden diferenciar, además, los derrames de los engrosamientos pleurales evitando punciones innecesarias. También permite identificar derrames encapsulados y colecciones intercisurales.

La *ecografía* encuentra en este proceso una de sus indicaciones en patología respiratoria. Dado su carácter portátil es muy útil en niños, permitiendo comprobar la existencia de derrame pleural, su localización, si va acompañado de engrosamiento pleural o depósitos fibrinosos, si está encapsulado o es intercisural y, además, practicar la punción pleural bajo control ultrasonográfico. Respecto al registro ultrasonográfico, conviene advertir que, cuanto mayor es la frecuencia (Hz) empleada, menor es la profundidad alcanzada con nitidez; esta exploración debería practicarse antes de cualquier otro procedimiento complementario de exploración pleural sin que el niño cambiara de posición, especialmente si se exa-

minan colecciones loculadas de pequeño tamaño. Las escalas de grises facilitan la distinción entre las estructuras intratorácicas según su consistencia. La información que ofrece esta exploración depende en gran manera de la habilidad del radiólogo. Entre las ventajas de la ultrasonografía respecto a la radiología se han aportado las siguientes: 1) barata respecto a otros procedimientos de diagnóstico por la imagen, como la TC; 2) posibilidad de uso a la cabecera del niño, lo que es particularmente interesante en enfermos críticos; 3) visualización a tiempo real de las estructuras anatómicas mediante radiaciones no ionizantes; 4) posibilidad de videorregistro durante los movimientos respiratorios; 5) usando Doppler color se puede apreciar la movilidad del derrame; 6) permite identificar abscesos y procesos subfrénicos.

Tomografía axial computarizada. La TC aporta imágenes en dos dimensiones de cortes anatómicos del tórax lo que permite salvar los inconvenientes de la superposición de imágenes, generalmente pulmonares, que tan a menudo se observa en patología pleural. Su utilidad es notable para delimitar la magnitud del engrosamiento pleural en casos de paquipleuritis, para caracterizar la lesión pulmonar subyacente así como para precisar la extensión y localización en caso de invasión neoplásica. También pueden ser útiles TC localizadas en casos de patología pleural focal como cuando se pretende distinguir un empiema encapsulado de un absceso pulmonar en contacto con la pleura. La resolución de la TC se refuerza con el empleo de contraste no yodado que facilita la interpretación de anomalías pleuropulmonares complejas así como la identificación de las estructuras vasculares.

Resonancia nuclear magnética. La utilidad de RM es menor que la anterior y no ha demostrado ninguna superioridad sobre la TC en el diagnóstico de la patología pleural. Suele emplearse en casos que interese diferenciar patología pleuropulmonar o pleuromediastínica complejas o en circunstancias en que estén afectadas las estructuras vasculares. Aunque su capacidad de resolución es muy alta, la existencia de movimientos respiratorios y la heterogeneidad de los componentes intratorácicos (sólidos, líquidos y gases) limita grandemente su uso.

Diagnóstico de los derrames pleurales. Suele transcurrir en una secuencia de tres fases. Durante la primera se constata, por la clínica y la radiología, de la existencia de una colección líquida en la cavidad pleural. En la segunda fase, mediante la punción pleural (toracentesis) se extrae líquido del derrame, cuyas características macroscópicas (color, coagulación, aspecto macroscópico del sedimento o del sobrenadante, etc.) orientan la distinción entre trasudado (claro, transparente, no coagula), exudado (claro –pero no transparente y con posible coagulación–, purulento, achocolatado, etc.), hemotórax (hemorrágico) y quilotórax (lechoso). En la tercera fase, el análisis citoquímico y bacteriológico del derrame suele determinar su etiología. Cuando, a pesar de lo dicho, no se dilucida la naturaleza del proceso y éste evoluciona, además, hacia la recurrencia o la cronicidad, puede completarse la secuencia diagnóstica mediante exploraciones complementarias tales como la toracoscopia o/y la biopsia pleural. Una orientación diagnóstica del derrame pleural se resume en el algoritmo de la Figura 16.20.2.

La clínica y la radiología posibilitan el diagnóstico de existencia de derrame libre. El hemitórax opaco por derrame debe diferenciarse de la atelectasia y otras anomalías menos frecuentes, siendo para ello de gran utilidad los cambios posturales de la imagen así como los desplazamientos del mediastino, cisuras y diafragma; el nivel hidroaéreo pleural se distingue por estos medios de afecciones tales como la hidatidosis pulmonar, la eventración y hernia diafragmáticas. En los derrames localizados es de gran valor diagnóstico la *ecografía ultrasónica*.

Toracocentesis. Confirmará en cualquier caso la existencia del derrame y permitirá determinar su naturaleza y etiología. Con este fin, se recurre al aspecto macroscópico, características físicas, bioquímicas, citológicas y microbiológicas, del líquido. Un volumen de 60 a 100 mL de líquido pleural suele bastar para analizar sus componentes rutinarios. No debe efectuarse sin el consentimiento de los padres o en caso de coagulopatía activa. La preparación previa implica mantener al niño sentado e inmóvil, desinfectar la zona y anestesiar localmente con lidocaína la piel, los

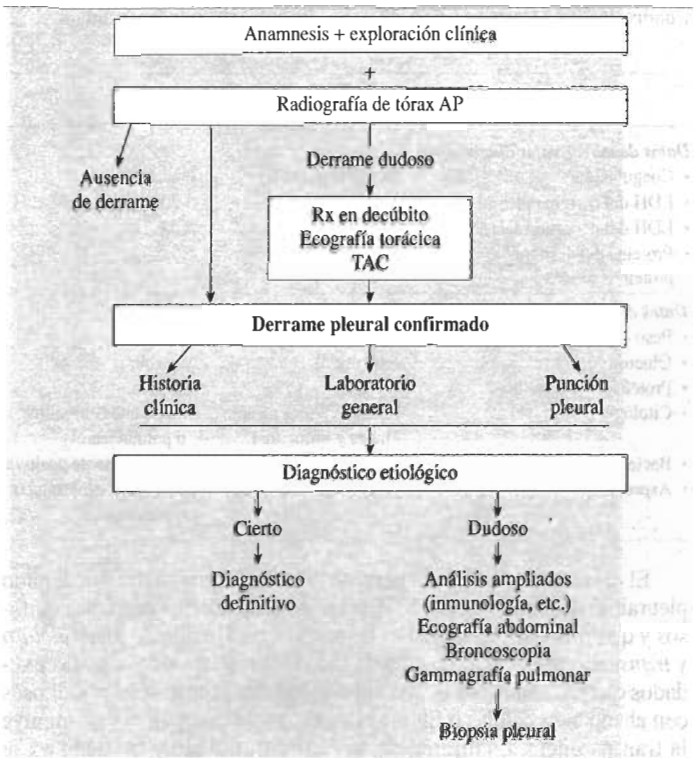


Figura 16.20.2. Algoritmo para la orientación diagnóstica de un derrame pleural.

tejidos intercostales y la pleura parietal. Es conveniente disponer de una vía venosa y suministro de O_2. Si el niño está muy ansioso se puede administrar midazolam o fármaco similar. La punción pleural se practica habitualmente a nivel de la línea axilar media o algo posterior, a 1 ó 2 cm por debajo del inicio de la matidez percutoria o según imagen radiográfica. En algunas circunstancias la localización radiológica del líquido pleural se ve dificultada por coexistir imágenes de consolidación lobar, de atelectasia, de elevación diafragmática, o de loculación; en tales casos la práctica de la toracentesis se facilita mediante la ultrasonografía.

En pequeños derrames puede obtenerse líquido pleural con agujas simples de calibre 16 F a 22 F ajustadas a jeringas de 20 a 100 mL. Con el mismo objetivo puede emplearse la clásica aguja metálica de punción pleural (aguja de Boutin) o la aguja desechable de Argyle-Turkel de 9 cm de longitud; se deberá evitar el uso de dispositivos de grueso calibre o con biseles afilados por el riesgo de laceración pulmonar, hemorragia o neumotórax. La pleurocentesis puede efectuarse con gran facilidad mediante angiocatéteres; la extracción de líquido se efectúa con gran fluidez y la flexibilidad del catéter determina que la expansión pulmonar no se acompañe de lesión en la pleura visceral, vaso superficial o pulmón subyacente; excepcionalmente se ha descrito el desprendimiento del angiocatéter en la cavidad pleural.

Cuando se extraen grandes cantidades de líquido pleural de manera incontrolada pueden sobrevenir dos complicaciones mayores: el colapso vascular y el edema pulmonar. El primero es consecuencia del enorme gradiente de presión que se genera entre los capilares y el espacio pleural, cuando se extraen grandes volúmenes de fluido a presiones muy negativas, lo que favorece la salida de líquido del espacio intravascular al intrapleural. El edema pulmonar parece deberse a la transmisión de la presión pleural negativa al intersticio pulmonar. Ambos riesgos pueden evitarse si el vaciamiento se efectúa lentamente y se controla la presión de aspiración de modo que la presión pleural no caiga a menos de 20 cm H_2O. Conviene advertir aquí que los dispositivos comerciales habituales para la recepción de líquido pleural suelen estar diseñados para alcanzar presiones de hasta -300 cm de agua o superiores. Es aconsejable monitorizar la frecuencia cardíaca y la presión arterial a lo largo de la punción.

Tras la toracentesis, una radiografía de tórax permitirá evaluar la reducción del derrame, apreciar los posibles desplazamientos del mediastino y del diafragma, precisar la patología pulmonar subyacente y objetivar algunas de las complicaciones del procedimiento, como el neumotórax.

Cuadro 16.20.5. Características diferenciales entre trasudado y exudado pleurales

	Trasudado	*Exudado*
Datos de mayor valor diagnóstico		
• Coagulación	Siempre ausente	Frecuente
• LDH del derrame pleural	< 200 UI/dL	> 200 UI/dL
• LDH del derrame/LDH sérica	< 0,6	> 0,6
• Proteína del derrame/ proteínas séricas	< 0,5	> 0,5
Datos de menor valor diagnóstico		
• Peso específico	< 1.015	> 1.015
• Glucosa	> 60 mg/dL	Variable
• Proteínas del derrame	< 3 g/dL	> 3 g/dL
• Citología	Escasa (células mesoteliales y linfocitos)	Abundante (linfocitos o polinucleares)
• Bacteriología	Negativa	Ocasionalmente positiva
• Aspecto	Claro y transparente	Claro, serohemorrágico o purulento

El *aspecto macroscópico* permite diferenciar cuatro tipos de líquido pleural: a) derrames claros; b) derrames purulentos; c) derrames quilosos y quiliformes; y d) derrames hemorrágicos. Un *líquido pleural claro y transparente* es característico de todos los trasudados y algunos exudados con poca fibrina y escasa celularidad. En exudados serofibrinosos con abundantes células o fibrina el aspecto suele ser pajizo y disminuye la transparencia. La diferenciación entre trasudado y exudado no se requiere, obviamente, cuando el líquido es purulento, quiloso o hemorrágico. En los líquidos claros esta distinción es más difícil, pero de gran interés etiológico: clásicamente se ha basado en el peso específico, el contenido proteico y la reacción de Rivalta, pero estos parámetros tienen escasa capacidad discriminatoria, siendo preferible, por su especificidad, el estudio de: 1) la concentración de LDH pleural; 2) la relación entre la concentración de LDH pleural y LDH plasmática; y 3) la relación entre la concentración de proteínas pleurales y la de proteínas plasmáticas (Cuadro 16.20.5). En cualquier caso, una serie de características son típicas de los exudados, como la posibilidad de coagularse, la abundancia de leucocitos, el descenso de la glucosa, el descenso del pH y la presencia de bacterias o de células neoplásicas.

La *glucosa* de los trasudados y de la mayoría de los exudados suele ser normal (más de 60 mg/dL con variaciones paralelas a la glucemia). Está descendida en la artritis reumatoide, empiema, en la mitad de los derrames tuberculosos y, raramente, en neoplasias. Un exudado serofibrinoso, con Mantoux negativo, sin células neoplásicas y gran disminución de la glucosa del líquido pleural, es casi patognomónico de la artritis reumatoide. El *pH pleural* puede, en circunstancias habituales, superar el valor de 7,60, lo que es apreciable sobre todo en los trasudados. Valores inferiores a 7,20 se observan en exudados infecciosos, tuberculosis, artritis reumatoide, pleuritis lúpica, acidosis, neoplasia y hemotórax. Los derrames paraneumónicos con pH inferior a 7,00 requieren drenaje inmediato para reducir las posibles complicaciones del empiema.

La *citología* es escasa en los trasudados, en general menor de 5.000 células/mL, corrientemente linfocitos o/y células mesoteliales. Se observa un predominio linfocitario, en general de menos de 10.000 células/mL, en los procesos crónicos, exudados por tuberculosis, colagenosis, sarcoidosis y neoplasias, aunque en las etapas iniciales del derrame tuberculoso la citología puede consistir básicamente en polinucleares. En la artritis reumatoide hay además abundancia de células mesoteliales. En el derrame del lupus eritematoso sistémico, junto a linfocitos y células mesoteliales, pueden observarse células LE. En las neoplasias las células malignas se detectan en alrededor del 50% de los casos. El predomino de polimorfonucleares (recuentos superiores a 10.000 células/mL) es típico de los derrames purulentos (paraneumónicos, absceso subfrénico). La presencia de eosinófilos es común en el derrame pleural consecutivo a neumotórax, toracentesis y hemotórax traumático; una eosinofilia superior al 10% es propia de parasitosis (hidatidosis, ascaridiasis, amebiasis), micosis, linfoma de Hodgkin y pleuroneumonías por fármacos.

El *análisis bacteriológico* es negativo en trasudados, colagenosis y neoplasias. En la tuberculosis los resultados positivos, incluido el cultivo, oscilan alrededor del 25%. Suele ser positivo en la fase exudativa de derrames paraneumónicos no tratados correctamente.

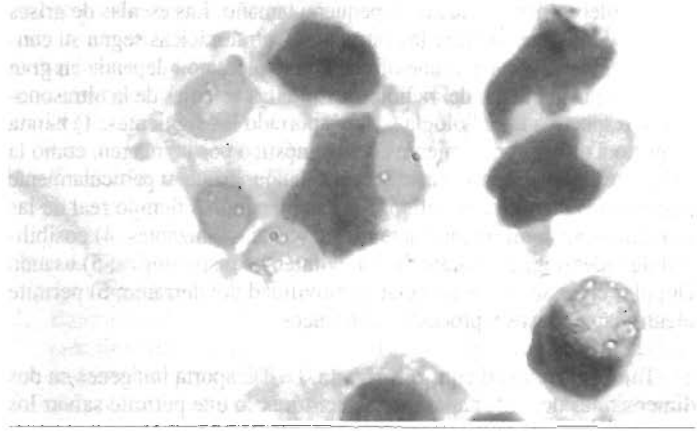


Figura 16.20.3. Hemotórax: macrofagia de hematíes en el líquido pleural.

Otros análisis de interés en el diagnóstico de los exudados claros es el título de factor reumatoide pleural que, en el caso de la artritis reumatoide supera el de la sangre o puede ser superior a 1/320, o el de los anticuerpos antinucleares (ANA) cuyos niveles pleurales superan los de la sangre o son mayores de 1/160.

Los *exudados purulentos* ofrecen una turbidez característica: son opacos, de color amarillo, pardo, achocolatado o verdoso. Si el pus es abundante y blancuzco puede plantear dudas con respecto al quilotórax (pseudoquilotórax). Sin embargo, el empiema puede coagular y, si no lo hace, el pus tiende a depositarse en el fondo del recipiente, mientras que en el quilotórax la capa lechosa asciende a la superficie. Por otro lado, las características analíticas del empiema y quilotórax descritas más arriba no dejan resquicio a la duda. El estudio bacteriológico directo y mediante cultivo de los derrames pleurales permite su diagnóstico etiológico y tratamiento específico, a menos que hayan sido tratados previamente con antibacterianos efectivos.

Un *líquido de color lechoso* sugiere el diagnóstico de quilotórax; la observación microscópica de glóbulos grasos (quilomicrones), o de una capa de grasa sobrenadante, permite confirmar el diagnóstico y excluir un derrame quiliforme secundario a la degeneración grasa de piocitos y células epiteliales que puede observarse en derrames crónicos. Aunque los *triglicéridos* no se investigan de rutina en un líquido pleural, puede ser de interés su análisis cuando se sospecha un derrame quiloso. Valores superiores a 110 mg/dL sugieren quilotórax (Cuadro 16.20.4).

Los *derrames sanguíneos* francos no suelen suscitar confusión: un hematocrito mayor del 50% del propio de la sangre periférica confirma la existencia de un hemotórax. En el caso del derrame serohemorrágico pueden plantearse dudas sobre si los hematíes proceden de extravasaciones sanguíneas producidas por la afección originaria o son debidos a extravasaciones secundarias al trauma de la toracentesis. La observación del fenómeno de macrofagia de hematíes en el líquido pleural excluye el origen reciente de la hemorragia (Fig. 16.20.3). En ausencia de traumatismo torácico justificativo, habrá que tener en cuenta la posibilidad de neoplasia primaria o metastásica, esta última más frecuente. Los derrames neoplásicos tienen tendencia a recidivar rápidamente tras su evacuación; los metastásicos pueden ser bilaterales. El hallazgo de células malignas en el líquido pleural confirmará el diagnóstico.

El líquido pleural patológico se presta a otras muchas *determinaciones analíticas* con fines diagnósticos o de orientación pronóstica, pero su implantación en la clínica es escasa, sea por sus dificultades técnicas o por su dudosa sensibilidad. A todas las citadas se puede añadir la valoración de la amilasa (elevada por encima de la sérica en las pancreopatías), *colesterol*, *lisozima*, *anticuerpos monoclonales* e *IgE*, *antígeno carcinoembrionario*, etc.

Otras exploraciones complementarias en la patología pleural. La *biopsia pleural percutánea* se practica menos en niños que en adultos. Consiste en la toma de muestras (habitualmente dos para anatomía patológica y dos para microbiología) de la pleura parietal mediante una aguja

idónea (aguja de Cope, aguja de Abrams-Ballestero, Vim-Silverman o Harefield) que se introduce por la pared torácica, guiada por ultrasonografía, generalmente en su pared posterior. Se indica cuando la toracentesis inicial no ha sido diagnóstica y en presencia de paquipleuritis de etiología desconocida cuando se sospecha tuberculosis o neoplasia.

La *toracoscopia videoasistida* y la *toracotomía exploradora* son de empleo aún menos frecuente en patología pleural del niño.

Tratamiento de los derrames pleurales

Incluye el de la afección causal y la aplicación de una serie de principios generales. Cualquier derrame de origen desconocido debe aspirarse cuanto antes para precisar su naturaleza. En los pequeños trasudados en el curso de síndrome nefrótico, enteropatía pierde proteínas, etc., y en las efusiones mínimas de una neumonía de etiología conocida, puede evitarse esta exploración. Si el derrame provoca dificultad cardiorrespiratoria (cianosis, disnea) debe ser evacuado.

Pleuritis serofibrinosa. Debe tratarse la enfermedad causal y el propio derrame, comenzando por vaciarlo en lo posible durante la toracentesis diagnóstica, con las precauciones descritas más arriba. Con la resolución de la enfermedad primitiva suele desaparecer el derrame pero, si éste se incrementara hasta el punto de dificultar la respiración, habrá que repetir toracentesis; si ésta es inefectiva se recurrirá al drenaje pleural subacuoso permanente con aspiración controlada, de -5 a -10 cm H_2O. En el derrame tuberculoso extenso, enquistado o con afectación del estado general, se aconseja la administración de glucocorticoides para facilitar la reabsorción de líquido y prevenir adherencias y paquipleuritis. Para otros autores su empleo es discutido, pues la recuperación funcional es buena en la inmensa mayoría de casos solamente con quimioterapia adecuada.

Pleuritis purulenta. El tratamiento variará según la fase evolutiva y el volumen de la efusión. En la fase exudativa suele ser suficiente el tratamiento antibiótico orientado por los resultados de la tinción de Gram y el antibiograma. En términos generales para las pleuresías (empiemas) neumocócica y estreptocócica se dará preferencia a la penicilina G, vancomicina, cefalotina, cefuroxima o cefazolina; para la estafilocócica, la cloxacilina, vancomicina, cefalotina, cefuroxima o cefazolina; para la debida a *H. influenzae*, cefuroxima, cefotaxima, ampicilina o cloranfenicol; para *Pseudomonas*, carbenicilina o azlocilina asociadas o no a aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), o también ceftazidima; para *Klebsiella* y *E. coli*, gentamicina o amikacina; para *Bacteroides fragilis*, cloranfenicol y, en los demás gérmenes anaerobios, penicilina o ampicilina, siempre a las dosis expuestas en el capítulo de Dosificación de medicamentos (Sección 17). Cuando el derrame es moderado o voluminoso se procederá a su completa extracción mediante punción evacuadora. Ésta puede efectuarse mediante un catéter intravenoso con excelentes resultados, especialmente en situaciones de urgencia. En la fase fibrinopurulenta se requiere tratamiento etiológico y drenaje pleural permanente a fin de evitar su coagulación y loculación. En los exudados paraneumónicos se aconseja drenaje pleural permanente en cualquiera de las siguientes circunstancias: 1) exudado muy purulento; 2) demostración de gérmenes mediante la tinción de Gram en la extensión del derrame, directamente o previa centrifugación; 3) concentración de glucosa inferior a 40 mg/100 mL; 4) pH del derrame inferior a 7,00; 5) pioneumotórax. Los pacientes que no reúnan alguno de estos criterios, u otros mencionados más arriba, son subsidiarios de toracentesis evacuadoras repetidas a fin de observar la evolución de la infección y decidir en consecuencia.

Los derrames ricos en fibrinógeno y de evacuación lenta suelen coagular con la toracentesis por generación de tromboplastina. La administración intrapleural de heparina podría evitar este inconveniente al inhibir la formación del activador intrínseco de la protrombina y antagonizar la trombina. *In vitro* se ha impedido la coagulación de exudados pleurales a concentraciones medias de 5 mg de heparina por 100 mL del exudado. En derrames paraneumónicos tabicados o derrames con mucha fibrina, a pesar de los adecuados drenaje y antibioterapia, el niño puede persistir febril y no mejorar; por el riesgo de organización del exudado se aconseja, en estos casos, el empleo precoz de fibrinolíticos tipo estreptoquinasa o uroquinasa. Dado que la uroquinasa no se inactiva por el pH pleural ácido y que las reacciones alérgicas graves así como otras complicaciones (escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, lumbalgias, etc.) son menos frecuentes, se observa cierta preferencia por el uso de ésta en pediatría a pesar de su mayor coste. En cualquier caso, las pautas de utilización de enzimas no están bien definidas. La pauta más habitual en adolescentes es la administración de estreptoquinasa, 250.000 UI, diluidas en 50-100 mL de suero fisiológico en la cavidad del empiema manteniendo cerrado el drenaje durante 2-4 horas (algunos la prolongan hasta 12 horas), movilizando al paciente a fin de facilitar la distribución intrapleural del enzima; este proceder se repite, por lo común, tres días consecutivos, salvo casos muy intensos o evolucionados en los que puede prolongarse esta práctica hasta dos semanas. La uroquinasa se ha utilizado entre 50.000 y 250.000 U día, dividido en 1 a 3 fracciones/día. Hemos obtenido buenos resultados usándola a una dilución en suero fisiológico de 1.000-1.500 UI/mL con unos volúmenes de 25 mL en lactantes, 50 mL en párvulos y 100 mL en el escolar y adolescente, cada 12 o 24 horas. Con este planteamiento terapéutico las secuelas suelen ser escasas y la organización del exudado es mínima. Cuando falla el drenaje pleural y se forma paquipleuritis extensa, la decorticación mediante toracoscopia ha demostrado ser muy efectiva. Actuando de este modo precozmente, es raro que se genere un fibrotórax que requeriría *toracotomía* y *decorticación*.

El drenaje pleural clásico de 1 a 3 botellas ha sido sustituido por equipos desechables con dos o tres cámaras como los que incorporan los dispositivos Pleur-Evac (Deknatel), Sherwood (Thora-Seal) o Double Seal (Argyle), todos los cuales simplifican y aseguran un correcto drenaje pleural.

Hemotórax. El hemotórax franco requiere, en previsión de su organización posterior, drenaje pleural de urgencia con aspiración hasta que se vacíe el espacio pleural y deje de sangrar. Se corregirán rápidamente las pérdidas hemáticas para prevenir o combatir el *shock*. Si no se resuelve la hemorragia se procederá a la ligadura y cauterización de los vasos sangrantes. El hemotórax maligno es subsidiario inicialmente de tratamiento antineoplásico general, lo que frecuentemente cohíbe la hemorragia. En caso contrario, se ha indicado la instilación intrapleural de mostaza nitrogenada, pleurodesis mediante polvos de talco, abordaje quirúrgico de la lesión o pleurectomía.

Quilotórax. Los objetivos del tratamiento consisten en suprimir la causa, evacuar el derrame y corregir las pérdidas en nutrientes. Aproximadamente la mitad de los lactantes con quilotórax curan espontáneamente; otros pacientes han solucionado su problema tras una aspiración pleural única, pero lo habitual es que el quilotórax recidive rápidamente, en cuyo caso es preferible el drenaje pleural mantenido con aspiración controlada. Si en 15-30 días persiste la salida de líquido quiloso, se aconseja la ligadura del conducto torácico, cauterización, abrasión pleural, pleurodesis con tetraciclina, etc. La ligadura del conducto torácico ofrece mejores resultados para los quilotórax traumáticos que para los congénitos, en los que suelen existir defectos múltiples. En el quilotórax neonatal de diversa etiología se ha utilizado con eficacia la *somatostatina*. Los quilotórax de origen neoplásico plantean mayores problemas, debiendo individualizarse cada caso pudiendo ligar el conducto, extirpar el tumor o efectuar una pleurodesis. La extracción repetida o mantenida de quilo conduce a pérdidas considerables de proteínas, grasas, vitaminas liposolubles, agua, electrolitos y gran número de linfocitos. En consecuencia, deben corregirse las pérdidas en nutrientes, aconsejando el empleo de triglicéridos de cadena media como fuente de lípidos, pues reducen el flujo de quilo y la pérdida calórica; igualmente deben corregirse las pérdidas proteicas, electrolíticas y vitamínicas, así como la eventual inmunodeficiencia.

NEUMOTÓRAX

Consiste en la existencia de aire en el espacio pleural con consecuente colapso pulmonar. Diversas condiciones clínicas acompañan el origen y evolución de este trastorno; puede acontecer en un niño sano, sin causa

que lo justifique, denominándose en tal caso neumotórax idiopático, primario o espontáneo; otras veces, la entrada de aire en el espacio pleural es debida a una lesión previa del aparato respiratorio o estructuras adyacentes (neumotórax secundario) o es provocado por un traumatismo accidental de la caja torácica (neumotórax traumático), penetrando el aire por una solución de continuidad en la misma (neumotórax abierto) o a través del pulmón lacerado (neumotórax cerrado). La ocupación del espacio pleural por aire puede ser yatrógena, a consecuencia de maniobras de reanimación o de ventilación asistida; formas especiales de neumotórax yatrógeno son el diagnóstico y el terapéutico. Según la presión hidrostática del aire intrapleural el neumotórax se denomina simple o a tensión; en el primer caso, el aire intrapleural mantiene una presión igual a la atmosférica, como ocurre en el neumotórax abierto, o menor que ésta, tal como sucede en el neumotórax cerrado; en el neumotórax a tensión la presión en el espacio pleural es superior a la atmosférica, siendo debida generalmente a un mecanismo valvular que favorece la entrada del aire en la inspiración y su atrapamiento en la espiración, pudiendo provocar insuficiencia respiratoria (neumotórax sofocante). Puede clasificarse también como uni o bilateral, según se afecten una o las dos cavidades, en cuyo caso frecuentemente evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria. Puede ser parcial o localizado si está tabicado por sinequias pleurales, así como agudo, crónico o recidivante, puro o mixto (hidroneumotórax, pioneumotórax, hemoneumotórax), denominaciones suficientemente descriptivas como para soslayar aclaraciones adicionales.

Etiología y patogenia

El neumotórax puede ser espontáneo o complicar muchas de las afecciones pulmonares, especialmente las que ocasionan necrosis parenquimatosa (neumonía por *S. aureus*, por *P. carinii*, tuberculosis, etc.), atrapamiento aéreo (bronquiolitis, fibrosis quística, asma, cuerpo extraño), anomalías del conjuntivo, malformaciones pulmonares o traumatismos torácicos, incluidos los yatrogénicos, como acontece en la colocación de catéteres vasculares centrales, biopsia pulmonar transbroncoscópica, biopsia pleural con aguja, punción pulmonar espirativa, etc. La época de la vida en la que más frecuentemente se diagnostica el neumotórax es la de RN, muchas veces asociado a neumomediastino; están particularmente predispuestos los neonatos que hayan aspirado meconio o sangre, los que presenten atelectasias o reciban ventilación asistida. En el lactante suele ser secundario a neumonías infecciosas, en particular la estafilocócica, y se presenta generalmente como un pioneumotórax, simple o a tensión. Otras veces se asocia a bronquiolitis. En el preescolar es más raro y aparece habitualmente como complicación de neumonías infecciosas, crisis asmáticas, traumatismos torácicos y fibrosis quística. En el escolar y adolescente, además de los anteriormente citados, se presenta el idiopático o espontáneo, a menudo recidivante, ocasionado por ruptura de bullas subpleurales (Cuadro 16.20.6).

Fisiopatología. La simple presencia de algún aire en el espacio pleural colapsa proporcionalmente el pulmón, reduce los volúmenes respiratorios y establece un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión; todo ello provoca hipoxemia arterial que, si es acusada, se manifestará con cianosis, polipnea y taquicardia. La diferencia de presión que se genera entre uno y otro hemitórax desplaza el mediastino y el corazón hacia el lado sano. Si el neumotórax es cerrado la reabsorción progresiva del aire y, sobre todo, la adecuación de la perfusión pulmonar a la ventilación regional mejora la hipoxemia y sus consecuencias clínicas. En el neumotórax abierto la reabsorción de aire resulta insuficiente; cada inspiración provoca un desplazamiento del mediastino hacia el lado sano como consecuencia del aumento de la presión negativa intrapleural, mientras que la espiración genera el fenómeno opuesto. Este "bamboleo mediastínico" dificulta el retorno venoso y el gasto cardíaco, a la vez que una fracción de aire pelotea de uno a otro pulmón con cada movimiento respiratorio interfiriendo así el recambio gaseoso. El neumotórax a tensión o hiperbárico está caracterizado por una acentuada restricción de volúmenes respiratorios, un gran desequilibrio V/Q (ventilación/perfusión) y un notable trastorno circulatorio derivado del desplazamiento mediastínico y de los grandes vasos que dificulta el retorno venoso y reduce el gasto cardíaco. Por ello plantea frecuentemente graves situaciones de insuficiencia respiratoria y circulatoria.

Cuadro 16.20.6. Principales causas de neumotórax y neumomediastino*

Secundario
- Asma
- Fibrosis quística
- Tuberculosis
- Neumonía abscesificante
- Neumatoceles postneumónicos
- Neumonía intersticial
- Bronquiolitis**
- Infiltrados eosinófilos
- Cuerpo extraño**
- Neumonía aspirativa
- Vómitos o gritos intensos**
- Inhalación de marihuana con espiración contenida
- Histiocitosis CL
- Enfermedad de Marfan
- Otras conectivopatías congénitas adquiridas
- Traumatismos: perforación esofágica, lesión pleural o bronquial

Primario
- Idiopático
- Familiar
- Vesículas subpleurales congénitas
- Malformaciones pulmonares inadvertidas
- Enfermedades sistémicas ignoradas

Yatrogénico
- Punción y biopsia pleurales
- Reanimación cardiopulmonar
- Ventilación mecánica
- Broncoscopia
- Traqueotomía
- Cateterización de la subclavia
- Cirugía y radioterapia de tórax

*Para neumotórax en el RN consultar el capítulo 2.15. **Causas predominantes de neumomediastino aislado.

Clínica

Los síndromes clínicos resultantes del escape aéreo por ruptura de los alvéolos corresponden por lo común al neumotórax y los dos procesos que, con frecuencia, se le asocian: el neumomediastino y el enfisema intersticial. Más raro es el desarrollo de enfisema subcutáneo, neumopericardio, neumoperitoneo, embolismo gaseoso en venas pulmonares y pseudoquiste pulmonar. Las manifestaciones clínicas del neumotórax son muy variables, pudiendo ser asintomático o, por el contrario, presentarse como una urgencia vital, si es sofocante o bilateral. La sintomatología guarda relación con la intensidad del colapso pulmonar, capacidad funcional del pulmón sano, grado de desplazamiento mediastínico, repercusión circulatoria, velocidad de producción, tipo de neumotórax –abierto o cerrado, simple o a tensión, puro o asociado a derrame–, edad del niño y enfermedad causal. El neumotórax asintomático, por lo común pequeño, es un hallazgo que se observa con alguna frecuencia en radiografías torácicas practicadas por diversos motivos. Un volumen moderado de aire en la cavidad pleural causa dolor u opresión torácica, que empeoran con los movimientos y la respiración profunda. El dolor puede irradiarse a hombro, cuello y abdomen, acompañándose de cierta ansiedad. Si se ha fraguado rápidamente, aparecen manifestaciones propias de la hipoxemia. En el niño pequeño y lactante las molestias se traducen, como es usual, en llanto e intranquilidad.

Exploración clínica. En el neumotórax de cierto volumen permite apreciar polipnea, disnea, cianosis e inmovilidad relativa del hemitórax afecto. No se palpan vibraciones vocales, la percusión genera sonido claro o timpánico, los ruidos respiratorios y la voz no se auscultan o se aprecian débilmente; ocasionalmente se percibe un soplo anfórico. Existe desviación mediastínica de diverso grado con desplazamiento del corazón y tráquea. En el neumotórax a tensión los síntomas y signos descritos son muy intensos, abombándose a veces la fosa supraclavicular y se suma insuficiencia respiratoria, en ocasiones progresiva y sofocante, en cuyo caso suele asociarse insuficiencia circulatoria. El desplazamiento mediastínico puede ser tan intenso que desvíe lateralmente la tráquea. Esto último

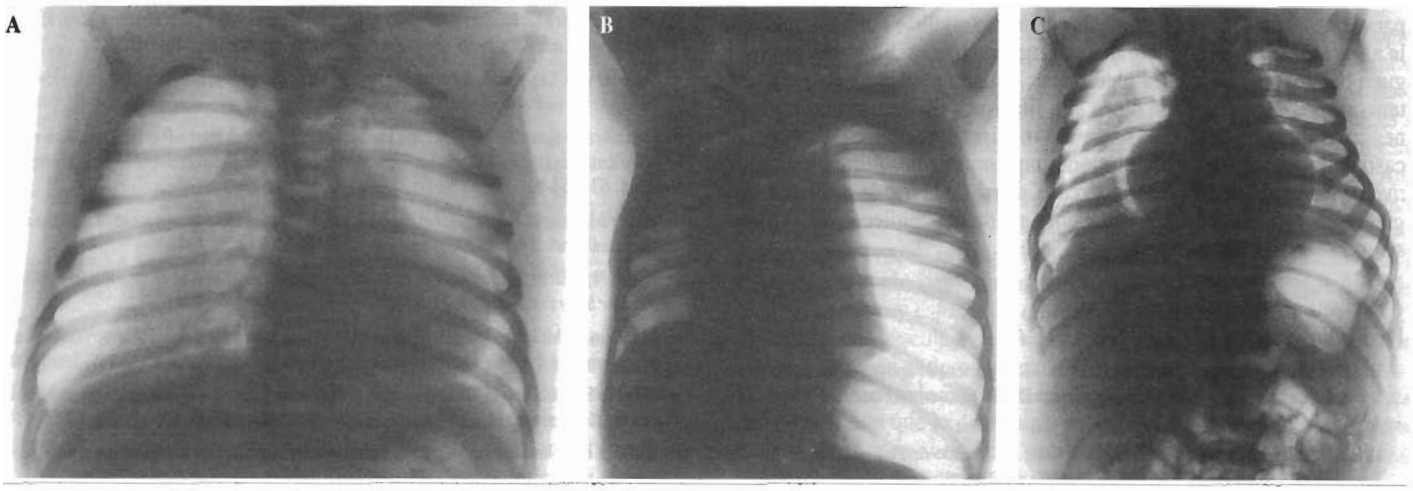


Figura 16.20.4. Neumotórax. A) En el recién nacido. B) A tensión. C) Acompañado de neumomediastino y neumopericardio.

puede comprobarse mediante palpación digital de la misma en el hueco supraesternal. Los neumotórax mixtos pueden acompañarse de sucusión hipocrática y matidez en zonas declive, según el volumen líquido.

Radiología

Es el procedimiento exploratorio de mayor precisión diagnóstica, ofreciendo hiperclaridad del hemitórax afecto, colapso pulmonar distinguible por el contorno nítido de la pleura visceral, ausencia de trama entre esta línea y la pared torácica y desplazamiento mediastínico de diversa intensidad (Fig. 16.20.4). Si la radiografía está muy penetrada puede ser útil para la visualización de la línea pleural observar el film con una luz brillante. Pequeños neumotórax pueden ser apreciados en radiografía PA con rayo horizontal manteniendo al niño en decúbito lateral sobre el lado sano; de este modo se desplaza el aire del ápex al costado con menor superposición de estructuras óseas y vasculares. En el neumotórax a tensión el colapso pulmonar y el desplazamiento mediastínico son mayores, presentándose abombamiento de los espacios intercostales y fosa supraclavicular, descenso del diafragma y, eventualmente, herniación del mediastino.

La investigación mediante TC permite valorar la patología pulmonar subyacente, la existencia de bullas subpleurales y las adherencias entre el pulmón y la pared torácica. En los neumotórax espontáneos del adolescente es frecuente hallar bullas subpleurales de localización apical de menos de 1 cm de diámetro.

La existencia de pequeñas fístulas broncopleurales puede efectuarse, a veces, instilando material radioopaco en la cavidad pleural a través de una aguja o en el tubo de drenaje y observando su desplazamiento con la tos al árbol bronquial del niño. Las fístulas múltiples de localización central pueden evidenciarse mediante broncografía selectiva.

Diagnóstico

Debe sospecharse la existencia de neumotórax en las siguientes circunstancias: 1) sintomatología respiratoria de aparición brusca con molestias o dolor torácico, polipnea y cianosis; 2) agravación repentina de cualquier enfermedad respiratoria de vías bajas o parénquima pulmonar; 3) cualquier dificultad respiratoria del RN. La exploración clínica reforzará la posibilidad del diagnóstico que se confirmará mediante el estudio por la imagen. La punción pleural, que sólo debe efectuarse con fines terapéuticos, permite demostrar la existencia de aire en el espacio pleural.

En el RN el neumotórax puede prestarse a confusión con los pliegues cutáneos, el enfisema lobar congénito y la hernia de Bochdaleck. En el resto de la infancia puede confundirse con el enfisema lobar congénito, el atrapamiento aéreo distal de mecanismo valvular por obstrucción bronquial incompleta (cuerpo extraño, adenopatía, neoplasia, moco, etc.), neumatoceles a tensión, bronquiolitis obliterante, etc. La observación de la línea pleural limitante del pulmón colapsado y la ausencia de trama pulmonar periférica, son los datos de mayor valor diferencial.

Si el neumotórax se presenta en un niño sin enfermedad pulmonar y previamente sano se considera idiopático.

Tratamiento

No existe consenso respecto al tratamiento ideal del neumotórax. En cualquier caso, debe tratarse la afección causal, mantener reposo en cama, calmar el dolor y la tos y corregir las consecuencias de los trastornos respiratorio y circulatorio si están presentes. Las decisiones terapéuticas sobre el propio neumotórax deben fundamentarse en las repercusiones clínicas más que en las imágenes radiográficas, que resultan inapropiadas por sí solas para valorar la gravedad de la situación. Según las circunstancias subyacentes se pueden proponer las siguientes actuaciones: 1) control evolutivo mediante simple observación; 2) aspiración; 3) drenaje con inserción de catéter intrapleural asociado o no a pleurodesis; y 4) intervención quirúrgica mediante toracoscopia o toracotomía con resección de bullas, pleurectomía o pleurodesis.

Aunque el tamaño del neumotórax no determina exactamente la gravedad de la situación, en general, los pequeños requieren vigilancia cuidadosa hasta su desaparición. Su reabsorción se acelera mediante la inhalación de O_2 a altas concentraciones, que aumenta el gradiente de la presión parcial del N_2 entre el espacio pleural y la sangre. Los neumotórax moderados o voluminosos, los que agravan enfermedades pulmonares previas y los pequeños con afectación del estado general, hipoxia o que no se reabsorban en una semana, además de las medidas anteriores se benefician de la punción pleural aspirativa que proporciona buenos resultados y escasas molestias. Si con ello no desaparece el neumotórax, se recurrirá al drenaje subacuoso permanente con catéter pleural (12-16 F) y aspiración continua entre -5 y -10 cm H_2O, sin sobrepasar nunca los -20 cm H_2O.

Neumotórax a tensión. El neumotórax a tensión requiere urgente drenaje subacuoso permanente con aspiración controlada hasta 24-48 horas después de que se cierre la comunicación aérea (cese del burbujeo en la botella colectora) o, en su caso, el empleo de una válvula de Heimlich. Si no se dispone de estos equipos, resulta oportuno implantar en cavidad pleural un catéter endovenoso al que se ajusta un dedo de guante quirúrgico o dispositivo similar, hendido en su punta, que actúa como válvula unidireccional permitiendo la salida del aire pleural, pero no su entrada del exterior.

Neumotórax espontáneo recurrente. El neumotórax espontáneo se trata mediante drenaje y aspiración. Habitualmente es suficiente una semana para solucionar el problema, pero la recidiva ocurre en algunos de los pacientes. En neumotórax espontáneos recurrentes o si perdura la fuga durante más de una semana a pesar del drenaje hay que considerar la *toracoscopia videoasistida* y *pleurodesis*. La pleurodesis consigue la fusión de las hojas pleurales mediante la instilación de agentes esclerosantes a través del trocar de toracoscopia (derivados de tetraciclina de uso parenteral, bleomicina, talco o glucosa hipertónica). Debido a la inquietud que existe por los problemas locales con el uso del talco habitual, se han propuesto otros productos alternativos, como tetraciclinas de uso oral, quinacrina, nitrato de plata, povidona yodada y otras pre-

paraciones de talco. La pleurodesis puede conseguirse también mediante la abrasión de las hojas pleurales por medios físicos. También se consiguen buenos resultados. La pleurodesis debería evitarse, salvo circunstancias muy especiales, en niños con fibrosis quística u otras condiciones cuya solución definitiva se prevea mediante trasplante pulmonar. En caso de recidivas, se puede proponer un *tratamiento quirúrgico definitivo* de resección de bullas y, en su caso, cierre de la fístula mediante cirugía torácica abierta o, preferentemente, mediante "bullectomía" videoasistida asociada a pleurodesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baumann MH, Strange C, Heffner JE et al. Management of spontaneous pneumothorax. An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. *Chest* 2001; 119: 590-602.
- Brines J. Enfermedades de la pleura. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1290 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Deiros-Bronte L, Baquero-Artigao f, García-Miguel MJ et al. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr* (Barc) 2006; 64: 40-5.
- Dikensoy O, Light RW. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 340-4.
- González Santamaría M, Tarazona Fargueta JL, Muñoz Álvarez P et al. Tratamiento con somatostatina en cinco recién nacidos con quilotórax de diferentes etiologías. *An Pediatr* 2005; 63: 244-8.
- Henry M, Arnold T, Harvey J et al. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003; 58 (Suppl II): 39-52.
- Killic N, Celebi S, Gurpinar A et al. Management of thoracic empyema in children. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 21-3.
- MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MM. Avery's Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- Mencía S, Escudero N, Téllez C et al. Utilidad de la urocinasa intrapleural en el tratamiento del derrame pleural paraneumónico. *An Pediatr* 2005; 62: 427-32.
- Qureshi FG, Sandulache VC, Richardson W et al. Primary vs delayed surgery for spontaneous pneumothorax in children: which is better? *J Pediatr Surg* 2005; 40: 166-9.

16.21 Patología del mediastino

L. Morales-Fochs, E. Tardío-Torío, I. Claret

En esta obra se considera que el mediastino merece su consideración de forma aislada, ante todo por razones clínicas, aparte de las anatómicas. Evoca afecciones de importancia tan dispar como la hipertrofia tímica, las adenopatías tuberculosas, los linfomas o los tumores en general. Es la región anatómica donde se presentan la mayoría de las neoplasias torácicas en el niño y, de la totalidad de tumores mediastínicos, la tercera parte se van a manifestar en la edad pediátrica. No obstante, existen otras diversas afecciones, por lo que interesa revisarlas en su conjunto a la luz de las nuevas técnicas diagnósticas.

DELIMITACIÓN ANATÓMICA

El mediastino es un compartimiento virtual localizado en el centro del tórax, en cuyo interior se sitúan y relacionan importantes estructuras de los sistemas circulatorio, respiratorio, digestivo y nervioso. Experimenta variaciones de forma y tamaño relacionadas con los movimientos cardiorrespiratorios. Se delimita por delante por la pared interna del esternón y cartílagos costales anteriores; por detrás, por los cuerpos vertebrales y apófisis transversales; por ambos lados, las pleuras mediastínicas, el diafragma le sirve de pared inferior, mientras la superior corresponde a la apertura superior del tórax. Los distintos procesos que se localizan en esta región tienen una especial predilección para situarse en un punto determinado de la misma, lo que ha motivado su distribución en distintos departamentos o espacios (Fig. 16.21.1).

Mediastino superior. Situado por encima de la línea horizontal trazada entre el cuarto espacio intervertebral dorsal y el límite inferior del manubrio esternal; en su interior se encuentra la mayor parte del timo, el arco aórtico con sus ramas superiores, las arterias y venas pulmonares y gran número de ganglios linfáticos.

Mediastino anterior. Localizado entre la pared esternal y el borde anterior del pericardio y tráquea: contiene el resto del timo, ganglios linfáticos y tejido graso.

Mediastino medio. Comprende la parte central del mediastino: está ocupado por el corazón y ganglios linfáticos.

Mediastino posterior. Situado por detrás de la masa cardíaca: engloba en su interior el esófago, la aorta descendente, el conducto torácico y las cadenas nerviosas simpáticas.

TUMORES DEL MEDIASTINO

Presentan un destacado interés en pediatría. Constituyen la casi totalidad de los tumores intratorácicos del niño ya que, en esta edad, los tumores primitivos del pulmón son excepcionales, pero no tanto las manifestaciones secundarias de diversos tumores (Wilms y osteosarcoma fundamentalmente), que producen típicas imágenes circulares, aisladas o bien múl-

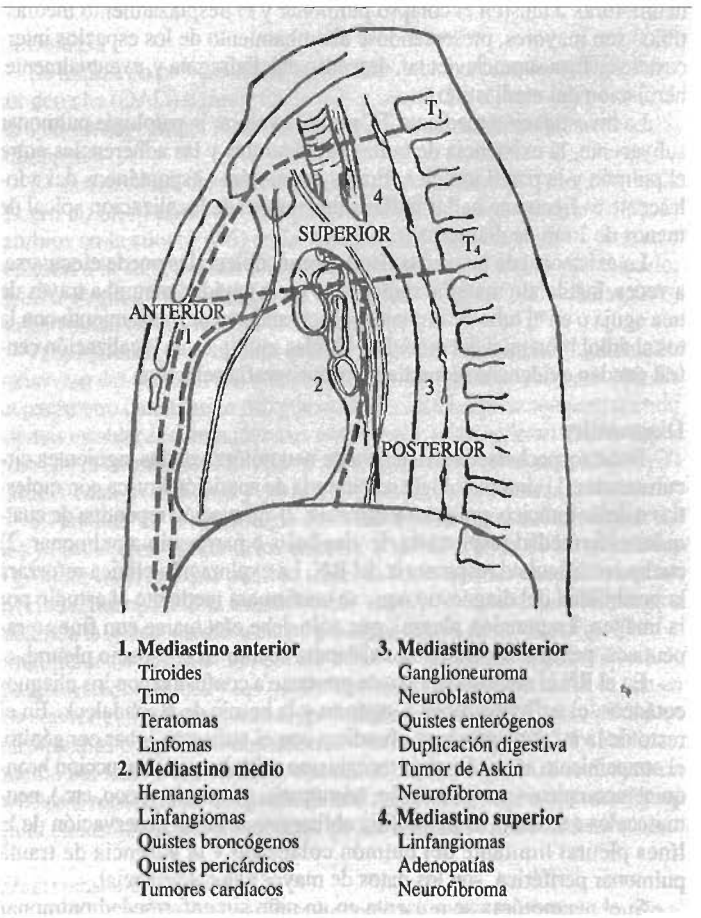


Figura 16.21.1. Divisiones del mediastino: procesos dominantes.

tiples, correspondientes a nódulos esféricos de distinto tamaño, dispuestas asimétricamente en uno o ambos hemitórax (imagen en "suelta de globos"). La especial situación anatómica de las neoplasias mediastínicas les confiere por sí sola un elevado índice de gravedad, aun sin tener en cuenta sus características histológicas. Junto a ello su relativa alta frecuencia y las posibilidades terapéuticas actuales justifican un detallado conocimiento.

Aunque cada tipo de tumor mediastínico presenta unas características clínicas bien definidas, todos ellos se acompañan de un determinado número de síntomas, que pueden superponerse, por lo que se estudia en conjunto la semiología clínica de todos ellos. Con frecuencia los tumores del mediastino no presentan al principio sintomatología evidente, y se diagnostican gracias a una exploración radiológica casual; por otro lado, esta fase clínica latente no indica benignidad ni malignidad, si bien en los tumores benignos este período es más prolongado y, en los malignos, más corto, al mismo tiempo que las manifestaciones clínicas dependientes de su localización aparecen más precozmente. En ellas se puede distinguir un síndrome respiratorio, circulatorio, digestivo o nervioso, aunque, en general, se presentan entremezclados.

Manifestaciones respiratorias. La tos es la más frecuente. Es seca, irritativa, coqueluchoide o quintosa. La mayoría de las veces se acompaña de crisis sofocantes, que pueden llegar a situaciones sincopales, y se desencadena con determinada postura o con la extensión de la cabeza; puede ser emetizante, no va acompañada de expectoración y es resistente a la acción de los antitusígenos. Es bitonal si comprime el nervio recurrente. Es más frecuente en tumores del lado izquierdo, situados en mediastino anterior y medio, pero muy especialmente si afectan al mediastino medio. La disnea, bien tolerada en las fases iniciales, progresivamente va acentuando su intensidad, agravándose a menudo con los accesos de tos, lo que en ocasiones llega a originar cianosis. Suele ser más intensa en ciertas posiciones (decúbito dorsal, inclinación lateral o hacia adelante) y, si el órgano comprimido es la tráquea, es de tipo inspiratorio. El *estridor*, salvo si la compresión es bronquial, es inspiratorio. Así como los síntomas anteriores se presentan de forma precoz y aislada, con mucha frecuencia el *tiraje* es más tardío. Su asociación con tos, disnea, cianosis e intervalos libres de mayor o menor duración, puede dar lugar a confusión con asma y otros cuadros de tórax silbante. Su aparición es tanto más frecuente cuanto más pequeño es el niño. La posible *disfonía* aparece cuando la masa tumoral ejerce compresión sobre el nervio recurrente izquierdo, con la consiguiente paresia o parálisis de la cuerda del mismo lado. El *dolor torácico* es raro y no guarda relación con la topografía del proceso tumoral. Obedece a la compresión o invasión de filetes nerviosos, siendo, lógicamente, más frecuente en procesos tumorales de origen nervioso. En caso de fisura o ruptura de un quiste dermoide es de gran intensidad y dramatismo, mientras en los quistes gastroentéricos es a veces nocturno y lancinante. La hemoptisis es rara, incluso en fases avanzadas, señalándose a veces en teratomas y quistes broncógenos, como manifestación clínica de la abertura de un tumor dentro de un bronquio. No es raro que la manifestación primaria sea un *derrame pleural*, que suele ser hemorrágico y con rápida reaparición después de su vaciamiento.

Manifestaciones circulatorias. La máxima expresión del síndrome de compresión venosa se produce cuando se afecta la cava superior, apareciendo dilatación de la red venosa superficial (Fig. 16.21.2), edema en esclavina y cianosis, lo que debe sugerir lesiones del mediastino anterior y del medio en su parte superior. Son signos iniciales por la escasa resistencia de las venas a la compresión del tumor, más frecuentes en lactantes y más marcados por la mañana, disminuyéndose con el ortostatismo. En ocasiones desaparecen después de un cierto tiempo, por el establecimiento de una circulación colateral. Menos frecuentes son los síndromes de la vena cava inferior y troncovenoso braquiocefálico (distintos matices clínicos según el punto de mayor compresión de la masa tumoral), el más raro síndrome de compresión arterial (variaciones de la presión arterial en las distintas extremidades, presencia de soplos, disminución de la amplitud del pulso, pulso paradójico) y falsas imágenes de cardiomegalia (posible confusión con derrames pericárdicos).

Síntomas digestivos. La *disfagia* es característica del síndrome de mediastino posterior y superior. Suele ser de aparición súbita, con intermitencias y más evidente con los alimentos sólidos. Generalmente, obedece a irritación vagal, desplazamiento o infiltración de la pared del esófago por el proceso tumoral. La *perforación esofágica* es rara en la infancia y se acompaña de disfagia aguda y dolorosa. La *ascitis* obedece a compresión del sistema venoso inferior. Cuando es afectado el conducto torácico, puede ser de tipo quiloso.

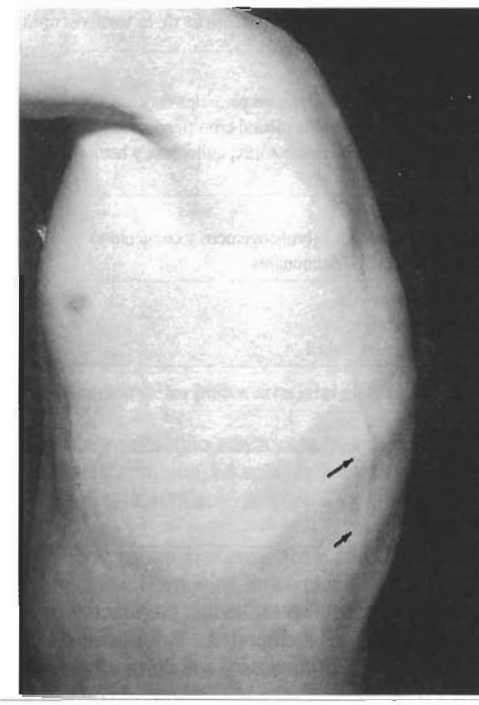


Figura 16.21.2. Red venosa superficial en linfoma de mediastino.

Alteraciones nerviosas. No son muy frecuentes y algunas han sido citadas, como la disfagia, ronquera y afonía. La compresión del frénico en niños mayores puede originar neuralgias en puntos frénicos o parálisis del diafragma; cuando están afectados el plexo braquial y los nervios intercostales, pueden darse algias en distintas zonas. La afectación de las cadenas ganglionares simpáticas superiores por los tumores neurogénicos, incluso benignos, pueden dar el *síndrome de Bernard-Horner* (véase capítulo de Patología del SN autonómico) manifestado con intensidad variable: enrojecimiento hemifacial y sudoración, sin signos oculares; en otras ocasiones, una simple diferencia de dilatación pupilar y caída ligera del párpado (primeras manifestaciones de estirpe irritativa), o bien su instauración completa con enoftalmos, disminución de la hendidura palpebral y miosis, con trastornos vasomotores de cara y pabellón auricular, anhidrosis y obstrucción nasal unilateral. Debe hacer pensar en tumores de mediastino posterior (principalmente neuroblastoma) y, más rara vez, neoplasias apicales y de esófago.

Manifestaciones generales. Incluyen la aparición de ganglios linfáticos en axila o, más frecuentemente, laterocervicales (de valor para la práctica de una biopsia), anorexia, pérdida de peso, adinamia, febrícula, manifestaciones endocrinas (bocio, signos basedowianos), miastenia (timo), hipertensión (feocromocitoma), etc. En el *síndrome de Pancoast*, junto al síndrome de Bernard-Horner, aparece dolor en hombro y brazo, hipotonía, atrofia muscular y arreflexia tendinosa. En la infancia se ha señalado en casos de cáncer tímico y de teratomas malignos. El *síndrome de Ménétrier*, debido a una obstrucción del conducto torácico, comprende edema duro de los miembros inferiores, parte del abdomen, mitad izquierda del tórax y brazo, infarto de los ganglios supraclaviculares izquierdos y derrame pleurítico y peritoneal.

El cuadro reseñado constituye el *síndrome mediastínico completo*. Puede observarse en tumores de alta malignidad y curso evolutivo rápido, en procesos benignos de evolución lenta, pero progresiva o con infecciones sobreañadidas. En todo caso, con las precauciones citadas puede proporcionar datos valiosos sobre topografía y posible naturaleza tumoral. En el *síndrome mediastínico superior* predominan la cianosis de la

Cuadro 16.21.1. Indicaciones no mediastínicas de la toracoscopia pediátrica

Afecciones pleurales
• Diagnóstico y tratamiento de los derrames pleurales dudosos
• Decorticación y drenaje de empiema pleural cronificado
• Tratamiento de algunos tipos de neumotórax, quilotórax y hemotórax
• Biopsia pleural
Patología broncopulmonar
• Resección de quistes pulmonares (broncogénicos y congénitos)
• Biopsia de infiltrados y masas pulmonares
Problemas cardiovasculares
• Ligadura del ductus arterioso
• Práctica de una ventana pericárdica
Cirugía esofágica
• Duplicación
• Esofagomiotomía
Patología esquelética
• Escoliosis
• Deformidades torácicas

cara, de las manos, el edema en esclavina, circulación colateral venosa y, en otras ocasiones, signos de hipertensión intracraneal. Son más propios del *síndrome de mediastino anterior* el dolor retroesternal y el anginoso, signos más o menos completos de compresión de la vena cava superior y trastornos respiratorios favorecidos por el decúbito supino. El *síndrome de mediastino medio* muestra manifestaciones respiratorias (disnea, tos, estenosis bronquial, disfonía, complicaciones pulmonares o pleurales), trastornos del recurrente, frénico, vago, etc., así como las modificaciones de la circulación arterial. Finalmente, el *síndrome de mediastino posterior* está caracterizado, sobre todo, por signos neurológicos: neuralgias radiculares, manifestaciones simpáticas, irritación o compresión medular y disfagia intermitente o permanente.

Métodos de exploración. El diagnóstico de imagen comprende: a) *radioscopia simple:* para estudiar la movilidad y los cambios de tamaño de la tumoración con los movimientos respiratorios y la presencia o ausencia de pulsaciones. El amplificador de imágenes y la televisión han minimizado los peligros de excesiva radiación. Es, además, imprescindible en muchas de las maniobras con medios de contraste utilizados para estudiar las relaciones tumorales; b) *radiografía simple de tórax:* del máximo interés, debe practicarse en posición anteroposterior y de perfil. La radiografía anteroposterior por sí sola puede mostrar ya una indicación muy precisa del diagnóstico. En ella se estudiarán: situación de la tumoración (los conocidos signos de la silueta de Felson sitúan el tumor en el plano anterior o posterior, según que la masa desdibuje o no los bordes de las estructuras vasculares), consistencia (de gran interés es la uniformidad o no de la masa tumoral y presencia de zonas de aire o bien calcificaciones anómalas), bordes (lisos, rectos, desflecados, abollonados) y desplazamientos o lesiones óseas (columna vertebral, costillas); c) *esofagograma:* estudia el desplazamiento del esófago y dificultades de paso del contraste; d) *broncografía:* eventualmente evidenciará desviaciones o compresión de tráquea y bronquios principales; e) *angiografía:* consigue la visualización contrastada de las estructuras vasculares del mediastino y, en algún caso, el estudio de la vascularización tumoral. Hoy en día se prefiere la angiorresonancia; f) *ecografía:* es útil para los procesos que producen compresión o invasión cardíaca, y en las masas de localización en mediastino superior; g) *TC:* es la exploración reina en los tumores de mediastino, ya que, en general, proporciona una información completa, justa y precisa, al mismo tiempo que detalla las características intrínsecas del tumor con los tipos de tejidos que lo componen, informa de la exacta localización de la masa anormal con el desplazamiento o invasión de órganos vecinos, fundamentalmente tráquea, esófago o grandes vasos, evidenciando la presencia de adenopatías y alteraciones en el esqueleto; h) *RM:* se considera de especial utilidad en los tumores neurogénicos con invasión del canal medular y para la mejor individualización de imágenes fundidas con la silueta cardíaca, por ejemplo, algunos casos de hipertrofia tímica; k) *toracoscopia:* su utilización es creciente, permitiendo la visualización directa y la biopsia. Sus indicaciones sobrepasan la patología mediastínica (Cuadro 16.21.1). *Otros métodos,* como la observación directa de las estructuras tumorales o de los órganos afectados (broncoscopia, esofagoscopia), tienen indicación en algunos casos seleccionados. Los estudios con isótopos radiactivos y ciertas pruebas de laboratorio (catecolaminas) pueden ayudar.

Según la localización de la masa mediastínica, deberá efectuarse un *diagnóstico diferencial* con diferentes procesos, como se resume en el Cuadro 16.21.2.

TUMORES DE MEDIASTINO ANTERIOR Y SUPERIOR

En estos compartimientos asientan tres tipos de tumores: los del timo, los teratomas y las neoplasias de los ganglios linfáticos. Los dos primeros son netamente retroesternales, mientras que los últimos aparecen situados en el límite entre mediastino anterior y medio.

Tumores del timo. Ocupan el tercio superior del mediastino anterior y presentan grandes variaciones en cuanto a su anatomía patológica. La simple hipertrofia tímica puede, en ocasiones por su intensidad o morfología, simular un verdadero tumor (véase más adelante).

Teratomas. Tumores formados por tejidos somáticos, reconocibles como correspondientes a etapas del desarrollo embrionario, fetal o adulto, pero extraños en donde asientan. En su formación intervienen las tres hojas embrionarias y, por tanto, puede hallarse en los mismos cualquier tipo de tejido. Representan un 20%, aproximadamente de todos los tumores mediastínicos (siguen en frecuencia a las neoplasias neurogénicas) y esta localización constituye el segundo lugar de asiento de los teratomas en el cuerpo humano, inmediatamente después de la región sacrocoxígea (véase el capítulo 19.6 de Tumores abdominales). Se sitúan, casi siempre, en el mediastino anterior y, en algunos casos, en el interior del pericardio. Se han descrito algunos en mediastino medio y posterior, pero como verdadera rareza. Son, en general, asimétricos, ocupando con mayor frecuencia el lado izquierdo del mediastino (Fig. 16.21.3). En los primeros años de la vida se comportan casi siempre como benignos en el momento de su aparición, al revés de lo que ocurre en el período adulto, pero en la localización mediastínica se han descrito un gran número de malignizaciones (20-25%) a expensas de cualquiera de los tejidos que constituyen el tumor. La histología, aparte de lo típico en los teratomas, muestra tejido tímico en la mitad de los casos. La clínica puede ser clara cuando el gran tamaño del tumor produce abombamiento torácico, o por la presentación de una disnea y taquipnea, con trastornos cardiocircula-

Cuadro 16.21.2. Diferenciación de los tumores de mediastino con imágenes no neoplásicas

Mediastino anterior	*Mediastino medio*	*Mediastino posterior*
Pleuresía mediastínica anterior	Neumonía redonda	Neumonía redonda
Tumores parietales	Dilatación de la vena pulmonar	Osteomielitis vertebral
Hernia diafragmática anterior	Adenopatía tuberculosa	Absceso póttico. Meningocele anterior
Eventración del diafragma anterior	Mediastinitis	Secuestro pulmonar
Pleuresía diafragmática	Quiste hidatídico	Tumor óseo de columna vertebral (Ewing)
Hipertrofia tímica	Aneurisma aórtico (raro en la infancia)	Ectopia renal

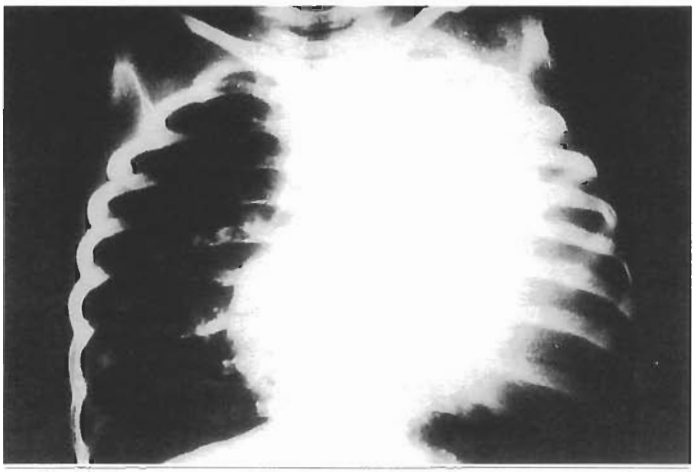


Figura 16.21.3. Teratoma mediastínico.

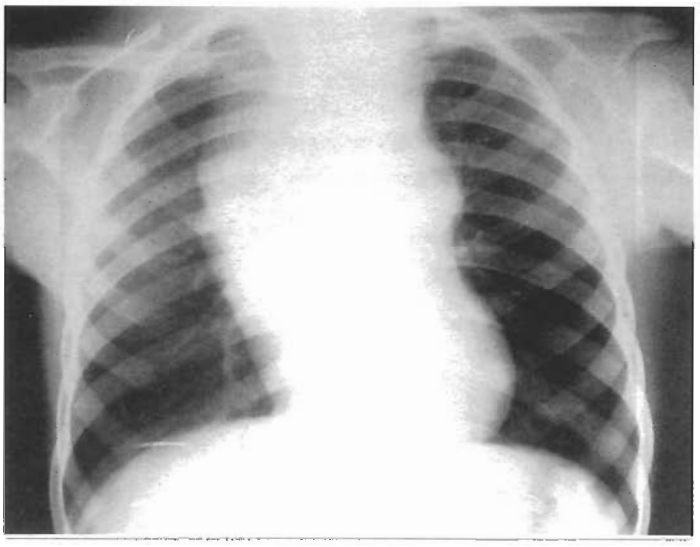


Figura 16.21.4. Linfoma mediastínico no Hodgkin.

torios, que dan lugar a una cianosis. Sin embargo, lo más frecuente es que constituyan un hallazgo radiológico casual. Los raros teratomas intrapericárdicos dan lugar, ya desde el momento del nacimiento, a un grave trastorno cardiocirculatorio. El *diagnóstico* se efectúa por radiología y, especialmente, la TC, que permite apreciar una masa de bordes definidos, situada en mediastino anterior, de densidad irregular, con frecuentes calcificaciones, que pueden adquirir formas organoides, lo que facilita el diagnóstico diferencial con las calcificaciones difusas, propias de los tumores tiroideos retroesternales, indicando la malignidad de los mismos. Desplaza las estructuras mediastínicas y hace protrusión en uno o ambos hemitórax. El *diagnóstico diferencial* debe efectuarse con la hipertrofia y tumores tímicos, las neoplasias vasculares, los quistes broncógenos y las cardiopatías. El pronóstico es bueno en todos los casos benignos, y en algunos malignos histológicamente la evolución posterior puede ser también favorable. Los de localización intrapericárdica tienen peor pronóstico por su mayor riesgo operatorio.

TUMORES DEL MEDIASTINO MEDIO

En el compartimento medio asientan del 15 al 18% de los tumores mediastínicos, siendo los principales: tumores de los ganglios linfáticos, quiste broncógeno, hemangioma, linfangioma y tumores cardíacos. Si se exceptúan los tumores adenopáticos, muchas neoplasias en esta localización no dan sintomatología, son latentes y constituyen un hallazgo radiológico. El resto se presenta con síntomas clínicos, generalmente respiratorios, pero poco característicos.

Tumores de los ganglios linfáticos. Casi nunca son una localización primaria, sino una más de las manifestaciones del proceso tumoral diseminado, por ejemplo, un linfoma, que aparece en esta región como secundario a la localización cervical, o bien una enfermedad de Hodgkin, cuya localización mediastínica va acompañada de adenopatías tumorales en otras regiones del cuerpo, por citar las dos afecciones neoplásicas que con más frecuencia afectan a los ganglios linfáticos mediastínicos (véase también capítulos de Diagnóstico diferencial de las adenopatías y afecciones neoplásicas). Los *linfomas no Hodgkin* en el examen radiológico ocupan el mediastino anterior y el medio, se extienden hacia ambos hemitórax, con bordes redondeados y lisos, correspondiendo a grandes adenopatías. Invaden con rapidez la vena cava superior, dando edema en esclavina e ingurgitación de las yugulares, con aparición de circulación colateral subcutánea (Fig. 16.21.4). La primera manifestación puede ser un derrame pleural, cuyas características radiológicas y biológicas, determinadas por la punción pleural, facilitan el correcto diagnóstico. El tratamiento básico dependerá del estadio, forma nodal o difusa y clasificación anatomopatológica. La cirugía se limita a la práctica de una biopsia de las adenopatías periféricas, o de la misma tumoración mediastínica, cuando por otros métodos no ha sido posible el diagnóstico. En la *enfermedad de Hodgkin* la forma primaria del mediastino es poco frecuente e incluso cuando ocurre pronto se afectan los ganglios de otras regiones. La manifestación radiológica de la enfermedad la constituyen unas masas redondeadas y bien limitadas a ambos lados del mediastino medio. El crecimiento, al igual que el curso de la enfermedad, es muy lento. Por tratarse de una enfermedad generalizada, la extirpación radical de los ganglios mediastínicos no tiene objeto. El tratamiento actual con radioterapia y quimioterapia consigue excelentes resultados. La cirugía en esta forma de la enfermedad queda relegada a sus valores diagnóstico y pronóstico. La laparotomía, junto con la biopsia ganglionar mesentérica, permite catalogar el estadio evolutivo de la enfermedad.

Quiste broncógeno. Es una anomalía congénita procedente del intestino anterior primitivo, localizada en pulmón o en mediastino medio, entre la tráquea y el esófago. Generalmente, es único, esférico u ovoide, provisto de una pared fina que contiene en ocasiones un material claro de naturaleza serosa o denso y oscuro, mucoide. Si existe comunicación con el árbol traqueobronquial, contendrá aire en mayor o menor cantidad. Microscópicamente se observan uno o más componentes de los que normalmente forman la tráquea o los bronquios, recubiertos por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado, aunque en algunas zonas los procesos de metaplasia pueden hacer desaparecer los cilios e incluso el epitelio. Las paredes del quiste son de tejido conectivo, que contiene, en general, pero no necesariamente, glándulas, cartílago hialino, músculo liso, fibras elásticas y troncos nerviosos. El crecimiento es muy lento después del nacimiento y se manifiestan de manera muy variable, según su localización pulmonar o mediastínica. Cuando hay compresión de la tráquea o bronquios, existe disnea, bronquitis crónica pertusoide o asmatiforme y hemoptisis, si se produce su ruptura. La comunicación con el árbol bronquial con mecanismo valvular puede ocasionar una distensión del quiste, atelectasia pulmonar y desplazamiento mediastínico, con la sintomatología correspondiente (disnea, cianosis). La *imagen radiológica* ofrece aspecto homogéneo, ovoide, localizada en mediastino medio o en pleno tejido pulmonar. La unión con la tráquea o bronquio principal puede apreciarse en la radioscopia por la movilidad del tumor, junto con la tráquea en la deglución. Si está en la vecindad del esófago, a veces lo desplaza y la deformidad se observará como un defecto extrínseco del mismo. La TC permitirá definir mejor la lesión. La broncografía puede ser útil para saber si el quiste se comunica o no con el árbol bronquial. La administración de contraste en la TC es necesaria para excluir anomalías vasculares. El *diagnóstico diferencial* comprende: absceso pulmonar, neumatocele, neumotórax a tensión, quiste hidatídico, tuberculosis y hernia diafragmática del estómago. El tratamiento es quirúrgico para evitar la compresión de órganos vecinos y prevenir una posible ruptura o infección.

Angioma. Se descubre como un tumor infiltrante y mal limitado, con el peligro de hemorragia. La clínica y radiología son similares a la del linfangioma. En cuanto al *tratamiento* no se debe correr el riesgo de lesionar estructuras importantes, como el nervio frénico o el vago. En oca-

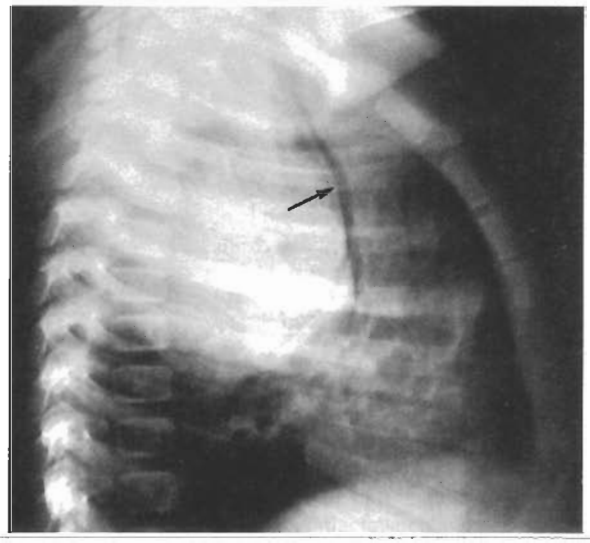


Figura 16.21.5. Neuroblastoma de mediastino. La flecha marca la imagen aérea traqueoesofágica desplazada.

siones la intervención será meramente exploratoria. La radioterapia a dosis débiles completará el tratamiento, pero es preferible la corticoterapia.

Linfangioma quístico. Fácil de diagnosticar cuando existe afectación extratorácica, en la región del cuello y hombro y suele extenderse a través de la abertura superior del tórax dentro del mediastino, reconociéndose entonces radiológicamente como una sombra redondeada prevertebral en mediastino superior. Es una malformación congénita de los vasos linfáticos, comparable al hemangioma, constituida por quistes delimitados por una delgada pared conjuntiva y un endotelio; son uni o multiloculares y contienen un líquido claro como el agua o ligeramente amarillento. Cuando alcanzan gran volumen pueden dar lugar a fenómenos de compresión, que se traducen clínicamente por disnea. Su tamaño puede variar con los cambios de presión intratorácica. El tratamiento es quirúrgico. La inyección de adhesivo de fibrina en el interior del quiste es una alternativa terapéutica personal.

Tumores cardíacos. Son posibles los quistes pericárdicos y otros citados en la Sección de Cardiología.

TUMORES DEL MEDIASTINO POSTERIOR

En esta región se sitúan las neoplasias de origen nervioso y los quistes enterógenos.

Tumores de origen nervioso. Son los más frecuentes de todos los tumores mediastínicos y presentan interés por sus características clínicas, anatomopatológicas y terapéuticas. Asientan en el canal costovertebral. Esta localización posterior lateravertebral se explica por su origen a expensas del sistema simpático embrionario. Del epitelio medular del neuroectodermo se formará el neuroblasto que, en un estadio posterior, dará lugar a la célula ganglionar simpática. Según el estado de maduración de estas células, existen tres distintos tipos de tumores: a) *neuroblastoma,* maligno al estar constituido por células muy indiferenciadas, derivadas del neuroblasto; b) *ganglioneuroma,* tumor benigno formado por células diferenciadas, derivadas de las células ganglionares, y c) *ganglioneuroblastoma,* tumor intermedio entre los anteriores.

Neuroblastoma. Es el más indiferenciado de los tumores derivados de la cresta neural. De elevada gravedad, se observa predominantemente en niños pequeños y lactantes. La invasión de estructuras adyacentes con destrucción de cuerpos vertebrales y forámenes intervertebrales es la regla (Figs. 16.21.5 y 16.21.6). Las calcificaciones intratumorales y zonas de hemorragia y necrosis en las diversas exploraciones radiológicas son muy significativas. La clínica puede manifestarse por un síndrome paraneoplásico, febril prolongado, por la aparición de un signo de Bernard-Horner o bien por un cuadro respiratorio: disnea, estridor, tos irritativa persistente, etc. Otra forma de presentación es la parálisis de extremidades inferiores por una extensión intrarraquídea en "reloj de arena". La evolución clínica es muy variable, en general grave, excepto en el lactante. La *biopsia* tiene valor diagnóstico y pronóstico. El *tratamiento* combina la cirugía con quimioterapia y radioterapia en los mayores de un año (véase cap. 19.8).

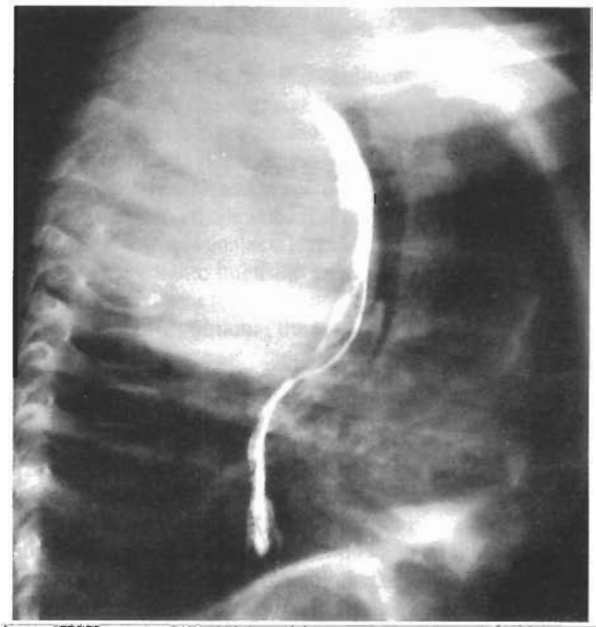


Figura 16.21.6. Esofagograma en el caso de la Figura 16.21.5.

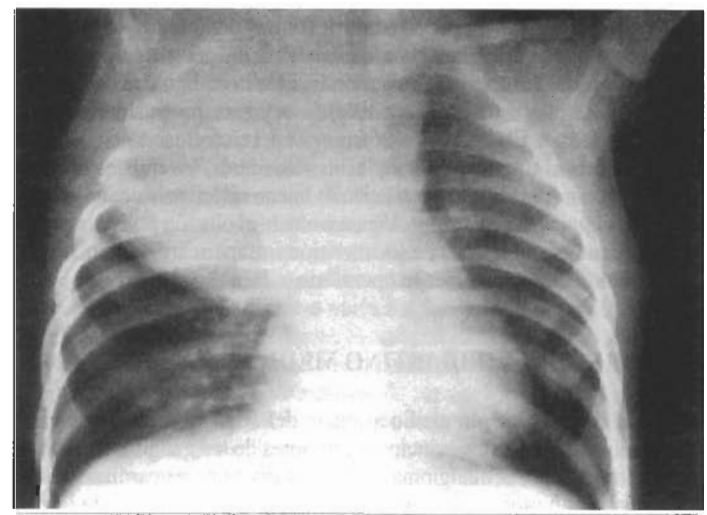


Figura 16.21.7. Ganglioneuroma de gran tamaño.

Ganglioneuroma. Predomina en el niño mayorcito y se acepta su evolución como maduración a partir del neuroblastoma. La sintomatología es la propia de una masa anómala que no invade, pero que presiona y comprime en su crecimiento, aunque en general éste es tan lento que no trastorna el funcionamiento de los órganos afectos. Puede producir tos persistente, por presión de la tráquea, además de disnea o estridor. El aspecto radiológico es el de una masa homogénea de pequeño o gran tamaño situada en mediastino posterior, perfectamente circunscrita y de bordes redondeados (Fig. 16.21.7). El diagnóstico exacto no puede efectuarse preoperatoriamente, aunque la localización del tumor, historia clínica y edad del enfermo inducen a una cierta seguridad en el mismo.

Ganglioneuroblastoma. Es un tumor intermedio entre los dos anteriores, de los cuales toma sus características según la mayor o menor preponderancia de células de cada uno de ellos, pero, en general, más benigno.

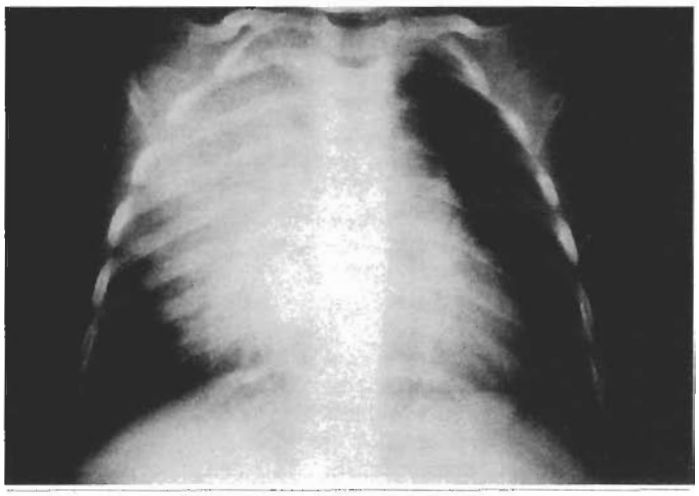


Figura 16.21.8. Imagen radiológica en el tumor de Askin.

Figura 16.21.9. TC en el caso de la Figura 16.21.8.

Tumor de Askin. Neoplasia de la región paravertebral, también llamada *tumor maligno de células redondas*, tiene unas características histológicas de difícil diagnóstico diferencial con el rabdomiosarcoma embrionario y el neuroblastoma (Figs. 16.21.8 y 16.21.9). La clínica es la propia de los tumores de este compartimiento, pero tiene una alta malignidad evolutiva. La anatomía patológica permite su identificación al estar constituido por células pequeñas redondas con núcleo también redondo o bien elíptico, con pequeño halo citoplasmático, entre un estroma fibrovascular y con capas compactas de células formando nidos y bandas serpiginosas, en general, negativas a la tinción PAS. Para su *tratamiento* se combinan cirugía, quimioterapia y radioterapia, que deben ser muy agresivas, dada la elevada mortalidad de este tipo de tumor.

Restos entéricos dorsales. Son formaciones derivadas del intestino primitivo, que pueden presentarse como masas retromediastínicas, con o sin comunicación con el tracto digestivo. Se distinguen dos tipos claramente diferenciados: en primer lugar, los *quistes enterógenos*, de pared fina y revestida con epitelio derivado del tubo digestivo o respiratorio, situados siempre junto al esófago, en raras ocasiones fijados o comunicados con el canal medular y en la mayoría asociados con anomalías vertebrales. El segundo tipo es la conocida *duplicación digestiva*, que remeda totalmente las paredes del tracto gastrointestinal y suele tener origen infradiafragmático. La radiología simple, el tránsito digestivo y, muy especialmente, la TC ayudan a precisar el diagnóstico. El *tratamiento* es siempre quirúrgico ante el eventual peligro de complicaciones.

AFECCIONES DEL TIMO

La misión del timo en la fisiología corporal no se ha conocido hasta época relativamente reciente, cuando en 1962 Miller confirmó su intervención en los mecanismos de defensa y, concretamente, en el procesamiento de los linfocitos encargados de la respuesta inmunitaria retardada. Hasta entonces diversas misiones se le habían atribuido (endocrina, crecimiento, hemopoyética), así como se le creyó responsable de muy variada patología (muerte súbita del lactante, estado timolinfático). Actualmente se admite como actividad cierta del timo el procesamiento de los linfocitos T o timodependientes. La patología del timo queda, pues, englobada en la patología de la inmunidad, destacando las inmunodeficiencias, en las que por lo común se suele encontrar disminuido de tamaño o aplásico, sobre todo cuando hay un claro déficit en la inmunidad celular, como ocurre en el síndrome de Di George. Como en cualquier órgano pueden asentar procesos proliferativos anormales, dando lugar a tumoraciones diversas, que comprometen el equilibrio mecánico del mediastino. En este capítulo corresponde, ante todo, la consideración del timo como órgano mediastínico.

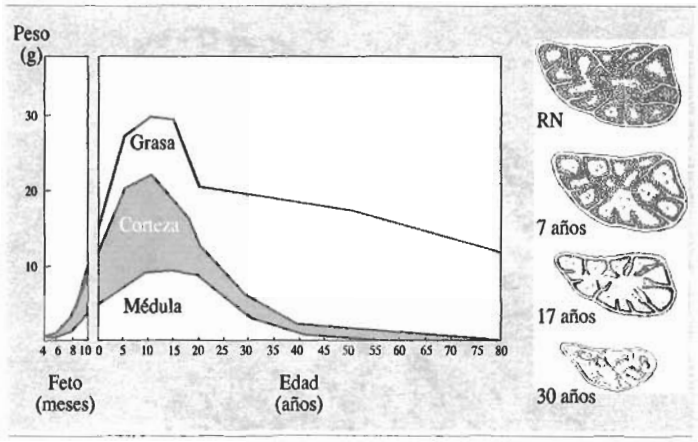


Figura 16.21.10. Cambios de peso y composición del timo con la edad (según Hammar).

Desarrollo y anatomía. El timo se desarrolla a partir de la quinta semana de vida fetal, originándose de la 3ª y, eventualmente, de la 4ª bolsa branquial origen, asimismo, del tiroides y de las paratiroides. Primitivamente está constituido por células epiteliales y, más tarde, es colonizado por células linfocitarias, llamadas timocitos. Es decir, es un órgano epitelial invadido por tejido mesenquimatoso linfoide, destacando la particularidad de no poseer tejido conectivo, por lo que ambos tipos de células, linfoides y epiteliales, están en íntimo contacto para facilitar la actividad fisiológica. La *actividad tímica* se inicia desde el momento en que se ha desarrollado en el embrión, enviando linfocitos a los órganos linfoides secundarios. Esto ocurre a partir del tercer mes, cuando ya es posible distinguir la zona epitelial y la mesenquimal, en la que se encuentran los *corpúsculos de Hassal*. Desde el punto de vista anatómico, el timo está situado en el mediastino superior, tras el esternón, al que sobrepasa por arriba, y por delante de los grandes vasos. Su forma está condicionada, en parte, por la situación que ocupa. Se distinguen dos lóbulos principales, encontrándose a veces lóbulos accesorios. Su tamaño es relativamente muy superior en el RN que en el niño mayor. En el primero pesa entre 10 y 15 gramos (13 g de peso medio), mientras que el peso máximo de unos 35 g se alcanza en la pubertad o adolescencia. A partir de esta edad sufre un proceso de regresión, siendo en el adulto un residuo que no permanece inactivo (Fig. 16.21.10). Se distinguen en su histología (Figs. 16.21.11 y 16.21.12) dos zonas bien diferenciadas: una periférica, más oscura, la capa cortical, y otra central, clara, la zona medular. En la cortical abundan las células linfocitarias (timocitos); en la medular predominan las células epiteliales y también los corpúsculos de Hassal, compuestos por células acidófilas concéntricas, células mioides que, al microscopio electrónico, son similares a las fibras musculares y, finalmente, otras células parecidas a las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. En definitiva, destaca la importancia de los timocitos, lo que hace disminuir el interés primeramente centrado en los corpúsculos de Hassal, a los que ahora se tienen como un posible residuo del primitivo esbozo epitelial, aunque en determinadas circunstancias por inmunofluorescencia se ha podido demostrar gran riqueza en anticuerpos.

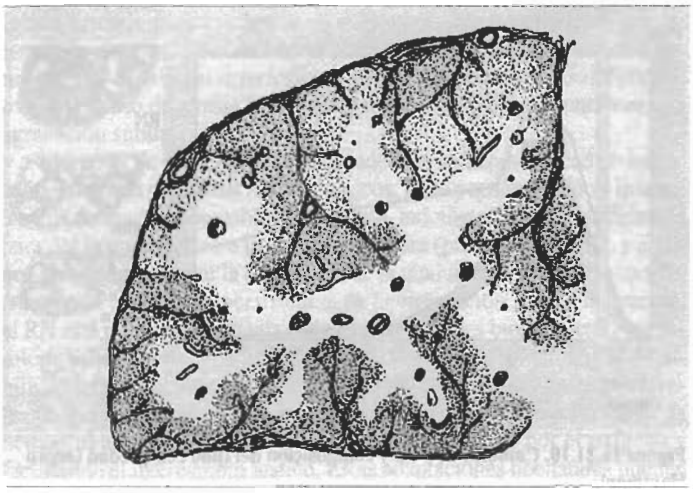


Figura 16.21.11. Imagen histológica del timo a escaso aumento, correspondiendo la parte central clara a la médula y la más densa al córtex, envuelto por una cápsula.

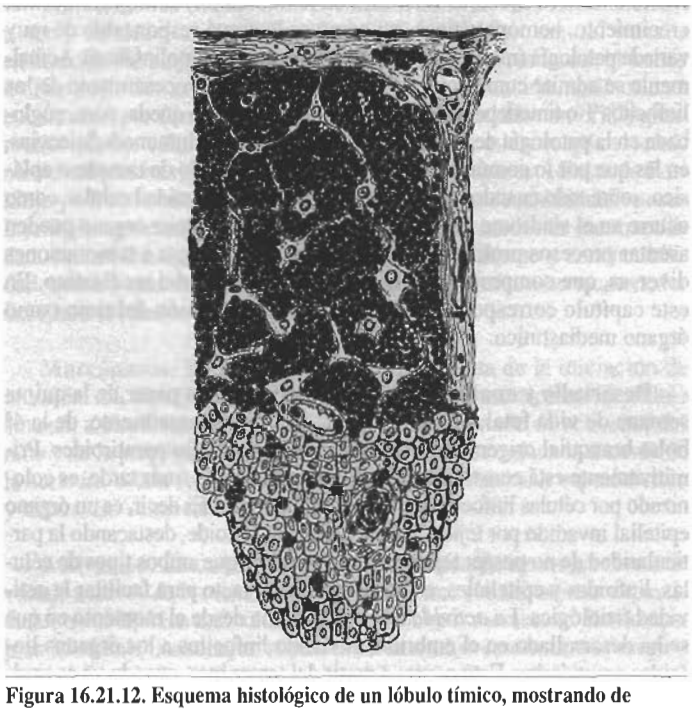


Figura 16.21.12. Esquema histológico de un lóbulo tímico, mostrando de arriba abajo: cápsula, córtex (con gran cantidad de linfocitos) y médula con células claras epiteliales y un corpúsculo tímico en el centro.

Fisiología. La verdadera función del timo como órgano director de la inmunidad es bien conocida (véase Sección 4 de Inmunidad). La médula ósea produce la célula hematopoyética primitiva (célula madre o *stem cell*), de la cual derivan, entre otras, los linfocitos. El timo, sin embargo, tiene el papel de órgano principal de la inmunidad, por cuanto en él o por su intervención maduran los llamados T-linfocitos (linfocitos timodependientes), responsables de la llamada inmunidad diferida o retardada, pero que al mismo tiempo participan en la inmunidad inmediata (inmunidad humoral), al influir sobre los B-linfocitos. La *patología del timo* en relación a su función inmunitaria está centrada, fundamentalmente, en los déficit congénitos, si bien no hay que olvidar los procesos adquiridos, en especial como consecuencia del empleo de fármacos inmunosupresores. La gran incidencia de alteraciones tímicas en las *enfermedades autoinmunes* llamó la atención. Las perturbaciones varían desde un aumento de tamaño y de centros germinales, hasta la hipoplasia. Así, un 10% aproximadamente de los pacientes con miastenia gravis tienen un timoma de celularidad linfoide o epitelioide; la mayoría de los restantes pacientes muestran hiperplasia tímica medular y, además, están aumentadas las células ("timo inmunológicamente activo"). Se encuentra agrandado también en la tiroiditis de Hashimoto, mientras que en el lupus eritematoso sistémico se describe como más pequeño de lo normal y en la enfermedad de Addison autoinmune no se han encontrado alteraciones.

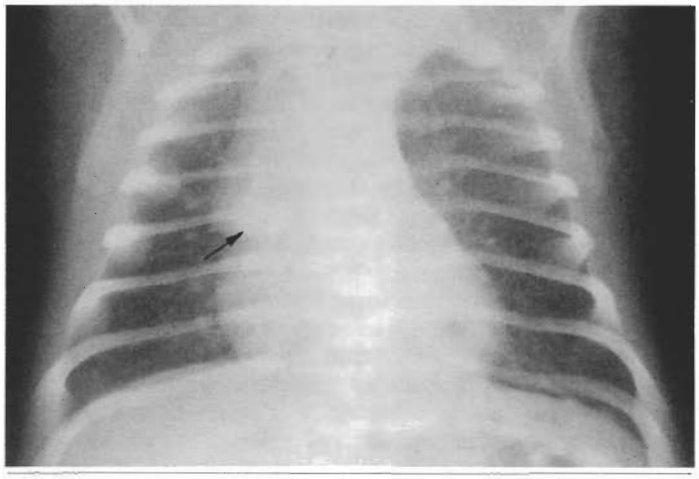


Figura 16.21.13. Signo de la escotadura en la hiperplasia tímica.

Hiperplasia simple de timo

La gran variabilidad fisiológica en el tamaño y forma del timo ha dificultado el establecimiento de unas normas precisas para fijar los límites de la normalidad y la existencia real de un timo agrandado. Se admite básicamente el criterio de visibilidad radiológica. Habitualmente las hiperplasias tímicas, por grandes que sean, cursan asintomáticamente, siendo un hallazgo radiológico. La hiperplasia tímica cursa, por tanto, sin expresión clínica, o bien con signos poco llamativos o dudosos. El clínico debe tener sumo cuidado en no atribuir a la presencia del timo lo que en realidad corresponde a otra patología básica, como bronquitis, asma o neumonía.

Exploración clínica del timo. Por percusión se percibe a veces una matidez paraesternal y supracardíaca. La gran variabilidad de la forma del timo y la posibilidad de hiperplasias, tanto globales, como lobares o parciales de la glándula, confieren ciertas dificultades al obligado *diagnóstico radiológico*. La imagen más típica, casi patognomónica, es la que presenta la forma de vela de barco, al lado derecho del esternón con una escotadura inferior, que le distingue de la sombra cardiovascular. Otras morfologías unilaterales, sobre todo derechas, se pueden apreciar, aunque menos características: sombra redondeada de extensión variable y de situación más o menos alta, paraesternal, imagen bilateral, más o menos simétrica, adosada a la silueta cardíaca, o bien en la parte superior del pedículo vascular, con contorno trapezoidal, con base mayor superior o más inferior, como doble vela de barco (Figuras 16.21.13 y 16.21.14). El contorno puede aparecer ondulado (*signo de la ola o de la onda*), por la impresión costal del timo agrandado, de poca consistencia, lo que justifica también la comentada escasa o nula sintomatología clínica de tipo mediastínico. Por esto mismo, casi siempre será llamativa la *disminución de tamaño* de la imagen tímica durante la inspiración y su aumento en la espiración. En proyección lateral es característica la desaparición del espacio claro retroesternal. Si la radiografía simple no proporciona el diagnóstico definitivo, es posible recurrir a otros procedimientos radiológicos. El neumomediastino ha sido sustituido por la TC y la RM, que proporcionan imágenes muy características. Otros recursos diagnósticos, que ocasionalmente se emplean, son la mediastinoscopia y la biopsia glandular.

Diagnóstico diferencial. Por las citadas características de la imagen radiológica, las posibilidades de confusión con otras imágenes similares son muy frecuentes: cardiomegalias, trastornos del retorno venoso, anomalías del arco aórtico, adenopatías, tumores mediastínicos, linfangiomas, tiroides ectópico, etc. Casi siempre el problema será fácilmente resuelto, teniendo en cuenta los datos radiológicos y clínicos. Hecho el diagnóstico de timo grande, se plantea el problema de dilucidar su sig-

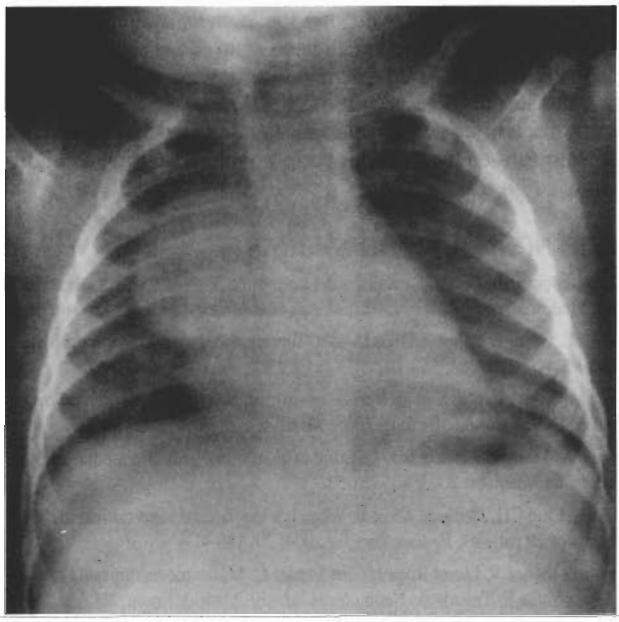


Figura 16.21.14. Hipertrofia tímica con imagen redondeada.

nificación etiológica: si está en los limites de la normalidad o corresponde a una hiperplasia simple sin significación patológica o causa de síntomas dudosos o leves; o bien si se trata de un proceso inmunitario con manifestación tímica, una inflamación subaguda o crónica, una hiperplasia secundaria (en algunas infecciones, incluida la primoinfección tuberculosa), una *hipertrofia tímica* tardía (ocurre a veces sin causa aparente en la segunda o tercera infancia) o, finalmente, si es un tumor (timoma) primitivo o acompañante de algún otro proceso neoplásico generalizado. Para llegar a un diagnóstico de esta índole es preciso recurrir a los exámenes citados, además de la exploración general, estudios inmunológicos, bioquímicos, etc., sin los cuales es difícil, en ocasiones, el diagnóstico correcto. Ante un timo hiperplásico, donde la biopsia muestre aumento de centros germinales, ha de considerarse un proceso autoinmune, casi con seguridad.

Tratamiento. En la hiperplasia simple asintomática o con escasas manifestaciones que no perturban al niño, no es preciso hacer ningún tratamiento; solamente en grandes hiperplasias con síntomas acompañantes cabe hacer un ensayo terapéutico con *prednisona* a dosis de 1-2 mg/kg/día durante 7 días. La acción es muy rápida pero, al suprimir el corticoide aparece una recidiva. La radioterapia está contraindicada (mayor incidencia ulterior de leucemia y cáncer de tiroides), mientras, la cirugía se reserva para casos de duda extrema permitiendo que desde la simple mediastinoscopia y biopsia, hasta la exéresis total o parcial.

Tumores tímicos

Representan un 4% de las neoplasias mediastínicas. Si bien son posibles en todas las edades, son menos frecuentes en el niño que en el adulto. Estas neoformaciones derivan de las distintas estructuras que se encuentran en la glándula constituyendo los tumores primarios, o bien se deben a la invasión metastásica o de vecindad de tumores sistémicos o primitivos de otros órganos. En el Cuadro 16.21.3 se ofrece su clasificación. Los tumores disembrioplásicos incluyen los teratomas o quistes tímicos debidos a inclusión de restos branquiales. Se trata de afecciones poco frecuentes. Su localización es baja en algunas ocasiones. Igualmente raras son las neoplasias procedentes de las estructuras conjuntivas de la glándula: lipomas, fibromas, linfangiomas, hemangiomas, etc. Los timomas verdaderos, es decir, los originados en el tejido tímico propiamente dicho, son los más frecuentes y en la infancia destacan los malignos. El timoma benigno es un tumor encapsulado, lobulado, de color rosáceo o blanco grisáceo, de consistencia dura. En su histología indistintamente predominan las células epiteliales o las linfoides, constituyendo dos formas anatomopatológicas distintas, con significado clínico similar. No produce metástasis. Los timomas malignos clínicamente son difíciles de distinguir de los benignos mientras no comience la invasión de los órganos vecinos; cuando esta invasión tiene lugar, la TC es el procedimiento diagnóstico que proporciona mejores resultados. Por su parte, la mediastinografía gaseosa es un buen procedimiento para el diagnóstico, al poder visualizar los contornos del timo engrosado, ya que el aire no penetra en el tumor tímico. En los timomas malignos se produce una gran invasión de células cancerosas con destrucción del tejido tímico del que desaparecen todos los elementos epiteliales y los corpúsculos de Hassal.

Cuadro 16.21.3. Tumores del timo en la infancia

Tumores quísticos (disembrioplásticos)
Timomas benignos
• Linfocitario
• Reticuloepitelial
• Mixto
Timomas malignos
• Timosarcoma
• Timocarcinoma
Tumores conjuntivos
• Lipomas, fibromas
• Linfangiomas, hemangiomas
Tumores secundarios
• Sistémicos (leucemias, linfomas, etc.)
• Parasitarios (quiste hidatídico)
• Metástasis de vecindad

Los *tumores malignos del timo* se clasifican también en primarios (timomas) y otros que representan metástasis de muy diversos procesos neoplásicos en la glándula, como linfomas y leucosis. Los verdaderos timomas son de difícil clasificación anatomopatológica. Están formados, básicamente, por elementos linfoides y epiteliales. Según su distribución y predominio, se ha propuesto clasificarlos en: a) timomas de predominio linfoide; b) timomas de predominio epitelial; c) timomas con predominio de células fusiformes; d) timomas con predominio "en roseta". Otra clasificación los divide en timocarcinomas y timosarcomas. El timoma se manifiesta por un síndrome de compresión mediastínica en el que los síntomas descritos como probables en la hiperplasia simple de la glándula, se presentan con profusión y en su máximo grado. En realidad son los ya conocidos a propósito de la clínica de los tumores mediastínicos. Las alteraciones de la inmunidad propias del llamado síndrome de Good ("inmunodeficiencia con timoma") son excepcionales en la infancia. Radiológicamente la sombra es de tamaño mayor y de contorno más irregular que la hiperplasia; además, su forma y tamaño hay que valorarlos en relación con la edad del niño, teniendo en cuenta que la hiperplasia simple es fisiológica en el lactante pero, al encontrar una sombra tímica en un niño mayor se ha de pensar, ante todo, en una tumoración. La evolución es silenciosa, hasta que tiene lugar un accidente agudo, como un derrame pleural, donde se observan células atípicas, que orientan el diagnóstico. Otras veces la ocupación mediastínica condiciona disnea, disfagia, compresión venosa, etc. Finalmente, en algunos casos se encuentran asociados signos de "miastenia gravis". Los timomas malignos metastatizan por contigüidad y casi nunca por vía hemática o linfática. El pronóstico, aunque grave en todos los casos, varía mucho en cuanto a tiempo de supervivencia. Si la primera manifestación es un derrame pleural, se considerará de mal pronóstico. El *tratamiento* debe ir orientado hacia la extirpación quirúrgica en los casos en que ésta sea posible, unida a la radioterapia. Si existe invasión de los órganos vecinos no debe practicarse más que una biopsia, siendo entonces la corticoterapia, quimioterapia y la radioterapia la base del tratamiento (véase el capítulo de Oncología pediátrica). Si bien no se conoce con exactitud la relación que el timo guarda con las *leucemias* y con los *linfomas malignos*, es un hecho bien establecido que existen interrelaciones, al encontrarse afectado el timo frecuentemente en ambas enfermedades. Con mayor frecuencia que en otros tipos de leucosis, en la leucemia linfoblástica aguda se encuentra una afectación del timo que podría ser primitiva. El timo toma un aspecto sarcomatoso y a veces esta tumoración causa molestias funcionales, en ocasiones muy manifiestas. A partir de esta localización se producirían los síntomas de una leucemia secunda-

ria. Muy rara vez se da una leucemia aguda al mismo tiempo que un tumor tímico primitivo, cuya diferenciación con el caso anterior se ha de hacer por el estudio histológico del tumor. La presencia de masa tímica en la LLA confiere a la afección carácter de riesgo elevado, con todas sus consecuencias pronósticas y terapéuticas. Un estudio sistemático del timo en las autopsias de los casos de Hodgkin demuestra, en un porcentaje muy elevado de casos, su afectación.

MEDIASTINITIS

La infección del mediastino o *mediastinitis* de origen no traumático es excepcional, comprobándose prácticamente siempre en pediatría como consecuencia de la perforación esofágica (véase cap. 15.11) por cuerpos extraños, ingestión cáustica, accidentes de endoscopia o quirúrgica. La sintomatología puede quedar enmascarada por la enfermedad principal, siendo los signos más llamativos disfagia, dolorimiento retroesternal, dificultad respiratoria y tos, aparte de los relacionados con la infección, como fiebre, mal estado general, aspecto tóxico, etc. En ocasiones se suman los descritos en este capítulo por obstrucción venosa. La radiografía de tórax mostrará una sombra densa que dilata la imagen del mediastino superior y que en proyección lateral suele desplazar tráquea y esófago. El hemograma será propio de una infección. El tratamiento incluirá la corrección de la causa y la práctica de drenaje, sobre todo si la compresión es intensa o si hay evidencia de absceso mediastínico, pero en todo caso es imprescindible una terapéutica antibiótica enérgica por vía parenteral, bajo control bacteriológico, que puede vencer la enfermedad y evitar su propagación a la gran cavidad pleural. Ha sido descrita una *mediastinitis crónica fibrosante*, de forma primaria o bien secundaria a infecciones crónicas como la histoplasmosis.

Otras afecciones del mediastino son: el *neumomediastino* (equivalente a enfisema mediastínico) estudiado junto con el neumotórax (véase cap. 16.20). La *parálisis diafragmática* es descrita con especial interés en los traumatismos del RN (véase cap. 2.12), las *hernias* en el capítulo de malformaciones y de forma aislada (véase cap. 15.4) y la afectación de otros órganos en los capítulos correspondientes, según se advirtió al principio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Claret I, Morales L, Tardio E. Patología del mediastino. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1302 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Crehuá E, Costa E, López Andreu JA et al. Tumoraciones mediastínicas primarias. *Acta Pediatr Españ* 2005; 63: 363-70.
- Duan M, Wang, L, Cao Y et al. Results of surgical treatment of congenital cystic lung disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 61-4.
- Franco A, Mody NS, Meza MP. Imaging evaluation of pediatric mediastinal masses. *Radiol Clin North Am* 2005; 43: 325-53.
- Lam JC, Chui CH, Jacobsen AS et al. When is a mediastinal mass critical in a child? An analysis of 29 patients. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 180-4.
- Martínez Ibáñez V, Lloret Roca J, Giné Prades C. Masas mediastínicas. En: Cobos N, G. Pérez Yarza E. Tratado de Neumología Infantil. Madrid: Ergon, 2003. p. 801.
- Picone O, Benachi A, Mandelbrot L et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet* Gynecol 2004; 191: 2047-50.
- Sailhamer E, Jackson CC, Vogel AM et al. Minimally invasive surgery for pediatric solid neoplasm. *Am Surg* 2003; 69: 566-8.
- Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations-antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 45-52.
- Takeda S, Miyoshi S, Minami M et al. Clinical spectrum of mediastinal cysts. *Chest* 2003; 124: 125-32.

SECCIÓN 17. APARATO CARDIOCIRCULATORIO

17.1 Desarrollo anatomo-funcional del aparato circulatorio

J. Ardura

La cardiología pediátrica ha evolucionado considerablemente en los últimos años sobre la base de nuevos conocimientos embriológicos, fisiológicos, patológicos y terapéuticos. Este progreso no ha sido ajeno al desarrollo de nuevas tecnologías ni al trabajo en equipo, efectuado, tanto por cardiólogos, como por pediatras, cirujanos e intensivistas. Gracias a todo ello, hoy es posible comprender mejor la problemática global de las cardiopatías congénitas (CC), con el valioso soporte de los conocimientos anatómicos y fisiológicos.

CONOCIMIENTOS ANATÓMICOS

El análisis de especímenes malformados y el desarrollo de la experimentación embriológica han abierto las puertas al entendimiento de la anatomía normal y patológica del corazón.

Recuerdo embriológico. Para destacar la importancia de la embriología es útil el símil de una fábrica de piezas mecánicas a través del proceso de una cadena industrial. Cuando aparece una pieza defectuosa, mal fabricada, la mejor forma de entender en qué consiste su defecto y la manera de remediar la repetición de la anomalía, es ver todo el proceso de formación de la misma a lo largo de la cadena. Así se entenderá cómo ha ocurrido el hecho, en qué momento y cuáles son los factores implicados. Para entender las CC, que son corazones malformados, será oportuno revisar su embriología normal. En el día 20 del desarrollo aparecen las células cardiogénicas, que rápidamente confluyen para formar dos tubos sólidos (los primordios), los cuales se recanalizan, se fusionan y, tres días después, inician el latido y la circulación en su interior. En ese momento el corazón tiene forma de tubo recto, con una serie de constricciones, que dan lugar a otros tantos compartimientos: aurículas primitivas, ventrículo primitivo, bulbus cordis, tronco arterial y cono, conectado éste a los arcos arteriales. A partir de entonces se producen una serie de hechos, que concurren de forma simultánea en el tiempo, aunque se relatan de forma consecutiva: 1) crecimiento más rápido del corazón que del pericardio, dando lugar a la formación de pliegues cardíacos, que van orientando la posición de las futuras cavidades, para tomar la dirección definitiva en cuanto a la posición del ápex izquierdo (habitual) o derecho (dextrocardia); 2) traslaciones de distintas partes del complejo en formación, unas de derecha a izquierda (tronco y cono), otras de izquierda a derecha (canal aurículo-ventricular con las aurículas primitivas), completando progresivamente el acoplamiento morfológico; 3) tabicaciones de las cámaras primitivas, con los tabiques o septos interauricular, interventricular y del tronco arterial, para dar lugar a las aurículas y ventrículos definitivos, así como a las arterias pulmonar y aorta en su origen y parte ascendente; 4) rotaciones de algunos segmentos en torno a otros, configurando la anatomía relativa; así resulta la posición definitiva de las arterias aorta y pulmonar en forma enrollada entre sí y conectada cada una a su ventrículo correspondiente.

En síntesis, se trata de un proceso complejo, donde juegan su papel la genética, las inducciones, los movimientos celulares, atrofias, hiperplasias, etc., lo que permite entender la posibilidad de fácil alteración ante influjos perturbadores en este período de formación, que concluye en torno al día 37 del desarrollo. Las alteraciones de esos pasos normales producirán las anomalías que constituyen las CC.

Anatomía normal

Interesa aquí sólo hacer un enfoque anatómico con aplicación diagnóstica. Las cavidades cardíacas, arterias y venas, tienen características morfológicas conocidas. La aurícula derecha es triangular y la izquierda, afilada. El ventrículo derecho es anfractuoso y trabeculado; el izquierdo es elipsoide y liso. La aorta nace más baja y en continuidad fibrosa con la mitral, mientras que la pulmonar nace más alta y sin continuidad fibrosa. Estas peculiaridades son evidenciables en vida a través de exploraciones como la ecografía bidimensional y la angiocardiografía.

El *método segmentario* (Van Praagh y Kirklin) realiza el análisis del corazón dividido en 5 segmentos, estudiando cada uno de éstos por separado y sus relaciones entre sí: aurículas, canal aurículo-ventricular (A-V), ventrículos, infundíbulos y grandes arterias. Las aurículas, ventrículos y arterias son los segmentos principales, mientras los otros dos son segmentos de conexión, que permiten conectar los primeros entre sí. El proceso del análisis segmentario considerará 4 criterios diferentes acerca de los segmentos cardíacos: a) el *situs* o posición víscero-atrial; b) los alineamientos; c) las conexiones, y d) las relaciones espaciales entre los segmentos.

El *situs* o *patrón de organización anatómica* puede ser de tres clases: *solitus* o normal; *inversus* o imagen en espejo de lo normal; y ambiguo, cuando no es posible precisar si es *solitus* o *inversus*. El *situs* puede aplicarse a cada uno de los segmentos. En la práctica clínica la identificación del *situs* auricular (víscero-atrial) se basa en la relativa constancia de la relación entre la aurícula de morfología derecha, el hígado y el pulmón derecho, identificado éste por la verticalidad de su bronquio principal frente a la horizontalidad del izquierdo; todo ello puede ser valorado con una simple radiografía de tórax. Cuando el ventrículo de morfología derecha está en su localización derecha habitual, se le asigna el concepto de asa bulbo-ventricular D (dextro) frente a la situación contraria, o en espejo, denominada L (levo). Cuando la aorta se sitúa a la derecha de la pulmonar en un corazón normal, se señala por una S pero, si se trata de una transposición o malposición, se señala por una D. La aorta colocada a la izquierda de la pulmonar en un corazón inverso queda indicada por I; si es una levotransposición, por una L. Las relaciones entre aurículas y ventrículos y de éstos con las grandes arterias deben expresarse en términos de alineamientos y no de conexiones, ya que están interpuestos los segmentos de conexión (canal A-V e infundíbulo). La alineación de aurículas con ventrículos y de éstos con las grandes arterias puede ser concordante (los *situs* respectivos coinciden) o discordante (no coinciden). Existirán casos en los que la relación entre *situs*, conexión y alineamiento, puede no ser estrecha, normal o concordante, derivando de ello diversas situaciones patológicas a veces complejas. Su catalogación resulta comprensible con esta sistemática de aproximación segmentaria. Así, la transposición de grandes arterias (TGA) se definiría como: *solitus*, concordante, discordante; es decir, posición normal de la aurícula derecha, concordancia en el alineamiento aurículo-ventricular y discordancia en el alineamiento ventrículo-arterial.

Con independencia del *situs*, conexión y alineamiento, se debe tener en cuenta la relación espacial entre los segmentos cardíacos, en términos de derecha, izquierda, arriba y abajo. El desarrollo de estos conocimientos con nuevas ideas aportó otros conceptos, como los denominados tipos y modos de conexión entre los segmentos, resultando para la conexión A-V los siguientes *tipos*: concordante, discordante, ambiguo, doble entrada y ausencia de conexión. Y, para la conexión ventrículo-arterial: concordante, discordante, doble salida y salida única. En cuanto a los *modos*,

para la conexión A-V existirían cuatro: perforado, imperforado, cabalgante y común. Para la conexión ventrículo-arterial, tres modos: perforado, imperforado y cabalgante. Tras esta definición de la anomalía, se añadirían las alteraciones asociadas que hubiere, como comunicación interventricular, estenosis pulmonar, etc. En un nuevo avance estructural, los ventrículos se consideran compuestos de tres porciones: cámara de entrada, porción trabeculada y cámara de salida. La *cámara de entrada* va desde el anillo valvular a la inserción de los músculos papilares, e incluye al aparato valvular. La *porción trabeculada* es la zona apical, entre la cámara de entrada y de salida. En el ventrículo derecho es trabeculada y en el izquierdo, lisa. La *cámara de salida* va desde la porción trabeculada hasta las grandes arterias y contiene las válvulas semilunares. Para que una cavidad sea reconocida como ventrículo, debe poseer, como mínimo, la cámara de entrada y la porción trabeculada. De no ser así, se denomina cámara rudimentaria, que puede ser de dos tipos: 1) sólo consta de porción trabeculada (bolsa trabeculada); 2) tiene porción trabeculada y cámara de salida (cámara de salida). Para Van Praagh, las cavidades cardíacas se definen y diagnostican de acuerdo a las características morfológicas y no por las válvulas, arterias, posición o tipo de sangre que contienen, ya que todos estos factores pueden ser muy variables en las CC. El debate sobre el infundíbulo o cono ha perdido importancia en la actualidad. Infundíbulo es la estructura que soporta la salida de las grandes arterias, sea muscular (subpulmonar) o fibroso (subaórtico), si bien esta estructura puede variar y ser diversa en diferentes CC.

Las ventajas derivadas de las precedentes consideraciones anatómicas se concretan en los siguientes hechos: a) pueden ser descritas todas las CC, incluidas las más complejas. Un corazón normal sería: *solitus*, concordante; b) es posible evitar los nombres propios a la hora de definir las diversas formas de CC; c) se consiguen diagnósticos simples, completos y con derivaciones fisiopatológicas de la malformación, por compleja que fuere; d) permite llegar a una clasificación de las CC, incluyendo las aún no descritas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y ETIOPATOGENIA

Las anomalías estructurales de las CC tienen por base la secuencia embriológica y los aspectos anatómicos previamente comentados. Sobre ellos se imbrican diversas circunstancias etiopatogénicas. El estado de los conocimientos ha establecido que las malformaciones cardíacas tienen un origen multifactorial, implicando a la herencia, por un lado, y al ambiente (teratógenos), por otro.

Factor hereditario. Es de tipo poligénico, es decir, el control normal y la malformación dependen de la implicación de numerosos genes. Véase el caso de las cromosomopatías con malformación; o el hecho de que los gemelos univitelinos no tienen cardiopatía en la pareja en el 100% de los casos, sino en el 25%, lo que implica a la herencia, pero no con carácter monogénico. Por otra parte, el carácter hereditario participa estableciendo una resistencia a la acción del agente externo, es decir, como un "umbral" para la sensibilidad a la agresión y, por tanto, para la malformación. Esto es lo que se transmite con carácter genético en las familias de unos miembros a otros: la predisposición o la resistencia.

Factor ambiental. Representado por los teratógenos (véanse también los capítulos 3.4 y 3.5), debe ser contemplado en una serie de hechos o circunstancias que le afectan. *Dosis:* es precisa una dosis de teratógeno suficiente para producir la malformación, lo que constituye el umbral teratogénico, relacionándose con el umbral genético, superándolo. *Duración:* la exposición al teratógeno debe ser equilibrada y probablemente corta ya que, de ser muy larga, o bien el embrión se adapta y la supera o bien fracasa y muere. *Período vulnerable:* obligadamente, el teratógeno ha de actuar durante la fase de formación del órgano, lo que constituye el período vulnerable ya que, una vez completada su formación, no resultarían lesiones de su estructura. Ese período dura aproximadamente las seis primeras semanas de gestación, justamente el tiempo durante el cual la mujer puede ignorar que está encinta.

Dado que en la mayoría de los casos se trata de la interacción de factores ambientales sobre un terreno genéticamente predispuesto, es lógico pensar, ante todo, en *embriopatías* ya que, de la quinta a la sexta semanas de la vida intrauterina, se producen los cambios principales en el tubo cardíaco primitivo, siendo muy sensible a diferentes noxas patógenas. Las principales son las infecciones por virus, en especial la rubéola y *Coxsackie*-virus, radiaciones Roentgen, anoxia prenatal y tóxicos, como la talidomida, litio, alcohol y progesterona, o bien metabolopatías (diabetes materna, déficit de vitaminas A y B_2). Algunos trastornos corresponden más a *fetopatías*, como sería el caso de posibles miocardiopatías congénitas por lúes, enterovirosis y toxoplasmosis, valvulopatías por fiebre reumática materna y fibroelastosis endocárdica por el mixovirus de la parotiditis epidémica. Incluso algunos factores perinatales, como la anoxia, han sido señalados a propósito de la persistencia del ductus y del foramen oval, así como del cierre prenatal del conducto arterioso. Un 5% de cardiopatías congénitas aparecen asociadas a cromosomopatías (síndromes de Down, Turner, Patau, Edwards, Lejeune), predominando los defectos septales aurículo-ventriculares, excepto en el síndrome XO, donde es propia la coartación de aorta. Otras veces se trata de embriopatías (rubeólica, etc.). Un 3% de CC se relacionan con un gen patológico único de tipo autosómico (recesivo o dominante) o ligado al sexo. Ejemplos conocidos son los síndromes de Ellis-Van-Creveld, Holt-Oram, Apert y Noonan (véase cap. 3.10), aparte de la distrofia muscular tipo Duchenne, donde puede comprobarse fibrosis y degeneración del miocardio.

Esta orientación etiopatogénica tiene valor diagnóstico, ya que obliga a pensar en cardiopatía congénita ante una serie de síndromes bien definidos y a buscar *malformaciones extracardíacas*, casi en un 7% de CC, ascendiendo al 15% en la tetralogía de Fallot. Las anomalías asociadas pueden ser: digestivo-abdominales (atresia de esófago, síndrome de Ivemark, síndrome de Alagille), respiratorias (Kartagener, CHARGE, Bogedain, Morelli), renales (Meckel-Gruber, Potter, Ulrich, poliquistosis renal), óseas (Holt-Oram, Ellis-Van Creveld, Rubinstein-Taybi, Apert, Marfan, Fanconi), neuromusculares (neurofibromatosis, ataxia de Friedreich), auditivas (Jerwell-Lange), cutáneas (lentiginosis múltiple, Ehlers-Danlos), oculares (Lawrence-Moon, Weil-Marchesani) o faciales (Pierre-Robin, Goldenhar, Smith-Lemli-Opitz, C. de Lange, Noonan). Asimismo, ayudará en el asesoramiento genético, acerca de la posibilidad no excepcional de repetición de la malformación cardíaca en otros hermanos.

Sobre la *posibilidad de que una CC aparezca en otros miembros de la familia*, pregunta habitual al emitir el diagnóstico, la información disponible actualmente es la siguiente: a) riesgo de recurrencia en un miembro pariente en primer grado: oscila entre 2,5 y 10%, con promedio de 3-4%, es decir, de cada 100 hijos posibles, una familia puede tener entre 3 y 4 hijos afectos de cardiopatía, cuando un progenitor o un hermano ya es cardiópata; b) cuando hay dos miembros afectos: el riesgo base del 4% se multiplica por 3; por tanto, será del 12% para los nuevos hijos; c) si son tres los afectos: el riesgo ya es superior o cercano al 50%. Es una familia de alto riesgo y debe desaconsejarse nueva descendencia, a diferencia de los casos previos con un riesgo aceptable; d) determinados casos con herencia monogénica o síndromes bien conocidos plantean enfoques diferentes, como, por ejemplo, el síndrome de Down (50% con CC) o la miocardiopatía subaórtica dinámica, con herencia autosómica dominante, así como los fenotipos dismórficos asociados a microdeleciones y mutaciones detectables mediante técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia, o genética molecular, que pueden asociarse con diferentes tipos de CC; como es el caso de la microdeleción 22q11.2 (véase cap. 3.6).

El progreso en los conocimientos genéticos ha aportado novedades al acervo etiopatogénico de las CC. La anomalía conocida como aorta bicúspide, en la que esta válvula sólo tiene dos senos de Valsalva en lugar de 3, produce un clic eyectivo en la auscultación, que obliga al diagnóstico diferencial con estenosis pulmonar y aórtica y coartación. No tiene repercusión hemodinámica en el niño, pero expone al riesgo de endocarditis bacteriana y es causa de calcificación precoz, con posible desarrollo de incompetencia valvular o estenosis evolutiva a partir de la 4ª-5ª década de la vida. No se había considerado hereditaria; pero se ha demostrado una alta prevalencia de agrupamientos familiares, compatibles con herencia AD con penetrancia reducida. Base genética mendeliana que es factible en otros tipos de malformaciones.

Son conocidas las asociaciones de malformaciones cardíacas y extracardíacas (45%), así como de dismorfias y cardiopatía (25%), incluso sin que se hubiera demostrado base genética concreta. Los progresos (hibri-

dación con fluorescencia, sondas génicas), han demostrado que defectos en el desarrollo de la línea media se asocian con alteraciones cardiológicas del cono y tronco arteriales, y muestran alteraciones genéticas con microdeleciones, como la ya mencionada 22q11.2. Estas sondas específicas de síndromes con fenotipos variables, como el Di George y velocardio-facial, han mostrado la misma alteración en un número significativo de diversos tipos de cardiopatías con cariotipos normales. Igualmente, el rasgo clínico de cardiopatía congénita del síndrome de Down (véase cap. 3.7), se ha correlacionado con la región cromosómica DSR, que corresponde al segmento específico del cromosoma 21 de la banda 21q22.2-q22.3. El fallo de la fusión de los cojinetes endocárdicos durante el desarrollo embrionario del corazón que causa la malformación conocida como canal atrio-ventricular común, podría estar relacionado con un aumento de la adhesividad de los fibroblastos por alteración del colágeno VI, dependiente de genes situados en esa región del cromosoma 21. La región crítica para la cardiopatía, podría estar relacionada con las subbandas 21q22.1-21q22.3. En secuencia coherente, experimentalmente se ha encontrado que proteínas de expresión genética, como las proteínas G clase q, juegan un papel crucial en el crecimiento y desarrollo cardíacos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. El progreso de los conocimientos genéticos dará luz a muchas cuestiones embriológicas y patogénicas pendientes de aclaración. Todos estos datos se enmarcan en las coordenadas del *consejo o asesoramiento genético* (véase cap. 3.2).

Embriopatología. La perturbación del complejo desarrollo embriológico del corazón origina los diversos tipos de cardiopatía congénita. La excesiva reabsorción del *septum primum* o el desarrollo insuficiente del *septum secundum* van a dar lugar a comunicación anormal entre las aurículas de tipo *ostium secundum* (CIA). La fusión incompleta del *septum primum* con los rodetes endocárdicos que forman el *septum intermedium* origina CIA baja de tipo *ostium primum*. La ausencia total de tabicación engendra la aurícula única. En sentido contrario, la oclusión precoz prenatal del foramen oval dificulta el desarrollo de las cavidades izquierdas, que quedarían hipoplásicas. A nivel ventricular ocurrirán comunicaciones anormales, cuando el septum inferius sea deficiente o presente reabsorciones (CIV), o bien esté ausente (ventrículo único) y lo mismo cuando los rodetes aorticopulmonares y endocárdico posterior no formen la parte membranosa (CIV alta o membranosa). El desarrollo anormal de los rodetes endocárdicos origina los defectos atrio-ventriculares en sus diversas formas, según el grado de la perturbación y las alteraciones valvulares mitral y tricuspídea. El desplazamiento anterior de la cresta supraventricular da lugar a obstrucción infundibular en la vía pulmonar, dejando por detrás un defecto de oclusión septal con CIV. Así se constituye el espectro inicial de la tetralogía de Fallot, cuyos componentes de hipertrofia ventricular derecha y dextroposición aórtica son secundarios.

CONOCIMIENTOS FISIOLÓGICOS

Circulación prenatal

En el paso de la vida fetal a postnatal suceden cambios significativos en el sistema cardiovascular.

Circulación fetal. Tiene a la placenta como sustituta del pulmón en cuanto órgano encargado de la hematosis (Fig. 17.1.1). Al pulmón llega un flujo muy reducido de sangre (10%) y le ofrece una alta resistencia. A la placenta se dirige el 62% del gasto cardíaco combinado y la resistencia es baja para favorecer ese flujo. Funcionan los circuitos "fetales", que permiten la marcha de los flujos de una forma peculiar. La sangre oxigenada en la placenta llega por vena umbilical a la vena cava, sorteando la circulación hepática por el conducto venoso de Arancio, para mezclarse con el retorno venoso desaturado de la mitad inferior del cuerpo. En la aurícula derecha, la mayor parte de ese flujo es dirigido hacia la aurícula izquierda, donde coincide con el escaso retorno venoso pulmonar y pasa al ventrículo izquierdo, que lo expulsa por la aorta. La sangre desaturada de la mitad superior del cuerpo se suma a la del seno coronario y parte de la vena cava inferior, pasando al ventrículo derecho, que la expulsa por la arteria pulmonar. En pequeña cantidad (8-10%) fluye a los pulmones y, en mayor cuantía (42%), hacia la aorta descendente a

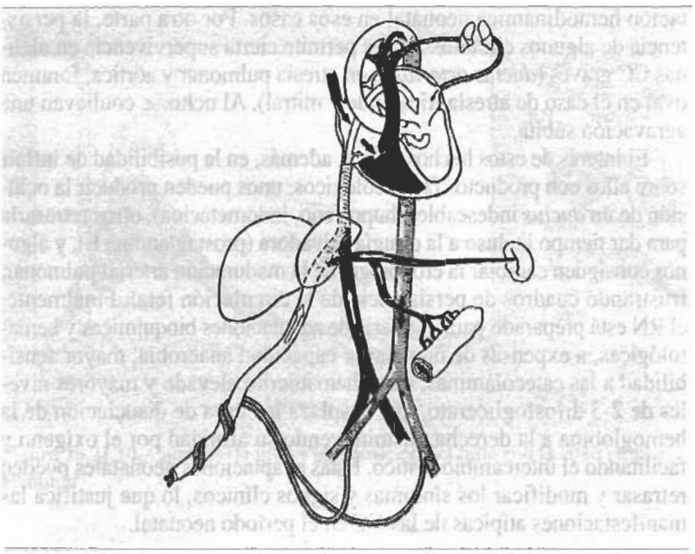


Figura 17.1.1. Circulación fetal. La sangre oxigenada de la vena umbilical llega a la aurícula derecha siguiendo un doble trayecto hacia el ventrículo derecho en pequeña cantidad y a través del foramen oval hacia la aurícula izquierda en su mayor proporción, la cual irá directamente a la aorta impulsada por el ventrículo izquierdo. Para salvaguardar la inefectiva circulación pulmonar, la sangre del ventrículo derecho sale por la pulmonar y va directamente a la aorta a través del *ductus*.

través del conducto arterioso. Unida al flujo sobrante de la irrigación superior del cuerpo, se dirige, en su mayor parte, a la renovación de oxígeno en la placenta por las arterias umbilicales; en menor cuantía se distribuye por los órganos abdominales y extremidades inferiores, cerrando el ciclo. Los tamaños relativos de las distintas cámaras y vasos dependen del flujo que las atraviesa en la vida antenatal. Las malformaciones cardíacas, como la atresia aórtica o pulmonar, condicionan distinta orientación de estos flujos y son así responsables de las hipoplasias o dilataciones de cámaras y vasos con que se muestran al nacimiento.

Circulación postnatal

Con el nacimiento se expande el pulmón, que toma la función realizada por la placenta y eliminada con la ligadura del cordón umbilical. El retorno de mayor flujo a la aurícula izquierda, a través de las venas pulmonares, aumenta su presión y ocluye el circuito del *foramen oval*. De forma funcional primero y definitiva después, se ocluye el *ductus venosus*. Lo mismo ocurre con el *ductus arteriosus* en cuanto es recorrido por sangre oxigenada desde aorta a pulmonar, por la inversión de presiones. En esta adaptación es primordial el cambio de resistencias entre el sistema pulmonar y el periférico: sencillamente se invierten. Con la ligadura del cordón, el circuito placentario de baja resistencia es sustituido por la circulación periférica de alta resistencia. La expansión física del pulmón determina la caída de su elevada resistencia de forma aguda, prosiguiendo de forma lenta en las semanas inmediatas, a expensas de la disminución del músculo arteriolar y la influencia del contenido en oxígeno y el pH de la sangre que le perfunde. Mientras la arteriola es gruesa, con luz reducida, la resistencia es alta y la presión en cavidades derechas tan elevada como en las izquierdas: en caso de comunicaciones anómalas, no habrá paso de sangre de una a otra cavidad. Con el tiempo, la capa muscular arteriolar disminuye de forma paralela a la caída de resistencias pulmonares, dando lugar a menor presión en cavidades derechas, lo que permitiría el inicio de un cortocircuito de izquierda a derecha en caso de comunicación anormal. El grosor de la media arteriolar se adquiere en las últimas semanas de gestación. En el pretérmino no existe engrosamiento arteriolar y, tanto las resistencias como las presiones, son menores en las cavidades derechas desde el mismo momento de nacer: en él es posible un cortocircuito desde los primeros días de vida, de ahí la mayor prevalencia de persistencia de *ductus arteriosus* neonatal.

La "maduración" y caída de resistencia pulmonar son retrasadas en circunstancias de hipoxia y acidosis, así como en los casos de sobrecarga de volumen del circuito pulmonar, hecho a tener en cuenta en la adap-

tación hemodinámica neonatal en esos casos. Por otra parte, la persistencia de algunos circuitos fetales permite cierta supervivencia en algunas CC graves (*ductus arteriosus* en atresia pulmonar y aórtica, foramen oval en el caso de atresia tricúspide y mitral). Al ocluirse conllevan una agravación súbita.

El interés de estos hechos radica, además, en la posibilidad de influir sobre ellos con productos farmacológicos: unos pueden producir la oclusión de un *ductus* indeseable (ibuprofeno, indometacina), otros retrasarla para dar tiempo incluso a la cirugía salvadora (prostaglandina E), y algunos consiguen cambiar la cronología de la maduración arterial pulmonar, frustrando cuadros de persistencia de la circulación fetal. Finalmente, el RN está preparado para una serie de adaptaciones bioquímicas y hematológicas, a expensas de una mayor capacidad anaerobia, mayor sensibilidad a las catecolaminas, valor hematocrito elevado y mayores niveles de 2-3 difosfoglicerato, que desplaza la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha, disminuyendo su afinidad por el oxígeno y facilitando el intercambio hístico. Estas adaptaciones neonatales pueden retrasar y modificar los síntomas y signos clínicos, lo que justifica las manifestaciones atípicas de las CC en el período neonatal.

Sistema de excitación-conducción

En cuanto a la conducción, el corazón tiene un sistema de automatismo y conducción específica. Se inicia en el nódulo sinusal y acaba en la red de Purkinje, pasando por el nódulo auriculoventricular, el tronco de His y sus ramas. El tejido del sistema de conducción cardíaca está constituido por fibras musculares menos diferenciadas embriológicamente que las células miocárdicas comunes. La microscopía electrónica distingue tres tipos: células P o células marcapasos, células de Purkinje y células transicionales. El tejido del sistema de conducción posee las mismas propiedades que el resto de las células cardíacas (contractilidad, excitabilidad) y otras dos específicas: automatismo y conductibilidad, que le permiten desarrollar su función principal, como mantenedor del ritmo cardíaco.

Marcapasos. El ritmo sinusal normal resulta de la iniciación de una señal eléctrica (impulso cardíaco) en las células marcapasos del nódulo sinusal, a una frecuencia apropiada a la edad y estado de actividad del niño y de la propagación de esta señal de una forma ordenada a través de la aurícula, unión A-V, sistema de conducción ventricular especializado y miocardio ventricular.

Activación. En cada fibra muscular cardíaca existe un gradiente de voltaje a través de la membrana celular. El ritmo sinusal normal depende de los cambios bien definidos en este voltaje transmembrana. Estos cambios de voltaje constituyen el potencial de acción cardíaco, que asegura el origen de la señal eléctrica en el nódulo sinusal a una frecuencia apropiada, y su propagación para excitar el corazón en una secuencia normal. El uso de microelectrodos ha permitido el registro directo de estos cambios en el potencial de acción transmembrana, relacionados con los intercambios iónicos a través de la membrana celular, que en estado de reposo es relativamente permeable a los iones potasio e impermeable a otros iones (sodio y calcio). El impulso eléctrico es originado por un cambio súbito del potencial transmembrana entre -90 mV en reposo y +30 mV correspondientes al pico máximo del potencial de acción. Una vez iniciado el impulso cardíaco en el nódulo sinusal, se propaga a través del miocardio auricular a una velocidad de 1 m/seg, hasta alcanzar el nódulo A-V, donde sufre un retraso fisiológico. A este nivel, la velocidad de conducción queda reducida a 200 mm/seg. Desde aquí va por el fascículo de His, sus ramas derecha e izquierda y la red de Purkinje, siendo conducido a una velocidad de 4 m/seg. Desde la red de Purkinje, situada en la región subendocárdica, el estímulo atraviesa el espesor de la red miocárdica ventricular a una velocidad de 400 mm/seg hasta alcanzar la superficie subepicárdica. En su camino, el impulso va activando todo el miocardio. La recuperación ventricular se efectúa de epicardio a endocardio, siguiendo un camino opuesto al de la activación. En el miocardio auricular, la activación y recuperación siguen el mismo camino. Esta secuencia de cambios, ordenada y repetida, a través de la contracción de las fibras miocárdicas, es la que produce los fenómenos de sístole y diástole, asegurando la función de bomba cardíaca.

Contracción miocárdica

En cuanto bomba impulsora de sangre, cuya función es necesaria para el mantenimiento de la vida, el corazón efectúa un trabajo basado en la contracción muscular. La estructura muscular está constituida por grupos de fibras que tienden a enrollarse desde epicardio a endocardio y viceversa, adoptando forma de ocho de manera que, al contraerse, se apoyan sobre su propio contenido. El músculo cardíaco consta de células unidas por un disco intercalar, formando miofibrillas, que se agrupan en fascículos independientes unidos entre sí. Alrededor existe colágeno y vasos capilares. La unidad funcional está delimitada por bandas Z, constituyendo el sarcómero estructurado por filamentos de actina y miosina, los cuales se unen en puntos de interacción actínica, formados por proteínas (troponina-tropomiosina) y espículas miosínicas. A partir de las bandas Z, un sistema tubular reticulosarcoplasmático se extiende en torno a los elementos contráctiles, formando vesículas terminales que contienen calcio. El componente energético se almacena en forma de glucógeno y lípidos en las proximidades de las mitocondrias.

Actividad funcional. La activación eléctrica del retículo libera calcio, que se une a la troponina, permitiendo la interacción entre las espículas de miosina y la tropomiosina, sobre cuyos puntos de unión pivotan los filamentos de actina y miosina, acortando el sarcómero entre dos bandas Z. Al disminuir el calcio, la troponina va quedando sin función y se produce la relajación. La disregulación de este sistema contráctil es la base fisiopatológica del fallo cardíaco.

Mecánica y hemodinámica. Al abrirse las válvulas A-V, se produce el llenado diastólico. Desde la activación ventricular (QRS) hasta el inicio de la contracción se conoce por fase presistólica, a la que sigue la fase isosistólica o de contracción isovolumétrica, con la que se cierran las válvulas A-V y se origina el primer ruido cardíaco. La tensión se eleva hasta el nivel de superación de la presión telediastólica arterial. En ese momento se inicia la fase de eyección, que concluye al agotarse el poder contráctil con el cierre de las válvulas sigmoideas, lo que da origen al segundo sonido cardíaco. A continuación se abren las válvulas A-V y se relajan los ventrículos, originando el tercer ruido cardíaco; tiene lugar así el llenado diastólico que va seguido de la sístole auricular, alcanzando el punto de elongación máxima por distensibilidad. El juego valvular está a caballo de las presiones de las cavidades. El volumen de eyección pasa a las arterias, hasta llegar a la red capilar (periférica y pulmonar), para retornar por las venas a las cavidades auriculares. La circulación funciona en serie, es decir, la sangre que abandona el ventrículo derecho pasa a la vía pulmonar para llegar al ventrículo izquierdo; y la que sale de éste, pasa a la vía general para retornar al derecho. Ambas circulaciones, pulmonar y sistémica, están conectadas una a continuación de la otra (en serie).

Regulación funcional. La irrigación cardíaca es realizada por la red coronaria, cuya circulación se mantiene por la diferencia entre la presión diastólica aórtica y la telediastólica del ventrículo izquierdo. La inervación corresponde a ramas procedentes del vago y del simpático, por medio de los plexos cardíacos. En la regulación funcional intervienen los receptores aórtico y carotídeo, las catecolaminas y el sistema nervioso vegetativo, determinando modificaciones de la frecuencia e intensidad de la contracción, las cuales modifican el gasto cardíaco. Otros sistemas implicados en la regulación cardiocirculatoria son el riñón, sistema renina-angiotensina, hormona antidiurética, péptido natriurético auricular y la extracción tisular de oxígeno. La función cardíaca se mide en términos de función sistólica, con sus componentes de bomba y de músculo, por medio de la fracción de eyección (cociente entre volumen expulsado y cargado), y la velocidad máxima de acortamiento circunferencial de la fibra, o la fracción de acortamiento, respectivamente. La función diastólica, en sus componentes de relajación y distensibilidad, se evalúa por medio de la velocidad de llenado rápido (onda E de Doppler mitral) y de llenado por la sístole auricular (onda A). La relación E/A y el tiempo de relajación isovolumétrica (cierre aórtico-apertura mitral) permiten detectar alteraciones de la función cardíaca por perturbación diastólica que suelen anticiparse al fallo de la función sistólica.

Perturbaciones anatomo-funcionales. En base a todo lo expuesto, es fácil comprender que las perturbaciones anátomo-funcionales se expresan en los siguientes procesos: 1) alteraciones anatómicas o estructurales (véanse caps. 17.3 y 17.4 sobre Cardiopatías congénitas); 2) alteraciones de la frecuencia y el ritmo cardíacos (véase cap. 17.8 sobre Disritmias); 3) alteraciones musculares (véanse caps. 17.9a y 17.9b sobre Miocardiopatías); 4) alteraciones del continente cardíaco (véase cap. 17.11 sobre Pericarditis); 5) alteraciones de la función cardíaca (véase cap. 17.12 sobre Insuficiencia cardíaca).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardura J. Desarrollo anatomo-funcional del aparato circulatorio. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1315 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Ardura J. Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Botto LD et al. Periconceptional multivitamin use and the concurrence of conotruncal heart defects. *Pediatrics* 2000; 48: 911.
- Chen JN, Fishman MC. Genetics of heart development. *Trends Genet* 2000; 16: 383-8.
- Epstein JA, Buck CA. Transcriptional regulation of cardiac development. *Pediatr Res* 2000; 48: 717-24.
- Momma K, Matsuoka R, Takao A. Aortic Arch Anomalies Associated with Chromosome 22q11 Deletion (CATCH 22). *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 97-102.
- Ortigosa J, Sanmartín M, Tejero C et al. Evaluación clínica del paciente con insuficiencia cardiaca. Valor de los parámetros no invasivos de disfunción ventricular. *Monocardio* 1999; 39: 22-31.
- Towbin JA, Belmont J. Molecular determinants of left and right outflow tract obstruction. *Am J Med Genet* 2000; 97: 297-303.

17.2 Exploración cardiocirculatoria

J. Bartrons, M.J. Rissech

El estudio de la patología del aparato cardiocirculatorio en pediatría se consigue mediante distintos métodos, al frente de los cuales se encuentra el examen clínico del corazón. Junto a éste hay que considerar otros medios auxiliares, que completan el conocimiento del paciente y contribuyen al diagnóstico más exacto. Cerca del 50% de los RN con cardiopatía son diagnosticados precozmente a la semana de vida. Al mes prácticamente un 80% ya tienen diagnóstico. Aún más, el diagnóstico prenatal es cada vez más frecuente y certero, si bien plantea problemas clínicos, terapéuticos y éticos, como toda la patología prenatal actual (véase cap. 3.5).

EXPLORACIÓN CLÍNICA DEL CORAZÓN

Los métodos de exploración del aparato circulatorio, en el niño, son los mismos que en el adulto, aunque en su técnica y valoración clínica ofrecen una serie de características que conviene conocer bien en la práctica pediátrica.

El peso del corazón aumenta notablemente durante la edad infantil, desde 10-24 gramos en el RN hasta 175 gramos a los 15 años. El corazón resulta en toda la infancia proporcionalmente algo grande y de forma más bien esférica tanto más cuanto más pequeño es el niño. La punta del corazón está constituida por el ventrículo derecho; a veces también interviene el izquierdo, pero muy rara vez está formada exclusivamente por el segundo. Esta preponderancia relativa del ventrículo derecho, demostrable electrocardiográficamente, disminuye paulatinamente con la edad, aun cuando durante toda la infancia puede persistir una tendencia, al menos relativa, en este sentido.

La postura del enfermo más conveniente para iniciar el examen es el decúbito supino y después en sedestación. El examen clínico, en orden a la investigación de una cardiopatía, comprende las siguientes partes: 1) anamnesis; 2) inspección general; 3) inspección de la región precordial; 4) palpación; 5) percusión; 6) auscultación.

Anamnesis

Se investigará acerca de posibles alteraciones cromosómicas, malformaciones congénitas, así como la mortalidad perinatal en otros miembros de la familia, hecho que pudiera tener relación con la presencia de una cardiopatía congénita. Antecedentes de síncope y muerte súbita por parte de padres o hermanos debe orientar hacia miocardiopatía hipertrófica o trastorno del ritmo (anomalías del QT, síndrome de Brugada). Es importante diferenciar el síncope de origen cardíaco de la epilepsia. La presencia de infecciones faringo-amigdalares, temblores, pérdida de fuerza muscular, etc., son datos de interés. El niño cardiópata y su familia pueden alertar sobre la existencia de disnea, cianosis, edemas, palpitaciones o molestias precordiales. No es infrecuente la detección de soplo en el curso del examen clínico rutinario (se describe en el apartado de auscultación de este mismo capítulo).

Disnea. En el período neonatal y lactancia la disnea se manifiesta de forma peculiar: fatiga que se traduce por paradas y sudoración durante la toma. La disnea de causa cardíaca aparece en las cardiopatías graves o descompensadas en forma de disnea de esfuerzo, disnea continua o de reposo, ortopnea y disnea paroxística. La disnea de esfuerzo se aprecia cuando el niño corre o juega. La disnea de reposo o continua suele acompañarse generalmente de ortopnea, es decir, que el enfermo permanece sentado en la cama respirando con dificultad. La disnea paroxística aparece en las crisis de taquicardia paroxística o en el edema agudo de pulmón y a menudo en ciertas cardiopatías cianóticas.

Cianosis. Pone de manifiesto la hipoxia y es un signo de gravedad. Se aprecia en labios, nariz, pabellones auriculares y extremidades digitales. Aparece siempre que la tasa de hemoglobina reducida sobrepasa 5 g por 100 mL de sangre capilar (normal, 2,5 g/100 mL), lo que corresponde a una saturación del 66% de Hb oxidada en un niño con 15 g de Hb/100 mL. Su intensidad es variable y puede intensificarse con el ejercicio o esfuerzo. Se aprecia en las cardiopatías con una derivación derecha-izquierda. En las cardiopatías congénitas no cianóticas puede apreciarse una cianosis intermitente o final por un aumento de presión en el círculo menor que determina el paso de sangre venosa a la circulación arterial. Esto puede ocurrir durante el llanto, en neumopatías o en la insuficiencia cardíaca terminal, apreciándose la cianosis sobre todo en las porciones distales (labios, nariz, pabellones auriculares, manos y pies). En el primer grupo de afecciones la cianosis es permanente y generalizada, de ahí la denominación de "niños azules" si bien la cianosis predomina siempre característicamente en las partes acrales. La cianosis va a ser un síntoma y signo guía de gran trascendencia por su múltiple origen.

Cianosis por trastornos circulatorios periféricos. En los RN hay que señalar la pseudocianosis inicial, es decir, el aspecto grisáceo o lívido poco después de nacer, que pronto deja paso al eritema fisiológico generalizado; la acrocianosis transitoria, en manos y, sobre todo, en planta de los pies, que incluso persiste varios días; el cutis marmorata, con su característico aspecto lívido moteado o reticular, relacionado con labilidad vasomotora y especialmente intenso en el síndrome de Down (incluso

sin cardiopatía) y rara vez en otros síndromes o metabolopatías; la cianosis transitoria por llanto enérgico y prolongado o esfuerzos, si bien aquí a veces interviene el cierre incompleto del agujero oval; la coloración azulada, a menudo con algunas petequias, en las partes procidentes del parto; la tendencia a cianosis generalizada o de predominio distal, acompañada de discretos edemas duros en los síndromes de enfriamiento y el tinte rojo-cianótico, muy persistente en algunos prematuros. Como procesos de mayor gravedad, en el pasado destacó el síndrome gris, grave cuadro de colapso en prematuros debido a la administración de cloranfenicol a dosis elevadas y la cianosis por infecciones graves del RN.

Cianosis de origen nervioso. Es un síntoma importante (con carácter de cianosis discreta persistente o más a menudo en forma de crisis, acompañando a las convulsiones y espasmos o crisis de apnea) en la hemorragia intracraneal del RN y en todas las lesiones cerebrales congénitas y adquiridas, motivadoras de síndrome de sufrimiento cerebral neonatal. Generalmente existirán otros signos de disfunción cerebral (hipotermia, hipertonía, hipertensión de la fontanela, alteraciones del llanto, convulsiones), que facilitan el diagnóstico, pero es conveniente recordar las frecuentes formas oligosintomáticas atípicas. La cianosis por crisis de apnea en los prematuros obedece ante todo a la perturbación o inmadurez de los centros nerviosos.

Cianosis relacionada con procesos endocrino-metabólicos. Entre estas posibilidades menos frecuentes, se sitúan la carencia de tiamina (beri-beri congénito), la embriopatía diabética (interviene la afectación cardíaca), el síndrome de piridoxín dependencia, la tetania neonatorum, las hipoglucemias, los trastornos congénitos del metabolismo como fenilcetonuria y enfermedad de Hartnup (interviene la afectación nerviosa), los cuadros de deshidratación y la hemorragia suprarrenal.

Cianosis tóxicas. Destacan las debidas al fenobarbital, óxido de carbono y tóxicos sulfohemoglobinizantes (sulfas), aparte de las metahemoglobinemias adquiridas por agua de pozo, verduras de hoja ancha (acelgas, espinacas), nitritos y anilina.

Cianosis hematológicas. Aparte de las debidas a poliglobulia destaca la metahemoglobinemia. Las formas congénitas se caracterizan por la existencia de cianosis difusa, persistente, de tinte gris pizarroso, desde los primeros días de la vida, bien tolerada y con ausencia de signos de afectación respiratoria, cardíaca, etc. La sangre presenta un color achocolatado y, a pesar de oxigenarse, no llega a adquirir su aspecto rojo típico. Todo ello por la presencia de cantidades excesivas de metahemoglobinemia en los eritrocitos, por defecto enzimático a nivel de las metahemoglobinreductasa y otras enzimas, por la presencia de la hemoglobina anormal M en sus distintas variantes y, más rara vez, por formación de sustancias endógenas anormales capaces de convertir la hemoglobina en metahemoglobina. En las formas adquiridas suele existir un intervalo de coloración normal antes de la aparición de la cianosis pizarrosa, a veces acompañada de sopor y anorexia. Son motivadas por la preparación del biberón con agua de pozo y en general aguas ricas en nitratos o nitritos, administración de algunas verduras (puré de acelgas o espinacas), subnitrato de bismuto (cianosis enterógena, cianosis yatrogénica), por colorantes de anilina (sello o marca de tintura en ropa blanca) o resorcina. Está favorecida por la presencia de Hb F, por lo cual este tipo de cianosis metahemoglobinémica, que cede bien al ácido ascórbico y al azul de metileno a la dosis de 1-2 mg/kg en solución al 1% en solución endovenosa, predomina en el primer trimestre de la vida.

Cianosis respiratoria. Destaca por su frecuencia y gravedad. Las posibilidades etiológicas son múltiples. Se recordará que la cianosis de las neumopatías se suele acompañar de aumento de la frecuencia respiratoria y de la intensidad de los movimientos respiratorios y de los diferentes datos de la inspección, percusión y auscultación del tórax, con anormal puntuación en el esquema de Silverman. Una cianosis moderada con intensa retracción esternal o intercostal, con auscultación respiratoria y mejoría con el llanto u oxigenoterapia, muy posiblemente es de origen respiratorio. Por el contrario, si es intensa, con moderados signos físicos respiratorios, se agrava con el llanto y mejora poco con el oxígeno, es generalmente de origen cardíaco, posibilidad que aumenta al auscultarse un soplo. No obstante, conviene recordar la dificultad de establecer esta neta diferencia en casos de cardiopatía acompañadas de insuficiencia cardíaca y estasis pulmonar, donde suelen ser precisos el ECG y la radiografía, aparte del test de la hiperoxia. Puede incluirse en este grupo el síndrome de la persistencia de la circulación fetal, definido por la insaturación de un *shunt* derecha-izquierda a través del foramen oval y ductus arterioso en neonatos con hipertensión pulmonar. Pueden presentarse desde formas banales o leves con hipertensión pulmonar transitoria (cianosis por llanto intenso o esfuerzo, sufrimiento fetal agudo, distrés respiratorio) hasta formas muy graves con un sustrato de vasoconstricción arteriolar pulmonar duradera (sufrimiento fetal crónico o subagudo, inadecuada expansión pulmonar, síndrome de aspiración meconial) o malformación arteriolar (hipoplasia pulmonar). Suele tratarse de un RN a término o postérmino que, tras cualquiera de las situaciones señaladas, presenta cianosis, importante dificultad respiratoria y posible soplo en área precordial. Las gasometrías muestran hipoxemia y acidosis grave, incluso bajo una FiO_2 del 100%. El ECG denota hipertrofia del ventrículo derecho. La radiografía de tórax suele ser normal, excepto cuando se asocia a una aspiración o a una malformación. En fases finales puede aparecer insuficiencia cardíaca. Su tratamiento suele ser difícil, con elevadas cifras de mortalidad. Es obligada la corrección de la hipoxemia y acidosis, digitalización y ventilación con PPI para lograr una adecuada expansión pulmonar. Se han ensayado con éxito los vasodilatadores pulmonares (tolazolina, isoproterenol y otros, véase cap. 17.15).

Cianosis por cardiopatías. En las *adquiridas*, aparece fundamentalmente cuando se instaura la insuficiencia cardíaca. Su intensidad es discreta, en comparación con la propia de algunas angiocardiopatías adquiridas. En las *cardiopatías congénitas malformativas* se ocasiona fundamentalmente por una derivación de la sangre venosa a la circulación arterial o por entorpecimiento de la corriente sanguínea dirigida a los pulmones. El síntoma es variable en su intensidad, localización y momento de aparición. Unas veces existe ya en el momento del nacimiento, desapareciendo poco después para reaparecer al cabo de semanas o meses. Otras veces es continua, bien desde el parto o a partir de un intervalo de normalidad. En ocasiones es intermitente, acentuándose con el llanto o ingestión del alimento. También influyen, como en todo cuadro de cianosis, el nivel de Hb (en graves anemias puede ser poco evidente) y el estado de la circulación periférica. Este tipo de cianosis, aparte de las características generales antes citadas, motiva engrosamiento de partes distales y típico hipocratismo digital. A veces su distribución sugiere la naturaleza del defecto anatómico: en la mitad inferior del cuerpo, persistencia del ductus; en la cabeza y extremidades superiores, suele ser expresión de transposición de las grandes arterias con ductus abierto. Existen CC cianóticas con ausencia de este síntoma en la edad neonatal. Pueden presentarlo, pero no siempre, la tetralogía de Fallot y el ventrículo único con estenosis pulmonar. El grupo de CC con cianosis como signo más notable y precoz comprende: transposición de las grandes arterias, atresia tricuspídea, anomalía de Ebstein, desembocadura anómala de las venas pulmonares, atresia pulmonar, formas graves de tetralogía de Fallot, formas graves de ventrículo único y estenosis pulmonar crítica. Todas ellas son cardiopatías que al nacer son ductus dependientes (véase cap. 17.4).

Choque cardiogénico. La aparición de signos clínicos en forma de taquicardia, taquipnea, oligoanuria, mala perfusión periférica y frialdad de extremidades que se instaura a partir del segundo o tercer día de vida en el momento del cierre del ductus arterioso, debe hacer sospechar cardiopatía estructural grave. En este caso la sospecha diagnóstica será de cavidades izquierdas hipoplásicas, atresia mitral o atresia aórtica (véase cap. 17.16).

Edemas. En los enfermos circulatorios los edemas son fundamentalmente distales predominando, si el niño no hace reposo, en los pies y también en las manos. A veces son generalizados e incluso se acompañan, en casos graves, de ascitis e hidrotórax (fallo ventricular derecho, fallo biventricular). En el lactante pequeño, el aumento de peso será la manifestación no visible de la retención hídrica de los edemas así como menor consumo de pañales por la oliguria en la fase inicial de la insu-

ficiencia cardíaca. El neonato con edema dorsal de los pies debe hacer sospechar el síndrome de Turner. La familia puede referir que la "hinchazón" empeora en estos casos durante el día y desaparece o mejora con el reposo en cama, dato a recordar en el diagnóstico diferencial con los edemas renales, que suelen ser más intensos por la mañana al levantarse.

Palpitaciones. Pueden ser referidas por el niño mayor. Suelen acompañar a las crisis de taquicardia paroxística supraventricular, tras el ejercicio intenso y en general en todas las crisis de taquicardia. Es frecuente en situaciones de fiebre, anemia. Cuanto más frecuentes e intensas sean las palpitaciones es tanto más probable que su origen sea emocional, como se observa a menudo en toda la edad pediátrica y, sobre todo, en las niñas en edad prepuberal.

Dolor. La pericarditis, las crisis de anoxia consecutivas a la insuficiencia cardíaca, el origen anómalo de la coronaria izquierda y casos excepcionales de infarto de miocardio pueden provocar dolor intenso. En la infancia el dolor en región precordial obedece casi siempre a trastornos extracardíacos. En muchas ocasiones se tratará de procesos respiratorios como pleuritis, neumotórax espontáneo, adherencias pleurales, neumopatías en general y, más rara vez, tumoraciones mediastínicas. Con frecuencia el origen del dolor precordial radicará en el tubo digestivo y en este sentido se deben tener en cuenta los espasmos esofágicos, el megaesófago, las esofagitis, los cuerpos extraños, la hernia deslizante de hiatus, el síndrome de Chilaiditi o interposición cólica sobre el hígado, y las frecuentes aerogastria y aerocolia.

INSPECCIÓN GENERAL

Es preciso observar la coloración de la piel y de las mucosas, facies, presencia de edemas, distensión abdominal, alteraciones de la morfología de las manos y pies, dificultad respiratoria y actividad motora del niño. Es frecuente la asociación de anomalías cardíacas con determinados síndromes (Down, Marfan, Williams y Beuren, Turner, Gregg, Holt-Oram) cuyos fenotipos orientan y sugieren el diagnóstico de cardiopatía congénita asociada (véase cap. 3.10).

Coloración de piel y mucosas. Si bien puede ser normal, en otras ocasiones mostrará palidez en cara y extremidades o bien generalizada como en ciertas miocarditis, en la carditis reumática, en la estenosis valvular aórtica y en la coartación ístmica de la aorta. En otros casos se apreciará la cianosis generalizada o distal. En algunas cardiopatías la piel puede presentar un tinte grisáceo. Se ve en cardiopatías complejas con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. La presencia de un soplo en un niño pálido puede sugerir la presencia de anemia.

Facies. Las características de la facies en los niños con diferentes cardiopatías ya han sido citadas (véanse caps. 3.5 y 3.10).

Edemas. Los edemas, de origen cardíaco, por sus características se buscarán en las regiones distales, es decir, en las manos y pies cuando el niño no guarda reposo, y región sacra cuando esté en cama. Son edemas blandos que dejan la típica fóvea al presionar con un dedo sobre la piel suprayacente a una zona ósea. Son especialmente frecuentes en la descompensación de las cardiopatías adquiridas de tipo reumático y más raros en las cardiopatías congénitas.

Distensión abdominal. Motivado a menudo por la existencia de ascitis, hepatomegalia de estasis y, a veces, por esplenomegalia.

Manos y pies. Se encuentran ahora con menos frecuencia los "dedos en palillo de tambor", por *hipocratismo digital o acropaquia*, y las "uñas en vidrio de reloj". Habitualmente tienen relación con cardiopatías cianóticas, pero no patognomónicas de ellas, ya que pueden aparecer también en neumopatías crónicas, bronquiectasias, fibrosis quística de páncreas, síndromes celíacos, procesos hematológicos y como proceso constitucional (véase Fig. en cap. 14.3).

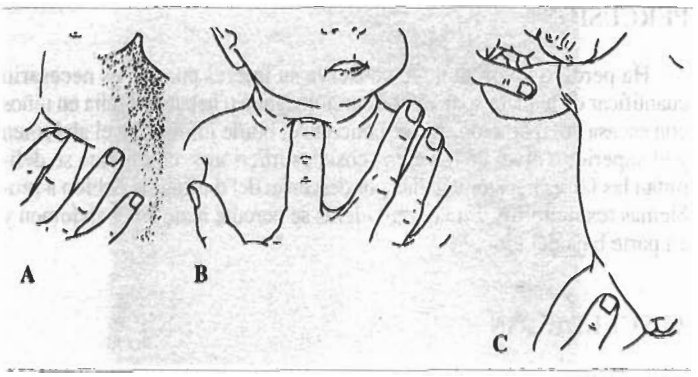


Figura 17.2.1. Valoración de los pulsos arteriales en el lactante.

Disnea. La disnea del niño cardiópata es apreciable de forma paroxística, de esfuerzo o continua. La apatía por el juego o, por el contrario, el gran desasosiego o la inquietud motora del niño (véase Anamnesis).

Postura. En las cardiopatías congénitas con cianosis, evolucionadas y sin tratamiento correcto, era muy típico el fenómeno denominado "agazapamiento", que consiste en una "posición en cuclillas" con la que el niño siente alivio. Este signo es infrecuente en la actualidad, dada la cirugía precoz que se realiza en las cardiopatías cianóticas (sea paliativa o curativa). La actitud en opistótonos también se puede apreciar en las malformaciones vasculares de la base del cuello que comprimen esófago y tráquea motivando "disfagia lusoria" y dificultad respiratoria. Con motivo de excitación, tos, llanto, comidas copiosas, etc., los "niños azules" pueden presentar graves crisis de cianosis e hipoxia, con pérdida de conocimiento, opistótonos y convulsiones.

INSPECCIÓN DE LA REGIÓN PRECORDIAL

Por inspección se aprecia abombamiento o retracción del precordio, así como modificaciones del latido de la punta.

Latido de punta. Es perceptible en los niños, a menudo por inspección, "latido visible", por la debilidad de la pared costal, sobre todo en niños delgados. Interesa comprobar la existencia o no de latido visible, su intensidad y su localización. También interesa percibir el punto de máxima intensidad del latido de la punta del corazón, señalando si su extensión es grande o pequeña. La existencia de un latido intenso en punta y la sensación subjetiva de palpitaciones, referidas por niños mayores, puede hacer sospechar la existencia de una cardiopatía. A veces se aprecia una localización anormal del latido, por ejemplo, a nivel de la horquilla esternal (coartación ístmica de la aorta, insuficiencia aórtica), en el hueco epigástrico (hipertrofia del ventrículo derecho, como en la tetralogía de Fallot) o muy desplazado hacia afuera y hacia abajo de la mamila izquierda (cardiopatía reumática o miocardiopatía).

Abombamiento de la región precordial. Es posible, pero no frecuente en la actualidad. Es debido a la poca rigidez de la pared costal en el niño. Existe en las grandes dilataciones cardíacas, sean por cardiopatías congénitas o adquiridas, sobre todo cuando la hipertrofia afecta fundamentalmente a las cavidades derechas.

PALPACIÓN

Informa acerca de las características del latido de punta; la presión y el volumen de los ventrículos según la cinética y localización del latido (hipertrofia derecha en el hueco xifoideo e izquierda en línea mamilar); intensidad de los ruidos del ciclo cardíaco y presencia de frémitos, que significan turbulencia subyacente y equivalen a soplos. Ha de anotarse comparativamente la intensidad y calidad de los pulsos arteriales a nivel de las arterias humerales y femorales, cayado aórtico (hueco supraesternal) y carótidas (Fig. 17.2.1). La palpación también informa sobre el tamaño hepático y esplénico o posibles nódulos subcutáneos.

PERCUSIÓN

Ha perdido valor, aunque conserva su interés cuando es necesario cuantificar de manera somera una cardiomegalia o hepatomegalia en niños con escasa colaboración. Así se concreta el borde inferior en el abdomen y el superior a nivel de los arcos costales inferiores; con lo que se delimitan las falsas hepatomegalias por descenso del diafragma debido a problemas respiratorios. En las verdaderas se percute mate en el abdomen y en parte baja del tórax.

AUSCULTACIÓN

La auscultación del corazón conserva todavía toda su vigencia. A pesar de otras técnicas complementarias, sigue siendo el método más simple y más fácil. Su técnica implica un estado de calma por parte del niño (aprovechar el sueño, darle el biberón o explorarlo en brazos de su madre). Se auscultará de preferencia la región precordial, fijando la atención sucesivamente en los focos principales de auscultación cardíaca (aórtico, pulmonar, tricúspide, mitral, rastreo que describe una letra Z): 1) *punta del corazón,* lugar de máxima auscultación de la válvula mitral ("foco mitral"). 2) *Base del apéndice xifoides o cuarto espacio intercostal en el borde izquierdo del esternón,* lugar de máxima auscultación de la válvula tricúspide ("foco tricuspídeo"). 3) *Segundo espacio intercostal a la derecha del esternón,* lugar de máxima auscultación de la válvula aórtica ("foco aórtico"). 4) *Segundo espacio intercostal a la izquierda del esternón,* punto de máxima auscultación de la válvula pulmonar ("foco pulmonar"). También se debe auscultar el resto del área cardíaca y, además, las zonas próximas, tales como la axila izquierda, regiones infraclaviculares, base del cuello y dorso.

Los datos que permite obtener la auscultación se refieren a los tonos cardíacos y a los ruidos anormales audibles: soplos y roces pericárdicos.

Tonos cardíacos. Los tonos cardíacos o ruidos normales son, fisiológicamente, cuatro. Por auscultación se suelen percibir, por lo general, sólo los dos primeros y a veces un tercero y cuarto ruidos en los primeros años de la vida. El segundo ruido puede estar desdoblado, de forma variable, con la inspiración. Ocasionalmente se ausculta un zumbido venoso en sístole y en diástole, sobre todo en región subclavicular, cuando el niño está en posición erecta o sentado, y desaparece con la compresión yugular. La auscultación durante el período neonatal tiene un valor relativo, pues los ajustes hemodinámicos iniciales pueden motivar la ausencia de soplos en ciertas cardiopatías o bien ser variables con el tiempo. No se catalogará de cardiópata al niño al que se oye el soplo de un ductus en vías de oclusión espontánea en las primeras horas de la vida. El *primer tono o sistólico* tiene como principales componentes el cierre de las válvulas aurículo-ventriculares y la contracción muscular de los ventrículos. El *segundo tono o diastólico* está condicionado fundamentalmente por el cierre de las válvulas semilunares de las arterias aorta y pulmonar. En realidad cada uno de los tonos tiene cuatro componentes (como se aprecia en fonocardiografía).

En la región mesocárdica hay una zona donde se puede percibir en algunos casos, el tercer tono fisiológico (especialmente si existe bradicardia), que se diferencia de un desdoblamiento patológico porque desaparece al ir auscultando en dirección a la punta. En los tonos interesa valorar su *ritmo*, *intensidad* y *timbre*.

El ritmo normal puede estar modificado por la existencia de:

1. Taquicardia o aumento de la frecuencia cardíaca, debido a causas fisiológicas (llanto, ejercicio, etc.), a enfermedades cardíacas, fiebre, procesos metabólicos, endocrinos, etc.
2. Bradicardia o disminución de la frecuencia cardíaca, ya sea fisiológica o debida a enfermedades cardíacas, o por algunos procesos infecciosos, como la fiebre tifoidea, procesos metabólicos, etc.
3. Arritmias o alteraciones del ritmo cardíaco, en las cuales se pueden incluir también la taquicardia y bradicardia. Se estudian más exactamente por medio del electrocardiograma. Aquí solamente se indican las que se aprecian clínicamente, que son las siguientes: *arritmia respiratoria,* en la que la frecuencia cardíaca disminuye durante la inspiración y aumenta durante la espiración. *Taquicardia paroxística supraventricular,* que se diferencia de la taquicardia simple por su aparición brusca. *Bloqueo cardíaco,* debido a la dificultad de transmisión de los impulsos cardíacos originados en el nodo sinusal al resto del sistema de conducción, por lesión en algún punto de éste. *Extrasístoles,* que consisten en contracciones prematuras, que dan lugar, cuando son de origen ventricular y regulares, a la aparición de un pulso bigémino (véase cap. 17.8).
4. Embriocardia, en donde ambos sonidos parecen iguales, al disminuir de intensidad el primer tono y aproximarse la duración de ambos silencios, recordando al ritmo cardíaco del feto. Puede ser fisiológica en RN y lactantes.
   En los niños mayores es signo de lesión miocárdica.
5. Desdoblamiento de los tonos. Se puede encontrar en niños normales con bastante frecuencia. El desdoblamiento del primer tono se aprecia en punta y el del segundo en el foco pulmonar (en estos casos el desdoblamiento es variable con la respiración).
   Patológicamente se encuentra, sobre todo en la estenosis mitral, un desdoblamiento fijo del segundo tono por hipertensión en el círculo menor.
6. Ritmo de galope. Es debido a la aparición del tercer tono, probablemente originado en las paredes de un ventrículo gravemente lesionado que, al sumarse muy próximo al primer tono, produce una impresión acústica que recuerda al "galope de un caballo". Se distinguen clásicamente dos tipos principales, uno el ritmo de galope presistólico y otro el protodiastólico.

La intensidad de los tonos varía en condiciones normales (forma del tórax, estado nutritivo). En condiciones patológicas ambos tonos pueden estar disminuidos de intensidad, como en el hipotiroidismo, en el enfisema pulmonar, en las miocarditis y en las pericarditis, donde pueden llegar a desaparecer. Otras veces existe una alteración aislada de uno de ellos: en la hipertensión pulmonar destaca el refuerzo del segundo tono.

El timbre normal es bien expresado por las sílabas *lubb-dupp*. Puede sufrir alteraciones, que constituyen los signos patológicos más interesantes en toda la exploración cardíaca: los soplos.

Soplos cardíacos. Son muy frecuentes en la infancia. Además de los propiamente orgánicos (adquiridos o congénitos), existen los inocentes. Para que se origine un soplo cardíaco es preciso que se produzca un aumento de la velocidad de la sangre o una disminución de la viscosidad de ésta. La existencia de orificios o conductos anormales o cambio de calibre originará una velocidad aumentada de la sangre, lo que genera una turbulencia que se va a traducir en un soplo.

Soplos inocentes. Por su frecuencia y no por su carácter patológico se incluyen en todos los tratados de cardiología. Aunque se describen y son posibles en la edad adulta, prácticamente son patrimonio de la edad infantil y por su frecuencia podría decirse que son atributo biológico de la misma. Se les ha denominado soplos fisiológicos, anorgánicos, benignos, no patológicos, funcionales e inocentes (SI). Aunque el término funcional es el más difundido, no se ajusta a su significado, ya que implica un disturbio anatómico o hemodinámico propio de patología. Así, en la comunicación interauricular (CIA), el soplo del área pulmonar no se debe a lesión orgánica de esa válvula, sino al hiperaflujo por la misma de la sangre que llega a través del tabique interauricular roto. Es un ejemplo de soplo funcional en la válvula pulmonar, causado por una lesión orgánica (CIA). Otro ejemplo puede ser el del soplo en la anemia, por disminución de la viscosidad y aumento de la velocidad circulatoria. No se acompaña de lesión orgánica y, por tanto, es funcional, pero tiene por causa una situación patológica, cual es la anemia. Estos soplos, por definición, no pueden tener un sustrato patológico; por ello el término inocente es el más ajustado, al resaltar la característica primordial de su intrascendencia clínica.

Se admite una prevalencia de entre el 50 y 96% de la población infantil, siendo mucho más baja en el adulto; ello significa que los soplos inocentes desaparecen en buena parte con el crecimiento. El vértice de máxima frecuencia se produce entre los 2 y 9 años y el 50% se acumula entre los 3 y 6 años de edad; y no hay diferencias en cuanto al sexo en la curva de distribución de casos-edad. Generalmente se descubren de forma casual en una exploración rutinaria, revisión escolar o en consulta motivada por

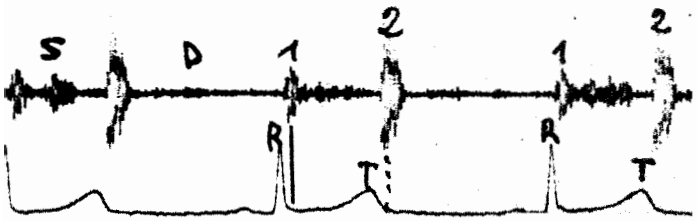


Figura 17.2.2. Fonocardiograma con ECG de referencia. S: sístole; D: diástole; 1: primer ruido; 2: segundo ruido.

un problema ajeno; y sus características tienen dos vertientes, una negativa y la otra, positiva. La primera se basa en la exclusión de síntomas y signos patológicos en la exploración física y en las exploraciones complementarias que han de ser normales (anamnesis, palpación, tonos cardíacos, radiología, ECG y ecocardiograma). La segunda, basada en criterios que se establecen sobre las características propias de estos soplos, como su presentación en la sístole, situación en una parte o a lo más dos del espacio sistólico (proto, meso o protomeso) intensidad inferior a 3/6, sin modificación de los tonos cardíacos, sin ruidos sobreañadidos, dejando aparte la posible auscultación de un tercer ruido que es fisiológico a esta edad.

Pueden auscultarse en cualquier foco o en todos ellos, si bien son más frecuentes en el borde esternal izquierdo bajo. Su timbre puede ser diverso, predominando los de tonalidad "soplante", eyectiva y los musicales, que al oído suenan como rudos, piantes o vibratorios y pueden confundirse con soplos orgánicos. A veces se irradian a diversas áreas, incluida la espalda, y a diferencia de lo que se dice, no suelen cambiar de intensidad con las variaciones de posición del paciente. Sin embargo, con el transcurso del tiempo aumentan y disminuyen de intensidad de forma caprichosa, en intervalos variables entre semanas y años, lo cual no tiene ningún significado especial.

El *fonocardiograma (FONO)* puede demostrar las diferentes formas, su duración e intensidad y, sobre todo, los cambios de forma y tamaño de las vibraciones de un ciclo cardíaco al siguiente, aun dentro del mismo foco de registro (Fig. 17.2.2).

La valoración integrada de hechos positivos y negativos o de exclusión permite el diagnóstico en todos los casos. Ocasionalmente, pueden plantearse dudas: en estos casos el *ecocardiograma (ECO)* es una ayuda considerable y además incruenta, permitiendo zanjar la duda. En general, basta la exploración clínica para sentar el diagnóstico. En las dudas el *ECG* y el *FONO* excluyen las entidades más significativas desde el punto de vista patológico; y en este orden puede aún recurrirse a las restantes exploraciones.

Algunas enfermedades cardíacas cursan con soplos similares y a veces también con ECG y radiología anodina. En principio, en el período neonatal, han de tenerse en cuenta los ductus arteriosus de persistencia transitoria y los defectos septales interventriculares de tipo muscular. El primero se oye sobre el área pulmonar, no desaparece con la compresión yugular y lo hace espontáneamente en cuestión de días, como máximo se ha descrito la persistencia de ductus transitorio durante dos meses. El segundo tiene características cualitativas y cuantitativas diferentes a los SI. Es por lo menos de intensidad 3/6, holosistólico, aunque decreciente de comienzo a final de sístole, y de timbre peculiar, cualidad discriminatoria que ha de adquirirse con la experiencia personal. La miocardiopatía hipertrófica obstructiva y el síndrome de prolapso mitral también pueden confundirse por la simple auscultación. En la duda, el ECG es diagnóstico en el 85% de los casos de miocardiopatía, y el FONO mostrará clic mesosistólico seguido de soplo tardío mesotelesistólico en la mayor parte de los casos de prolapso. El ECO en modo M y, sobre todo, en bidimensional, confirma el diagnóstico en el 100% de los casos. La evolución muestra una tendencia de los SI a remitir de forma espontánea hacia el final de la edad infantil, razón por la que son menos frecuentes en el adulto, no sólo por la remisión, sino por su intrascendencia.

Soplo patológico u orgánico. Se refiere a los que son debidos a una lesión definitiva de los orificios valvulares o a defectos estructurales cardíacos. En la estenosis mitral se propaga hacia abajo, hasta uno o dos dedos por debajo del latido de la punta, hacia la axila y dorso. Los soplos aórticos por estenosis (sistólicos, rudos) se propagan hacia el hueco suprasternal, y grandes vasos del cuello y si se deben a insuficiencia (diastólico, suave), hacia el apéndice xifoides y punta del corazón. A veces se puede apreciar en foco mitral un soplo *in crescendo* diastólico, por estenosis funcional que se explica por el reflujo de la sangre (*soplo de Austin Flint*) y que acompaña al soplo diastólico suave de la insuficiencia aórtica. En foco pulmonar en caso de insuficiencia, el soplo, diastólico suave aspirativo, se propaga hacia la punta y apéndice xifoides. En la estenosis, el soplo sistólico intenso se propaga hacia la región infraclavicular, hombro y espacio interescapulovertebral izquierdo. En la CIV pequeña puede auscultarse un soplo que se puede propagar en todas direcciones y también al dorso (*soplo de Roger*).

Generalmente la intensidad del soplo no es un índice de la gravedad de la lesión que lo determina. A veces el soplo es tanto más intenso cuanto menor sea el orificio por donde ha de pasar la sangre. A más gradiente de presión entre dos cavidades, más turbulencia y, por tanto, mayor intensidad del soplo. A menor gradiente, menor turbulencia y menos soplo.

En el caso de una cardiopatía adquirida como, por ejemplo, en la estenosis mitral, la intensidad del soplo sí suele ir paralela a la gravedad de la lesión, pero en una cardiopatía congénita del tipo de la comunicación interventricular o persistencia del ductus, la intensidad del soplo será tanto menor cuanto mayor sea la comunicación anormal. Asimismo, los soplos pueden debilitarse en situación de bajo gasto.

La *clasificación de Levine* de la intensidad de los soplos admite *6 grados*:

1. Soplo que casi no se oye. No se aprecia de pie ni después del ejercicio.
2. Soplo débil, que se puede auscultar en todas las posiciones y después del ejercicio.
3. Soplo fuerte no acompañado de *thrill*.
4. Soplo fuerte acompañado de *thrill*.
5. Soplo auscultable casi sin aplicar el fonendoscopio al tórax.
6. Soplo apreciable sin fonendoscopio.

Roce pericárdico. Junto con la fiebre y el dolor precordial, forman la tríada característica de la pericarditis aguda. Su ruido se compara con el "frote del cuero nuevo", y no coincide con los tonos. Aumenta al hacer presión con el estetoscopio y al inclinar al niño hacia delante. Cuando aparece derrame pericárdico, si es de suficiente intensidad, desaparece el roce. A veces se parece mucho a un soplo, pero se puede diferenciar por la sensación de estar más próximo que los tonos y por no coincidir exactamente con una determinada fase del ciclo cardíaco.

EXPLORACIÓN VASCULAR ARTERIAL

La exploración clínica de los vasos sanguíneos se refiere ante todo a las arterias, en donde destaca la importancia clínica del pulso y de la tensión arterial.

Auscultación arterial. Puede realizarse sobre arteria femoral, auscultándola con estetoscopio en la base del triángulo de Scarpa, inmediatamente por debajo del pliegue inguinal. Normalmente se oye un tono que corresponde al momento de la diástole arterial. Cuando se aumenta la presión del estetoscopio se oye un soplo sistólico más o menos intenso según la energía de la compresión. En la insuficiencia aórtica, se ausculta un segundo soplo diastólico, más breve y menos fuerte que el sistólico, signo denominado "doble soplo femoral de Douroziez". El llamado "golpe sistólico o "pistoletazo femoral" se encuentra en la persistencia del ductus. En adolescentes no es raro el soplo carotídeo, casi siempre funcional.

Inspección. Se puede apreciar, sobre todo a nivel del cuello, un latido arterial visible, a veces muy intenso, constituyendo la "danza arterial" (insuficiencia aórtica, persistencia del ductus arteriosus). El latido arterial visible se puede encontrar en condiciones normales en niños delgados, febriles o muy emotivos.

Cuadro 17.2.1. Frecuencia cardíaca en la edad pediátrica

Edad	*Pulsaciones por minuto*
RN	120-170
1-6 meses	120-140
7-12 meses	100-130
2 años	90-120
3-5 años	72-100
6-10 años	70-100
Adolescente y joven	72-76 (máx. 100)

Palpación. Su finalidad es la exploración del pulso arterial. Se suele realizar en el canal radial, aunque en el RN y lactante puede ser preferible la palpación de la carótida y humeral. No hay que olvidar la palpación de la arteria femoral y la palpación simultánea del pulso de ambas radiales, que permite obtener datos de interés en el diagnóstico de algunas malformaciones congénitas del corazón y grandes vasos como en la coartación ístmica de la aorta, donde hay ausencia de pulso femoral.

En todo caso deben ser precisadas las *características del pulso*: frecuencia, intensidad, celeridad, amplitud y ritmo.

1. La frecuencia del pulso arterial varía en la infancia con la edad (Cuadro 17.2.1), siempre con tendencia a "taquicardia" fisiológica.
2. Según la intensidad del pulso se denomina "fuerte" o "débil".
3. La celeridad depende de la mayor o menor duración de la sístole y diástole arterial. Con arreglo a ella se habla de "pulso celer" o "saltón" si motiva la sensación de ser fuerte y breve, por la existencia de una gran diferencia tensional, como sucede con la insuficiencia aórtica y persistencia del ductus. Por el contrario, se habla de "pulso tardo o lento" si la sístole arterial es lenta, como ocurre en la estenosis aórtica valvular.
4. Por la amplitud o volumen del pulso se clasifica éste en "pulso lleno" y "pulso pequeño o filiforme".
   Este último, rápido y débil, da la impresión de aparecer y desaparecer; es signo de insuficiencia cardíaca.
5. El ritmo del pulso es un exponente muy aproximado del estado del ritmo cardíaco. Puede ser el pulso rítmico y arrítmico. Aunque en el diagnóstico de las arritmias requiere en todos los casos el examen del corazón por auscultación y, sobre todo, el estudio electrocardiográfico, se puede apreciar en la arritmia respiratoria un aumento de la frecuencia durante la inspiración. En el denominado "pulso paradójico" se aprecia, por el contrario, una disminución o desaparición del pulso durante la inspiración (apreciable en las pericarditis exudativas y constrictivas, así como en los tumores del mediastino).

La arritmia extrasistólica se manifiesta a la palpación por una contractura prematura y débil, una pausa larga y una pulsación siguiente enérgica. Entre ellas se encuentran el pulso bigémino (asociación de una contracción normal y una extrasístole) muy propio de la intoxicación digitálica, y el pulso dicroto (pulsación débil que se produce inmediatamente después de la normal) propio de la fiebre tifoidea.

Tensión arterial. La exploración clínica se completa con la recogida de esta variable, especialmente si es distinta la tensión del pulso entre las extremidades. Las conocidas técnicas de oscilometría y Doppler pueden ser sustituidas por la de isquemia o *flush*. En los últimos años se ha dado gran importancia al control precoz de la hipertensión arterial (HT) para la prevención posterior de enfermedades coronarias y accidentes vasculares cerebrales. En la edad pediátrica debe conocerse que, en bastantes ocasiones, el aumento de la tensión arterial es secundario a algún trastorno identificable y que en muchos casos será curable. Es sabido que la hipertensión esencial, presente en el 20% de la población, se puede manifestar ya precozmente en la edad pediátrica. *Este importante tema es objeto del capítulo 17.14.*

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Son numerosas, por lo que se exponen de menor a mayor complejidad:

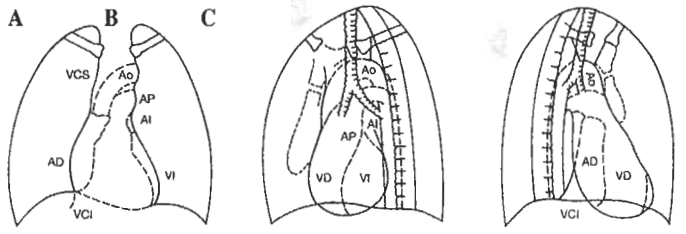


Figura 17.2.3. Correlaciones anatomo-radiológicas de las distintas cavidades cardíacas y grandes vasos. Radiografías practicadas sucesivamente en posición posteroanterior (A), oblicua anterior derecha (B) y oblicua anterior izquierda (C). VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; AD y AI: aurículas derecha e izquierda; VCS y VCI: venas cavas superior o inferior; AP: arteria pulmonar; Ao: aorta.

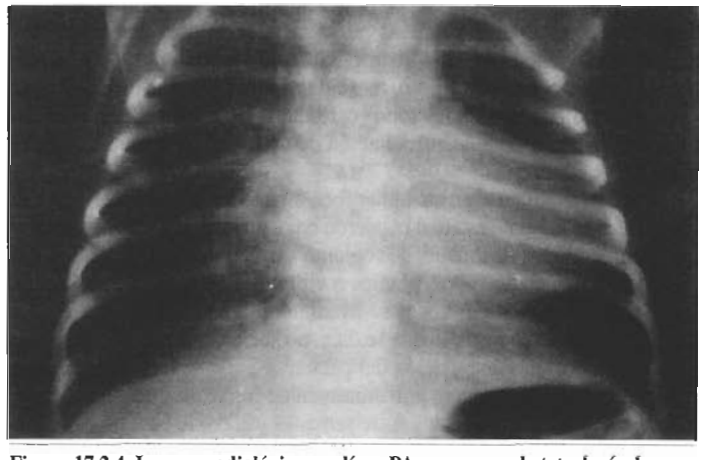


Figura 17.2.4. Imagen radiológica cardíaca PA en un caso de tetralogía de Fallot. Destaca el corazón en zueco y la hiperclaridad pulmonar.

Radiología

Se realiza en posición antero-posterior y en posiciones oblicua anterior derecha (OAD) e izquierda (OAI) y lateral. En algunos casos se asocia a un esofagograma mediante la ingestión simultánea de un contraste radioopaco.

El análisis debe considerar en cada caso: 1) calidad técnica; 2) *situs* víscero-atrial; 3) posición de la punta; 4) índice cardiotorácico (IC/T); 5) cambios en la silueta; y 6) en la vascularidad pulmonar. Debe prestarse atención a la relación del tórax con las vísceras abdominales (hígado, cámara gástrica), esqueleto, posición de las escápulas, hemidiafragmas, partes blandas y morfología esofágica.

A continuación se calcula el *IC/T* mediante la relación del diámetro transverso del corazón (C) con el del tórax (T), multiplicado por 100. Es un parámetro cuantitativo útil por su fácil y rápida ejecución permitiendo además establecer comparaciones posteriores; se consideran límites superiores de la normalidad los valores de 65 por 100 en neonatos; 55 por 100 hasta la edad de dos años y 50 por 100 en edades ulteriores.

El análisis de la morfología de la silueta cardíaca, en las proyecciones ya señaladas, aporta datos en torno a la morfología de las cavidades y grandes arterias, que pueden sugerir determinadas anomalías (situs inversus, transposición, dilataciones). La hiperplasia tímica fisiológica modifica la silueta cardíaca en los primeros meses de la vida (Fig. 17.2.3). Finalmente se considera el estado de la vascularización pulmonar. Las imágenes redondeadas y los tractos marcados hasta la periferia se ven en los cortocircuitos arteriovenosos por dilatación arterial. Hiperclaridad en cardiopatías congénitas con estenosis pulmonar (Fig. 17.2.4). Redistribución del flujo a los vértices, con hilios borrosos y líneas de Kerley en la estasis venocapilar. Imágenes de enfisema lobar por compresión bronquial en las dilataciones arteriales de los cortocircuitos arteriovenosos.

Electrocardiograma

El ECG es una exploración más entre las que se van considerando y, como tal, ha de valorarse. Entre sus ventajas se citan: asequible, mane-

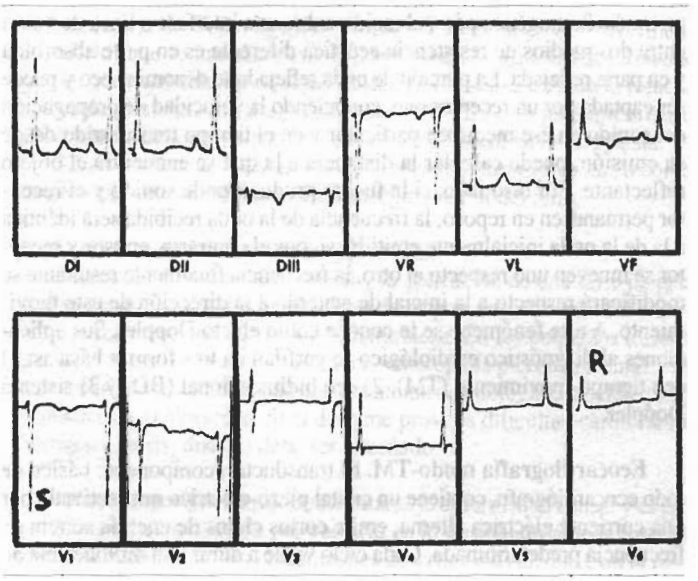


Figura 17.2.5. ECG con predominio izquierdo. La S en derivación V1 indica alejamiento del vector de despolarización, que se dirige a V6 (R).

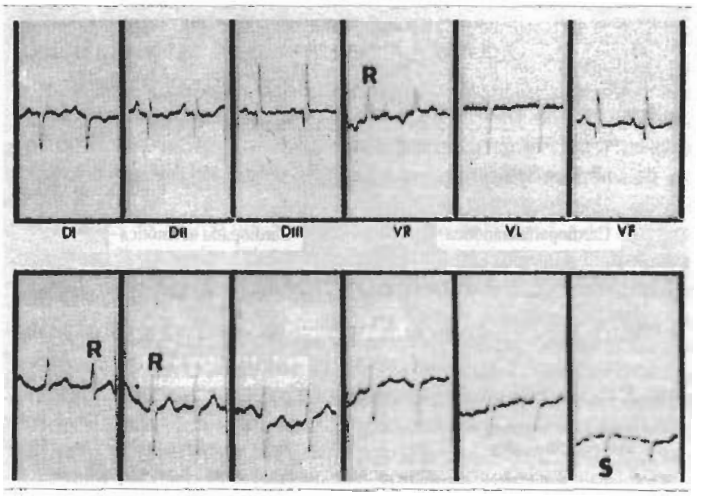


Figura 17.2.6. ECG con predominio derecho. La R en derivación V1 indica aproximación del vector de despolarización, que se aleja de V6 (S).

jable, incruento, barato y repetible. Entre sus inconvenientes: breve duración, sólo en vigilia, en reposo y en una posición. El ECG registra la forma en que se desarrolla la actividad eléctrica del corazón y cómo se propaga; por esta razón, es en las disritmias donde tiene su máxima aplicación. El nudo gordiano para entender su fundamento estriba en recordar: 1) que la actividad eléctrica instantánea de toda la masa muscular cardíaca se representa por un vector, que tiene carga positiva en la cabeza y negativa en la cola; 2) convencionalmente se acepta que, cuando el vector se dirige con su carga positiva al electrodo de una derivación, se produce un trazado con deflexión u onda de registro hacia arriba; 3) cuando el vector se aleja de una derivación, ésta recoge entonces la cola negativa y la deflexión en el papel es hacia abajo. Por tanto, al hacer el registro, las ondas hacia arriba indican que la electricidad y masa muscular que la origina se encuentran orientadas hacia esta derivación. Que si está a la izquierda indicará un predominio izquierdo y viceversa en el caso de que esté a la derecha.

Deben distinguirse la técnica de registro y el proceso de análisis. En cuanto a técnica, conviene disponer de un registro de 15 derivaciones (6 frontales y 9 precordiales), fragmento de 3 derivaciones simultáneas y 60 cm de longitud por cada bloque de derivaciones.

El análisis conviene que siga una secuencia ordenada: 1) medida de frecuencia de ondas P (auricular) y QRS (ventricular), con sus rangos y relación en el ciclo; 2) valoración del ritmo o regularidad de las citadas ondas; 3) medida del eje eléctrico de P, QRS y T; 4) medida de la duración de los espacios PR, QRS y QT; 5) valoración del voltaje y forma de las ondas del complejo P-QRS-T; 6) forma de repolarización a través del espacio ST y onda T. Como resumen del análisis se indicará la frecuencia media, tipo de ritmo y alteraciones detectadas. Existen tablas con valores normales y sus límites en relación con la edad y frecuencia cardíaca.

El ECG puede informar sobre disritmias, hipertrofias, sobrecargas, isquemias, inflamaciones, trastornos electrolíticos y efecto de fármacos, comportándose como guía útil en la vigilancia de la terapia digitálica (Fig. 17.2.5).

El ECG normal experimenta variaciones a lo largo de la vida, siendo diferente en la primera semana, primera infancia, edad escolar y adulto. La peculiaridad de la época neonatal obliga a destacar que, aun en corazones sanos, es habitual y fisiológico el predominio de cavidades derechas, la frecuencia cardíaca más alta, voltajes más amplios, melladuras, disritmias y onda T positiva en derivaciones V1 en la primera semana de vida (Fig. 17.2.6). Sólo en contadas ocasiones puede tener valor patognomónico (bloqueo aurículo-ventricular completo y Ebstein).

Fonocardiografía

Permite decidir en casos de auscultación dudosa o difícil y es de gran ayuda para el aprendizaje de la técnica auscultatoria. Recoge de modo

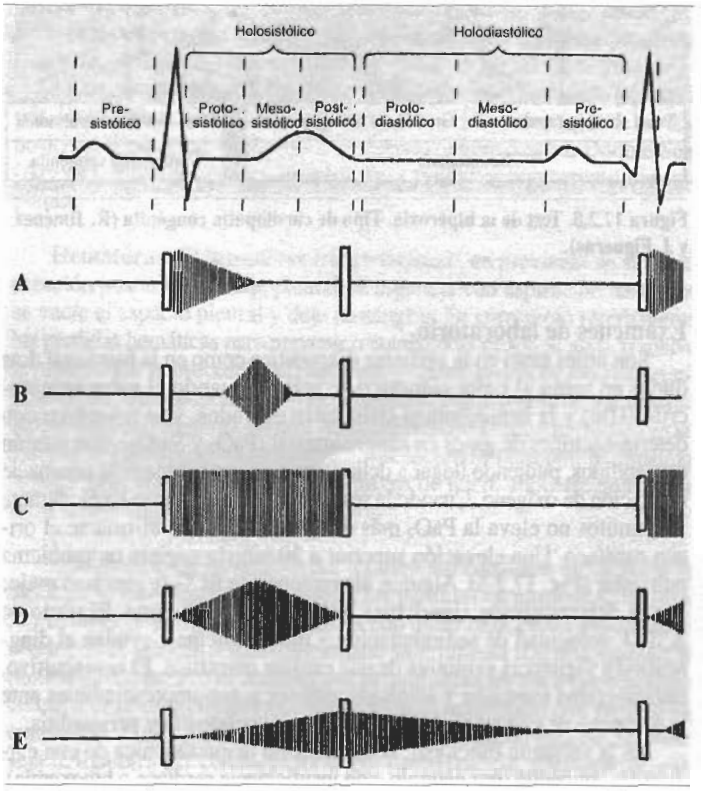


Figura 17.2.7. Fonocardiograma y su relación con el ECG, junto con algunos soplos cardiacos característicos. A) insuficiencia mitral. B) Soplo diamantino de estenosis aórtica. C) Soplo en meseta o en banda de la comunicación interventricular. D) Soplo fusiforme en la persistencia del conducto arterioso. E) Fístula arteriovenosa.

gráfico las ondas sonoras producidas por los tonos cardíacos y los ruidos sobreañadidos. Asimismo, sus registros constituyen documentos susceptibles de ser conservados y comparados en la evolución de un proceso (intensidad de soplos, frotes, modificaciones de ruidos) (Fig. 17.2.7).

En su interpretación se sigue la pauta de identificar: 1) el registro de referencia, usualmente el ECG; 2) el primer ruido, que coincide con el descenso de la R y el segundo con el final de la T; 3) el tercer ruido provocado por el rápido hiperaflujo de sangre a los ventrículos, se percibe en una posición intermedia entre el segundo y el primer ruidos; 4) a veces existe un cuarto tono, debido a la contracción auricular y que sólo se percibe cuando está bien separado del primer ruido, como sucede en la disociación aurículo-ventricular; 5) los hallazgos sistólicos entre ambos y los diastólicos por detrás del segundo; 6) ruidos sobreañadidos, forma, intensidad y duración de los hallazgos.

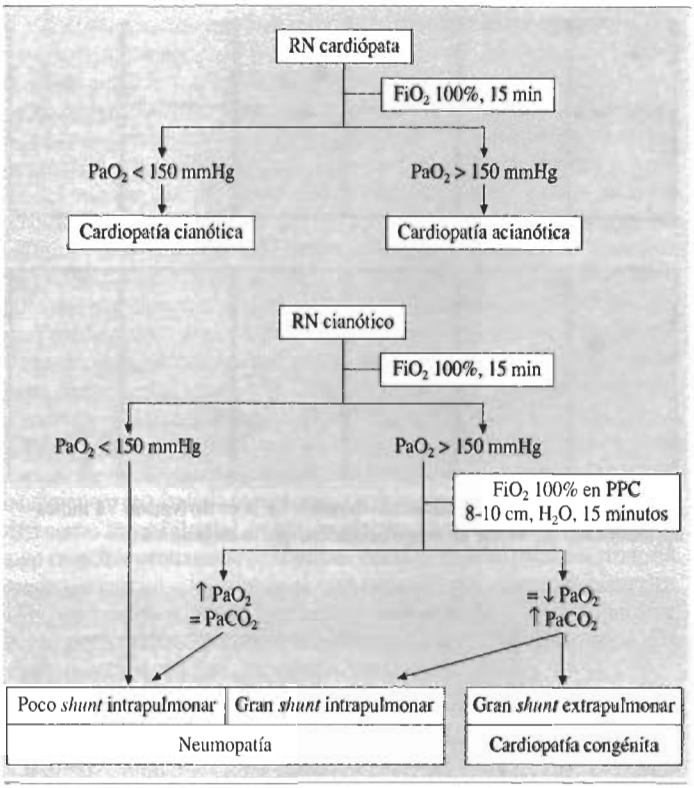


Figura 17.2.8. Test de la hiperoxia. Tipo de cardiopatía congénita (R. Jiménez y J. Figueras).

Exámenes de laboratorio

Son útiles tanto en la vertiente diagnóstica como en la funcional. Las dudas en torno al color cianótico se aclaran cuando el valor hematocrito (Hto) y la hemoglobina (Hb) están elevados, y se resuelven con determinaciones de gases en sangre arterial (PaO_2 y $SatO_2$), que estarán descendidos, pudiendo llegar a delimitar su origen mediante la prueba de inhalación de oxígeno. Cuando la respiración de oxígeno al 100% durante 15 minutos no eleva la PaO_2 más de 8 mmHg, puede afirmarse el origen cardíaco. Una elevación superior a 30 mmHg sugiere un problema pulmonar (Fig. 17.2.8). Algunas alteraciones de ECG se precisan mejor con la determinación simultánea de calcemia y kaliemia. El título de ASLO, velocidad de sedimentación y mucoproteínas, ayudan al diagnóstico y vigilancia evolutiva de una carditis reumática. El hemocultivo, enzimograma muscular y serología antivírica, son imprescindibles ante la sospecha de endocarditis bacteriana, miocardiopatía y pericarditis.

En la vertiente funcional, la repercusión hemodinámica de una cardiopatía congénita (por ejemplo, con insuficiencia cardíaca o hipoxemia), se valora mejor si se dispone de un recuento hemático de rutina, ionograma sérico, urea plasmática y urinaria, proteínas totales en plasma, equilibrio ácido-básico, calcemia, glucemia y gasometría que, además, constituyen la guía para la elección de medidas terapéuticas y asistenciales y para el control de sus resultados.

Otras exploraciones, como carotidograma, apexcardiograma, yugulograma, vectocardiograma, balistocardiograma, no ofrecen especiales ventajas en la vertiente pediátrica de la cardiología.

Ecocardiografía y Doppler

El ultrasonido (US) se define como aquella energía acústica que supera los rangos de la audición humana (20.000 Hz = 20 kHz). Su génesis se obtiene artificialmente a partir de ciertas sustancias cristalinas o cerámicas con propiedades piezoeléctricas, es decir, capaces de convertir energía mecánica en eléctrica y viceversa. Sometidas al estímulo de una corriente eléctrica, estas materias se deforman y vibran provocando ondas de sonido cuya frecuencia depende fundamentalmente del tallado y forma del cristal. Con frecuencias superiores a los 2.000 kHz (2 MHz) se obtiene un haz de sonido direccional, que se comporta prácticamente como una onda luminosa: se propaga en línea recta y a velocidad constante por un medio homogéneo pero, al incidir sobre una interfase o línea de unión entre dos medios de resistencia acústica diferente es en parte absorbida y en parte reflejada. La porción de onda reflejada se denomina eco y puede ser captada por un receptor que, conociendo la velocidad de propagación del sonido en ese medio en particular y en el tiempo transcurrido desde su emisión, puede calcular la distancia a la que se encuentra el objeto reflectante. Por otro lado, si la fuente productora de sonido y el receptor permanecen en reposo, la frecuencia de la onda recibida será idéntica a la de la onda inicialmente emitida; si, por el contrario, emisor y receptor se mueven uno respecto al otro, la frecuencia finalmente resultante se modificará respecto a la inicial de acuerdo a la dirección de este movimiento. A este fenómeno se le conoce como efecto Doppler. Sus aplicaciones al diagnóstico cardiológico se perfilan en tres formas básicas: 1) eco tiempo-movimiento (TM); 2) eco bidimensional (BD) y 3) sistema Doppler.

Ecocardiografía modo-TM. El transductor, componente básico de todo ecocardiógrafo, contiene un cristal piezo-eléctrico que, activado por una corriente eléctrica alterna, emite cortos ciclos de energía sonora de frecuencia predeterminada. Cada ciclo viene a durar una millonésima de segundo y se repite unas mil veces en un segundo de modo que, entre cada uno de ellos, el cristal queda en reposo y en disposición de recibir las señales reflejadas por las distintas estructuras cardíacas atravesadas por el haz, transformándolas en señales eléctricas que, convenientemente manipuladas, se convierten en espículas oscilantes (modo-A) o puntos luminosos (modo-B) de brillo proporcional a la cantidad de energía sonora reflejada y que se ordenan sobre una escala de profundidad de acuerdo a su distancia relativa al transductor. Si se introduce el factor tiempo haciendo discurrir el modo-B sobre un osciloscopio de velocidad uniforme o un papel de registro continuo, los puntos se transforman en líneas ondulantes (modo-TM) que se pueden referir a otros parámetros cardíacos como el ECG y cuya particular morfología es reconocible por su situación y movimiento. La aplicación de estos US permitirá el registro de las diversas estructuras cardíacas (paredes, cavidades, tabiques, válvulas, vasos), configurando imágenes tanto de normalidad, como de las variaciones patológicas (Fig. 17.2.9). La medición de distancias, grosores y movilidad en el tiempo, hacen posible los cálculos de función ventricular, intervalos sistólicos, constituyendo el modo tiempo-movimiento que, además de la imagen, proporciona datos sobre la función.

La combinación del registro ecográfico con la inyección simultánea de un producto líquido ofrece la posibilidad de registrar las interfases que originan las microburbujas que forman los gases disueltos en la sangre, debido al fenómeno conocido como "cavitación". Las ecos así registradas dan una imagen de aspecto lineal múltiple, por lo que, debido a la condición dinámica de la circulación, pueden seguirse en su trayecto y ser relacionados con las diversas estructuras anatómicas. De ello resultan interpretaciones hemodinámicas, de gran valor en el diagnóstico anatómico y funcional.

Ecocardiografía bidimensional. El ecocardiograma en modo-M, a pesar de su indudable utilidad, ofrece solamente una imagen lineal del corazón en función del tiempo a lo largo de un único eje de profundidad. Exige, pues, un complicado proceso imaginativo para identificar cada línea ondulante con la estructura cardíaca que la genera y amalgamar mentalmente el cuadro global resultante. Los aparatos de ecocardiografía bidimensional, en cambio, utilizan varias líneas de información en modo-B que, alineadas en contigüidad sobre el segundo eje, de acuerdo a la posición que ocupaba el haz de sonido al generarlas en un momento dado, componen la imagen anatómica del corazón en un plano de corte. La repetición del proceso unas treinta veces por segundo añade la sensación del movimiento del tiempo real.

La principal ventaja de las técnicas bidimensionales es que permiten explorar el corazón en diferentes planos y desde distintos ángulos para, con las imágenes así obtenidas, integrar la anatomía cardiovascular en tres dimensiones.

Posición paraesternal. La ventana acústica utilizada corresponde a la zona comprendida entre los espacios intercostales 21 a 51 a lo largo del borde parasternal. Aporta información sobre la situación espacial del

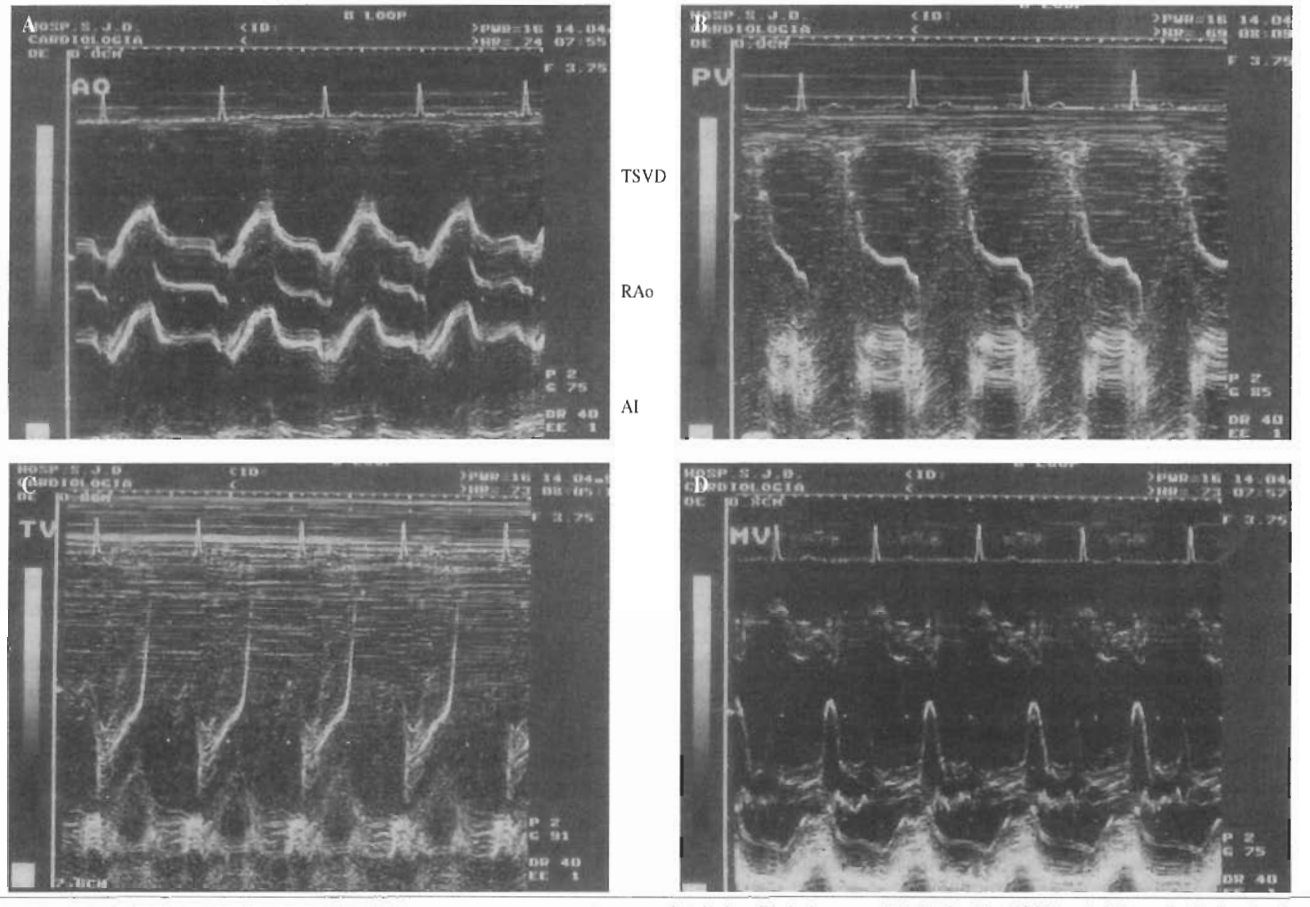


Figura 17.2.9. Eco modo TM. Trazados correspondientes a las diferentes válvulas. A) Aórtica. B) Pulmonar. C) Tricúspide. D) Mitral. AI: aurícula izquierda; RAo: raíz aórtica; TSVD: tracto salida de ventrículo derecho.

corazón con respecto al plano frontal del tórax. Permite evaluar los tractos de salida ventricular derecho e izquierdo, tracto de entrada del ventrículo derecho en el plano longitudinal y cuerpo ventricular izquierdo, mitral, grandes arterias, bifurcación pulmonar en el plano transversal.

Posición apical. La ventana acústica corresponde al punto de máximo latido apexiano. Se suele practicar con el paciente en decúbito lateral izquierdo y presentando el ápex en la parte superior de la pantalla y cavidades izquierdas a la derecha. Esta ventana ofrece información sobre las cuatro cámaras cardíacas, dos cámaras y tracto de salida ventricular izquierdo (Fig. 17.2.10).

Posición subcostal. Es una de las ventanas de acceso más completas, pues permite cortes longitudinales, transversales y de cuatro cámaras del corazón, que localizan el drenaje de cavas en aurícula derecha y mejoran la identificación de las conexiones atrio-ventriculares y ventrículo-arteriales, poniendo las bases del diagnóstico cardíaco segmentario. En el RN es básica. Desde esta ventana se podría evaluar la aorta abdominal en situación descendente izquierda, las cuatro cámaras y tractos de salida ventriculares derecho e izquierdo en el plano longitudinal. En el plano transversal visualizaremos ambos ventrículos, cuerpo y salida de ventrículo derecho rodeando a la aorta y eje de cavas. Desde este punto, girando y oblicuando ligeramente el transductor, se consigue visualizar la salida aórtica, su cayado y la descendente en un mismo plano.

Posición supraesternal. Es la última de las ventanas acústicas habitualmente utilizadas en el registro. Se practica con el cuello en hiperextensión ligera. Longitudinalmente reproduce la imagen de un aortograma en lateral registrando las porciones ascendente, transversa y descendente del cayado aórtico, la salida de los vasos supraaórticos y, abrazada por la aorta, la rama pulmonar derecha, que queda seccionada transversalmente. En el plano transversal estudia las venas cava superior e innominada y la aorta, seccionada ahora transversalmente y cruzando sobre la rama pulmonar derecha, que se prolonga hacia la izquierda en el tronco pulmonar.

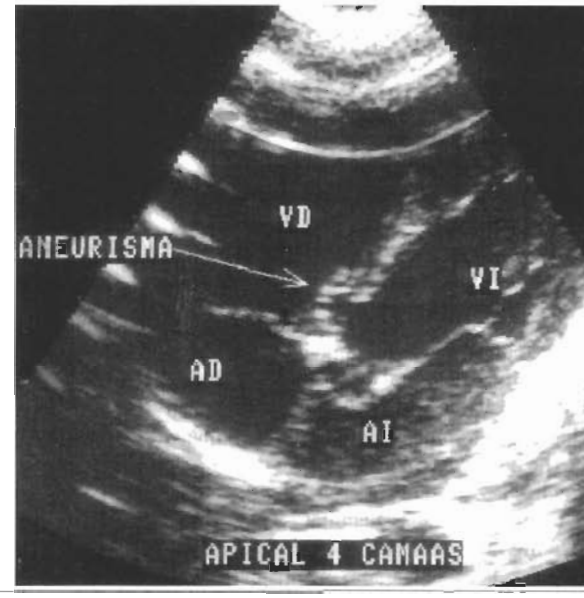


Figura 17.2.10. Eco bidimensional, corte apical 4 cámaras. Se observa la interrupción del septo ventricular en la zona membranosa de la cruz del corazón, con formación de un casquete de tejido aneurismático, fenestrado en su vértice (flecha), como paso previo para una potencial oclusión espontánea. VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda (J. Ardura).

Ecocardiografía fetal. El estudio del corazón del feto se ha convertido en un examen importante dentro de la ecocardiografía. Requiere buenos conocimientos anatómicos y fisiopatológicos del sistema cardiovascular fetal. Permite un diagnóstico precoz de las diferentes cardiopatías estructurales.

Ecocardiografía tridimensional. De reciente desarrollo. Parte de la idea de registrar un ECO orientado en el espacio tridimensional. En la actualidad se están creando imágenes tridimensionales del corazón mediante estudios bidimensionales reconstruidos mediante técnicas complejas. También permite un estudio morfológico de otras regiones del feto.

Ecocardiografía Doppler. La sangre contiene partículas circulantes que, siguiendo el fenómeno Doppler, interceptan y reflejan los sonidos emitidos por un transductor fijo, modificando la frecuencia de emisión y permitiéndonos el análisis de las características del flujo sanguíneo expresadas en señal audio y registro en papel. Así pues, el análisis de la frecuencia Doppler permite determinar la velocidad del flujo de la sangre y, mediante ciertas fórmulas y cálculos, también la presión. La aplicación conjunta de eco BD y sistema Doppler hace posible medir de manera incruenta las diferencias de presión entre cámaras y vasos, es decir, el gradiente transvalvular. Además de la medición de la presión arterial, la técnica Doppler es un complemento fundamental del eco BD, haciendo posible el estudio morfológico, la dirección del flujo y la cuantificación de presiones. *En la Lámina de color XI se exponen varios ejemplos de ECO color en CC.*

Doppler pulsado. Utiliza, como en la ecocardiografía convencional, un transductor único que actúa alternativamente como emisor y receptor. Por el mismo mecanismo, conocido el tiempo que tarda en retornar la señal emitida, cabe analizar el efecto Doppler en un área muy pequeña a profundidades seleccionadas a lo largo del haz de sonido (volumen muestra). La posición exacta del "volumen muestra" se establece combinando una imagen bidimensional que determina, además, fácilmente el coseno del ángulo 0. Su limitación es que, en presencia de flujos de muy alta velocidad, la señal se satura provocándose ondas que erróneamente pueden interpretarse como flujos bidireccionales.

Doppler continuo. El equipo consta de dos transductores, cada uno con función diferente. Tanto la emisión como la recepción del US es continua por lo que las ondas reflejadas corresponden a todos los cambios de frecuencia encontrados a lo largo del haz. Es posible detectar, por tanto, máximas velocidades, pero no localizar un determinado fenómeno de profundidad.

Doppler en color. Se trata de una modalidad que permite el análisis cromático de los flujos sanguíneos, codificándolos de color distinto (rojo o azul) de acuerdo a su dirección, con distinto brillo de acuerdo a su velocidad y con diferente textura (efecto mosaico) según su calidad y que los presenta en tiempo real simultáneamente a imágenes ecocardíacas bidimensionales. La técnica, espectacularmente demostrativa, presenta limitaciones cuantitativas que, probablemente superadas en el futuro, harán esta técnica lo suficientemente informativa como para indicar la cirugía correctora del defecto detectado (Lámina en color XI). Los US han supuesto en el diagnóstico de la imagen la incorporación de un método fiable, incruento, rápido, repetible, de fácil manejo y exento de riesgo. Todo ello ha hecho accesible el estudio del corazón fetal, primer paso de la futura cirugía cardiológica prenatal y del tratamiento de las arritmias fetales. Además, el análisis cuantitativo Doppler de los flujos sanguíneos permite, entre otros, determinar el gasto cardíaco de modo mucho más fiable que con la ECO aislada, cuantificar cortocircuitos y medir gradientes de presión sustituyendo técnicas diagnósticas más invasivas.

Electrofisiología, ergometría, Holter

Electrofisiología. Véase también el capítulo 17.8.

El registro de la despolarización del haz de His y de las distintas regiones de las aurículas y ventrículos, junto con la estimulación eléctrica programada del corazón, permite el estudio de los mecanismos de las arritmias cardíacas. El estudio electrofisiológico (EEF) permite localizar el origen anatómico de las arritmias (taquicardias, bloqueos), definiendo las bases de su pronóstico y tratamiento. Las técnicas del EEF se han desarrollado en los últimos quince años. La técnica de registro del haz de His fue publicada en primer lugar por Scherlag en 1969, introduciéndose la estimulación programada en 1970. Desde entonces pocas variaciones se han producido en la aplicación de esta técnica en niños. La introducción de los catéteres se hace por vía femoral percutánea según la técnica de Seldinger (véase cap. 17.7). Una vez introducidos y colocados los electrocatéteres en las localizaciones anteriores se procede al registro y estimulación.

Las indicaciones más importantes son:

1. Trastornos de conducción: la localización anatómica del bloqueo, la estabilidad eléctrica del ritmo de escape, la evaluación de la conducción retrógrada, así como la presencia de otras arritmias asociadas, son los datos a evaluar en un enfermo con trastornos de conducción durante el EEF.
2. Enfermedad del nodo sinusal: el EEF permite una correcta evaluación de la función sino-atrial, tanto en enfermos con enfermedad del nodo sinusal primaria como secundaria a cirugía cardíaca. Gran interés presentan los enfermos con cardiopatías congénitas corregidas por vía auricular (d-TGA, CIA) por la alta incidencia de enfermedad del nodo sinusal que aparece en su seguimiento a largo plazo.
3. Taquicardia supraventricular y síndrome de WPW: el EEF permite definir el mecanismo de las arritmias supraventriculares así como la localización anatómica de las vías anómalas en el síndrome de WPW. Estos datos aportan una aproximación terapéutica adecuada (fármacos, cirugía) y abren posibilidades con vistas a otros tratamientos (fulguración).
4. Arritmias ventriculares: la inducción de taquicardias ventriculares en el EEF se considera un criterio fiable de la presencia de estas arritmias clínicamente en pacientes con cardiopatía isquémica; gran interés presenta este hecho en pacientes con cirugía ventricular, por la posibilidad de muerte súbita en el seguimiento a largo plazo.

Prueba de esfuerzo (ergometría). La evaluación del estado de función cardiovascular durante el esfuerzo es más sensible e informativa que el examen de dicha función realizada durante el reposo. El test de esfuerzo (ergometría) en la edad pediátrica es un método de estudio no invasivo muy útil para la evaluación de la función cardiovascular, dado que somete al niño a un esfuerzo fisiológicamente muy similar a la actividad habitual del niño. El test de esfuerzo informa acerca de la capacidad física para realizar trabajo, del consumo de oxígeno, así como de los mecanismos que limitan dichos factores. Determinados factores fisiológicos y técnicos condicionan la realización de la prueba de esfuerzo en la edad pediátrica; entre los fisiológicos cabe destacar los derivados del crecimiento que influyen sobre el consumo de oxígeno, índices de trabajo y gasto cardíaco. Tres tipos de ergómetros están disponibles en la actualidad para la práctica de pruebas de esfuerzo: cicloergómetro, *treadmill* (cinta rodante) y *handgrip*. Cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes en la edad pediátrica, dependiendo de la edad del niño, espacio de que se dispone, tipo de patología a investigar y número de variables que se quieren monitorizar. La práctica de esta prueba implica el registro del ECG, tensión arterial, obtención de los índices de trabajo y medición de la ventilación e intercambio gaseoso pulmonar.

Indicaciones generales para realizar una prueba de esfuerzo. 1) Evaluar signos y síntomas específicos, los cuales pueden ser inducidos o agravados por el esfuerzo como estados sincopales. 2) Identificar respuestas adaptativas anormales que ocurren en niños con cardiopatía o con otras enfermedades. 3) Evaluar la eficacia del tratamiento médico o quirúrgico. 4) Estimar los niveles de capacidad funcional para la participación en actividades recreativas, deportivas y vocacionales. 5) Evaluar el pronóstico.

Evaluación de las enfermedades cardiovasculares mediante la prueba de esfuerzo. 1) Capacidad funcional: la capacidad de trabajo evaluada por medio del consumo de O_2 y otros índices de trabajo pueden ser afectados por variadas formas y grados de severidad de afectación de la función cardiovascular. La valoración de estos parámetros puede proporcionar una información objetiva de la intolerancia al esfuerzo, revelando los mecanismos adaptativos que se producen durante el mismo, así como los mecanismos que limitan la capacidad de trabajo. 2) Ritmo cardíaco: el ritmo cardíaco puede ser evaluado durante el esfuerzo, estudiando las alteraciones que ocurren en pacientes con cardiopatía o con otras enfer-

medades. Variadas alteraciones del ritmo cardíaco pueden ser inducidas o agravadas durante el esfuerzo. Particular importancia presentan las arritmias ventriculares que ocurren en el contexto de determinadas cardiopatías corregidas (tetralogía de Fallot). La prueba de esfuerzo es, junto a otras técnicas de estudio (Holter, EEF), método de estudio obligado de estas alteraciones del ritmo cardíaco, dada su gran importancia terapéutica y pronóstica. 3) Tensión arterial: la tensión arterial sistólica aumenta durante el esfuerzo; pocas variaciones presenta la diastólica. Una ausencia de aumento de la tensión arterial o un aumento subnormal de la misma refleja situaciones de obstrucción severa al tracto de salida ventricular izquierdo o deterioro importante de la función ventricular. Respuestas hipertensivas pueden encontrarse en el seguimiento de pacientes con coartación arterial primaria o secundaria de causas no cardiológicas. 4) Isquemia miocárdica: la depresión del ST inducida por esfuerzo puede ocurrir en varios tipos de problemas cardiovasculares en la edad pediátrica. Estas situaciones incluyen obstrucciones a los tractos de salida ventricular derecho e izquierdo, coartación de aorta, insuficiencias mitral y aórtica, anomalías coronarias, miocardiopatías. La amplitud de la depresión del ST está relacionada con la intensidad de la anomalía cardíaca.

Prueba del esfuerzo en enfermedades cardiovasculares específicas. Estenosis aórtica: el efecto de la obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo sobre la función cardiovascular puede no apreciarse enteramente con el ECC basal, Rx de tórax o gradiente hemodinámico en pico; en pacientes con gradientes hemodinámicos mayores de 50 mmHg la depresión del ST es más intensa, así como el aumento de la tensión arterial en esfuerzo máximo (10-20 mmHg). Habitualmente la liberación de la obstrucción mejora los datos de función cardiovascular, aunque esta mejoría depende del estado de gravedad previo.

Tetralogía de Fallot: tras la corrección de las cardiopatías congénitas cianógenas, importantes alteraciones de la función cardiovascular pueden ponerse de manifiesto con el esfuerzo; los índices de trabajo, frecuencia cardíaca y volumen latido, permanecen por debajo de lo normal, con una relación inversa a la edad de corrección total. La prueba de esfuerzo puede ser útil también en la valoración de arritmias ventriculares postcorrección.

Coartación de aorta: después de la corrección de la coartación de aorta algunos pacientes presentan hipertensión arterial intensa con el esfuerzo, así como gradientes de tensión arterial entre las extremidades superiores e inferiores; estos pacientes con gradientes con el esfuerzo deben ser evaluados angio-hemodinámicamente y los que presentan hipertensión en reposo o tras el esfuerzo sin obstrucción residual deben ser tratados con hipotensores. También se puede encontrar en estos pacientes depresión del ST asociada con el esfuerzo; múltiples causas pueden estar implicadas: HTA, obstrucción residual, lesiones asociadas o arteriosclerosis prematura son las causas más probables para explicarlo.

Bloqueo AV congénito: en pacientes con bloqueo AV congénito la frecuencia auricular alcanza respuestas normales con el esfuerzo, mientras que la frecuencia ventricular presenta pocos cambios. Generalmente los niños con esta patología presentan una actividad física normal; arritmias ventriculares inducidas por el esfuerzo y ciertos grados de deterioro de la función cardiovascular pueden observarse en estos pacientes, cuando se estudian seriamente con pruebas de esfuerzo.

Dentro de las *contraindicaciones* absolutas para la práctica de la prueba de esfuerzo se deben incluir todo proceso inflamatorio agudo cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio o HTA sistémica, entre otras. Contraindicaciones relativas serían la estenosis aórtica grave, arritmias ventriculares intensas, coronariopatías.

Electrocardiografía dinámica (Holter). El ECG convencional de 12 derivaciones, así como la monitorización electrocardiográfica en tiempo real, tienen importantes limitaciones como método de estudio de las alteraciones del ritmo cardíaco que aparecen episódicamente y en relación con actividades habituales del paciente. El estudio de electrocardiografía dinámica (EED) permite la práctica de registros electrocardiográficos de larga duración para posterior análisis e interpretación. Desde que Holter introdujo el sistema de monitorización electrocardiográfica ambulatoria en cinta magnética con interpretación acelerada, se han conseguido importantes innovaciones. En la actualidad hay una amplia variedad de sistemas de registro: a) registros a intervalo-fijo. b) Registros a paciente-activados. c) Registros arritmia-activados. d) Registros continuos. e) Registros a intervalo-fijo. El registro continuo permite el registro de ECG sobre cinta magnética durante períodos de tiempo de veinticuatro a cuarenta y ocho horas.

La finalidad de análisis de un registro EED es la detección de arritmias. Existen 3 estadios de la detección de arritmias: detección del QRS, clasificación del QRS e identificación del ritmo cardíaco. Un aspecto importante en la interpretación de un EED es considerar qué alteraciones deben considerarse anormales en una persona sin patología cardiovascular o si, por el contrario, esas alteraciones son reflejo de variaciones fisiológicas durante su actividad habitual.

EED en el síncope, mareo y palpitaciones. El EED es una técnica obligada en la evaluación de estos cuadros para aclarar su probable etiología cardiovascular. Dos tipos de poblaciones se presentan en el estudio de estos cuadros en la edad pediátrica: pacientes sin cardiopatía estructural de base y pacientes con cardiopatía estructural corregida o no. En los pacientes con estos síndromes y que no presentan cardiopatía de base el EED es bastante inespecífico. En pacientes con cardiopatía congénita corregida o no, los hallazgos en el EED son de gran interés pronóstico y terapéutico, junto con otras técnicas de estudio (EEF). Alteraciones paroxísticas y transitorias del ritmo cardíaco pueden encontrarse en la tetralogía de Fallot reparada quirúrgicamente, así como en la transposición de grandes arterias a la que se ha practicado la técnica de Senning o Mustard.

EED en el síndrome de muerte súbita del lactante. Es poco concluyente. Cuando en lactantes con predisposición a sufrir este síndrome se ha monitorizado el ECG junto con la respiración, se han encontrado pausas de apnea asociadas con bradicardia acusada, además de otras arritmias.

EED en bradiarritmias. La utilidad del EED en el estudio de las bradiarritmias se centra fundamentalmente en dos síndromes: la enfermedad del nódulo sinusal y el bloqueo AV. La enfermedad del nodo sinusal es infrecuente como arritmia primaria en niños; ocurre comúnmente asociada a la corrección de determinadas cardiopatías (d-TGA, CIA seno venoso). El bloqueo AV puede ser de dos tipos: congénito y adquirido. En ambos casos el EED permite valorar la estabilidad del ritmo de escape, así como la presencia de arritmias asociadas. En la valoración del bloqueo AV secundario a cirugía cardíaca la utilidad del EED es alta, dada la alta incidencia de muerte súbita que se presenta en estos pacientes.

EED en la taquicardia supraventricular y arritmias asociadas al síndrome de WPW. El papel del EED en el estudio y valoración de estas situaciones no está bien definido. La prevalencia de la taquicardia supraventricular es menor que la de las arritmias ventriculares y su curso clínico es, generalmente, más benigno. La morfología del QRS en la taquicardia supraventricular es igual al QRS en ritmo sinusal, lo cual dificulta su reconocimiento en el EED. El estudio EEF aporta más información en el mecanismo de las arritmias supraventriculares y la utilidad del EED se basa fundamentalmente en el seguimiento farmacológico o quirúrgico. Si al EED se añade una derivación esofágica aumenta la sensitividad diagnóstica.

EED en arritmias ventriculares. El ECG convencional de 12 derivaciones refleja solamente un minuto de actividad cardíaca y, por tanto, los extrasístoles ventriculares para ser registrados deben ocurrir a una frecuencia superior a uno por cada 100 QRS. El EED puede identificar una única extrasístole ventricular dentro de los 100.000 o más QRS contenidos en un registro de 24 horas. Los extrasístoles ventriculares son las alteraciones ECG más frecuentes investigadas en el EED, pudiendo ser fácilmente detectadas, cuantificadas y caracterizadas en EED. El significado de las arritmias ventriculares varía según se trate de pacientes con cardiopatía de base o sin ella. En pacientes tras cirugía cardíaca la presencia de arritmias ventriculares se ha asociado con una mayor incidencia de muerte súbita, recomendando su tratamiento, aunque es un tema en la actualidad no suficientemente aclarado. En niños sin cardiopatía, el significado de estas arritmias es considerado generalmente benigno.

EED en el control del seguimiento farmacológico. La utilidad del EED en el control y seguimiento de pacientes con tratamiento antiarrítmico es elevada, aunque inferior al EEF, fundamentalmente en arritmias ventriculares graves (TV), que pueden comprometer la supervivencia del enfermo. En conclusión, el EED es una técnica no invasiva que puede realizarse en niños de cualquier edad y que proporciona una alta información en el estudio de los tipos y mecanismos de las arritmias cardíacas, asociadas a otros métodos de estudio (prueba de esfuerzo y EEF).

Cateterismo diagnóstico

Aspectos fundamentales se encontrarán en el capítulo 17.7.

Mediante el cateterismo cardíaco se puede conocer la anatomía del corazón y grandes vasos y su situación hemodinámica. Por ser un estudio invasivo puede originar una serie de complicaciones que, aunque son infrecuentes, obligan a sopesar cuidadosamente las indicaciones. Si bien es un método diagnóstico por sí mismo, debe ir siempre precedido de una cuidadosa evaluación mediante historia clínica, exploración clínica, ECG, radiografía de tórax y otros métodos no invasivos. De modo que, antes del cateterismo, se haya establecido un diagnóstico, que en la mayoría de los casos será ya el definitivo y una serie de posibilidades diagnósticas diferenciales, para que la exploración pueda ser enfocada en el sentido de confirmarlo y concretar sobre determinados aspectos hemodinámicos y angiocardiográficos, o incluso en el de adoptar una actitud terapéutica durante el propio cateterismo. Como norma general se debe considerar indicado un cateterismo cardíaco cuando el beneficio obtenido exceda a los riesgos, es decir, siempre que sea necesario adquirir o confirmar unos datos de los que se vaya a derivar un planteamiento terapéutico y no se pueda llegar a él mediante métodos no invasivos.

No existen *contraindicaciones* absolutas, pero hay situaciones (anemia, crisis hipoxémicas, intoxicación digitálica, insuficiencia cardíaca congestiva, coagulopatía) que deben ser corregidas antes del cateterismo en la medida de lo posible, ya que pueden aumentar el riesgo.

Constituyen *indicación* frecuente los lactantes y neonatos con cianosis de origen cardíaco o con insuficiencia cardíaca congestiva que no responde al tratamiento médico, o bien va acompañada de algún otro factor que aconseje no retrasar el tratamiento quirúrgico, como la sospecha de aumento progresivo del flujo pulmonar con repercusión en las resistencias pulmonares. En niños que han sobrepasado la lactancia, la indicación viene a veces dada por una edad y momento hemodinámico adecuado para la cirugía, aunque no haya habido cambios clínicamente detectables. La evaluación de la cirugía requiere en ocasiones un estudio hemodinámico, especialmente cuando hay secuelas quirúrgicas o persiste un defecto residual que precisa nuevo tratamiento. El estudio de determinadas arritmias puede a veces ser, por sí mismo, una indicación de cateterismo. El desarrollo de *nuevas maniobras terapéuticas* (valvuloplastia, angioplastia intraluminal, embolizaciones de fístulas, oclusión del ductus, cierre de la comunicación interauricular y de la comunicación interventricular mediante dispositivos, implantación de *stents* en la recoartación de aorta o para la repermeabilización del ductus) ha permitido en los últimos años paliar o corregir determinadas cardiopatías mediante el cateterismo cardíaco terapéutico (véase cap. 17.7).

En la actualidad destacan las *indicaciones de cateterismo* en las cardiopatías con cianosis e insuficiencia cardíaca en el niño pequeño; la obtención de datos en niños escolares pendientes de cirugía inminente y, la valoración de los resultados postoperatorios y ciertos tipos de disritmia y formas graves de cardiopatía en general. A través del catéter se efectúan tomas de muestras para oximetría, se registran presiones y gradientes, sonido, ECG intracavitario, y pueden inyectarse diversos productos para obtener curvas de dilución de indicadores o contraste yodado para imágenes angiocardiográficas. El análisis de los datos obtenidos, informa acerca de las condiciones fisiopatológicas del corazón explorado (flujos, presiones, volúmenes, resistencias, área de orificios, distensibilidad, mecánica muscular), imagen de la estructura anatómica y de la función hemodinámica.

Cardiología nuclear, TC y RM

Cardiología nuclear. La inyección venosa en bolo de una solución con isótopos radioactivos, el contaje torácico con una gammacámara y el tratamiento mediante ordenador de la información obtenida, constituye otro método morfofuncional de aplicación en cardiología. Entre sus ventajas se cuentan las de ser poco invasivo, rápido, repetible, fiable, seguro y no interferir en las medidas asistenciales y el estado de salud del paciente. El principal inconveniente es el coste de la instalación. Proporciona información morfológica cavitaria, vascular y miocárdica; y, además, aporta datos funcionales, tanto derechos como izquierdos; permite cálculos de cortocircuitos y es complementario del US de manera que, cuando el diagnóstico morfológico es posible con el eco, puede obviar la necesidad del cateterismo. El actual desarrollo de los métodos de estudio de perfusión miocárdica ha potenciado esta técnica.

Figura 17.2.11. RM en la que se visualiza la presencia de coartación de aorta a nivel del istmo.

Tomografía axial computarizada (TC). Puede considerarse complementaria con los US. Sus desventajas son la menor accesibilidad y rapidez, riesgos, estudio dinámico y coste económico. Todo ello la sitúa en un segundo plano, a diferencia de lo que ocurre en el adulto donde cada vez se usa más. Con la técnica de multicorte se pueden estudiar las coronarias y su patología: aneurisma, fístula, malformación.

Resonancia nuclear magnética (RM). La RM es una exploración particularmente apropiada en cardiología, debido a que no es perturbada por el movimiento del corazón ni del flujo sanguíneo y, además, no necesita contraste. Se basa en la detección de la señal que emiten los protones (H+) corporales bajo la acción de un potente campo magnético externo, lo que permite construir una imagen tomográfica que delimita las estructuras con una capacidad de resolución muy alta y perfecta. La alta resolución de las imágenes del corazón y grandes vasos permite el diagnóstico de las distintas cardiopatías estructurales. Es de especial utilidad en la visualización de la aorta con distintos grados de coartación (Fig. 17.2.11), de modo que iguala los resultados de la angiografía digital.

Por otra parte, facilita información sobre el estado metabólico de las estructuras, en este caso del miocardio. Su principal inconveniente es su mayor coste, duración del método y necesidad de sedación para inmovilizar al niño pequeño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allan LD. A practical approach to fetal heart scanning. *Semin Perinatol* 2000; 24: 324-30.
- Ardura J. Desarrollo anatomofuncional del aparato circulatorio. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más citas bibliográficas de años previos).
- Goodacre S, McLeod K. Paediatric electrocardiography. *Br Med J* 2002; 324: 1382-5.
- Kawamata K, Watanabe K, Chiba Y. Prenatal diagnosis of congenitally corrected transposition of great arteries. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 16-9.
- Moore JW, Lock JE. Diagnostic and interventional catheterization in congenital heart disease. Boston: Kluber, 2000.
- Ortigado A, García García A, Guillén B et al. Transposición "corregida" de las grandes arterias aislada. Diagnóstico perinatal. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 237-40.

- Pérez-Lescure J, Garrido E, Robles P et al. Angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 579-82.
- Sahn DJ, Vick GW. Review of new techniques in echocardiography and magnetic resonance imaging as applied in patients with congenital heart disease. *Heart* 2001; 86 (Suppl 2): 1141-53.
- Segura-Stanford B, Dies-Suárez P, Arévalo-Salas A et al. Comparación de las medidas obtenidas por resonancia magnética con reconstrucción tridimensional y las obtenidas por angiografía digital para el diagnóstico de la coartación de aorta. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005; 62: 96-103.
- Siegel MJ. Multiplanar and three-dimensional multidetector row CT of thoracic vessels and airway in the pediatric population. *Radiology* 2003; 229: 641-50.
- Simpson JM, Moore P, Teitel DF. Cardiac catheterization of low birth weight infants. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1372-7.
- Todros T. Prenatal diagnosis and management of fetal cardiovascular malformations. *Curr Opin Obst Gynecol* 2000; 12: 105-9.
- Wolfson BJ. Radiologic interpretation of congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001; 28: 71-89.

17.3 Cardiopatías congénitas

J. Ardura

Cuando el cirujano pediátrico de Boston, Gross, ligó un conducto arterioso persistente por primera vez en 1938, no sólo confirmó la posibilidad de curación de estas afecciones, sino que inició la etapa actual, de creciente interés por la posibilidad de una terapéutica correctora total y precoz de casi todas las cardiopatías congénitas (CC). En otro caso, se producirán altos porcentajes de mortalidad, invalidez o de enfermedad crónica, con todas las consecuencias psicosociales señaladas a propósito de otras afecciones prolongadas del niño. Su frecuencia es elevada, ya que más del 50% de la patología cardíaca corresponde a las cardiopatías congénitas, porcentaje que tiende a incrementarse, conforme disminuyen las cardiopatías reumáticas que, por otra parte, como la endocarditis bacteriana, surgen a veces como complicaciones de primitivos defectos congénitos. Asimismo, los datos de tipo necrópsico señalan la existencia de un 4 a un 6% de CC en las autopsias infantiles. En revisiones neonatales, el porcentaje es del 8 al 10 por mil RN vivos, siendo graves en la cuarta parte de los casos. Los progresos diagnósticos, en especial la ecocardiografía, han aumentado considerablemente el número de CC diagnosticadas a expensas, sobre todo, de lesiones menores, como los pequeños defectos del tabique interventricular. Además interesan, por su importante intervención en la mortalidad infantil, aumentando el porcentaje cuanto más cerca se está del momento del nacimiento, hasta el punto de que motivan un 25% de mortalidad en el primer mes de vida, e incluso las más graves conducen al *exitus* en el 20% en la primera semana.

En cuanto al tratamiento, iniciado por la citada intervención de Gross y seguido por Blalock y Taussig con su anastomosis subclavia-pulmonar para la tetralogía de Fallot y por Crafoord con la resección y anastomosis término-terminal para la coartación ístmica de la aorta, ha progresado de forma impresionante, de modo que en el momento presente permite la solución quirúrgica precoz y total de las anomalías más complejas, como la transposición de los grandes vasos, no limitándose a intervenciones paliativas, como los cortocircuitos tipo Blalock-Taussig y Glenn, el agrandamiento del foramen oval de Rashkind o el estrechamiento o *banding* de la arteria pulmonar. De este modo, más de la mitad de los neonatos afectos de cardiopatías graves pueden salvarse por técnicas paliativas o correctivas. Se consigue, así, disminuir la mortalidad y obtener mejores resultados funcionales que en el niño mayor, donde se pueden sumar a la malformación inicial alteraciones irreversibles de la circulación pulmonar o del músculo cardíaco.

En relación con el diagnóstico, se acepta la posibilidad de orientarlo en un alto número de casos, utilizando los métodos de examen clínico, ayudados por exámenes complementarios habituales, como son el ECG y exploración radiológica elemental, máxime si se suma la *ecocardiografía*, que ofrece una gran seguridad diagnóstica; sólo en aquellas cardiopatías donde se supone la necesidad de una cirugía precoz, hipertensión arterial pulmonar o asociación compleja, será conveniente o necesario confirmarlo con el estudio hemodinámico (cateterismo, angiocardiografía, etc.). Los métodos de la nueva genética permiten conocer el origen de un amplio número de CC, como las que presentan la microdeleción 22q11 (CATCH 22 o, mejor, síndrome de DiGeorge/velocardiofacial DG/VCF).

Es fundamental insistir en el interés de conocer este capítulo por parte de todo médico que dedica total o parcialmente su tiempo a la clínica infantil. Sobre todo le interesan los fundamentos de un *diagnóstico precoz*. Se recordará que los datos básicos para sospechar una CC en el niño, aunque aquí se hace especial referencia al RN y lactante, siguen siendo la aparición de un soplo cardíaco, cianosis, insuficiencia cardíaca o, más rara vez, cardiomegalia. Se trata de una situación clínica frecuente y de gran responsabilidad, ya que cualquier error por defecto o por exceso puede entrañar consecuencias graves para el paciente y también para la misma familia, dada la conmoción psicológica que a menudo ocasiona. A veces, los síntomas se ofrecerán con una claridad o intensidad tales que la orientación será fácil, pero en otros obligarán a un difícil diagnóstico diferencial. Conocer bien la semiología de los síntomas principales antes mencionados (véase cap. 17.2) es la mejor base de un diagnóstico precoz lo más exacto posible. Sin esta premisa, los ingentes progresos para el diagnóstico y tratamiento pueden ser de escasa utilidad.

SISTEMÁTICA. CLASIFICACIÓN

Constituye un reto de difícil solución. Cada autor aporta novedades orientadas al perfeccionamiento, sin que resulten plenamente convincentes; en los últimos años, las bases utilizadas han sido la aproximación segmentaria y las aplicaciones de la informática, para establecer todas las combinaciones posibles, aunque ninguna propuesta se ha implantado con carácter definitivo. En esta disyuntiva, se opta aquí por la sencillez que conjuga los aspectos clínico-prácticos, tomando como base las situaciones sindrómicas. En el marco general de los problemas cardiológicos congénitos destacan las situaciones sindrómicas siguientes: cardiopatías congénitas por cortocircuito (de izquierda a derecha, de derecha a izquierda, cruzados o mixtos), cardiopatías congénitas por estenosis (aórtica, pulmonar, coartación, mitral), cardiopatías congénitas propias del RN con insuficiencia cardíaca precoz y/o cianosis. La consideración clínica de la edad, color de la piel y la vascularización pulmonar, permiten utilizar para el diagnóstico una sistemática asequible (Cuadro 17.3.1). De acuerdo con esta clasificación, se considerarán los aspectos relacionados con las malformaciones cardíacas de mayor interés. Antes de comenzar el estudio detallado de las diversas cardiopatías congénitas, interesa definir dos grandes situaciones, que servirán para orientar el diagnóstico concreto en un porcentaje elevado de casos de CC: se trata de los *shunts*, derivaciones o cortocircuitos y las estenosis. Se considera *shunt* a la situación en la que la sangre pasa de forma anormal a través de una comunicación entre los circuitos arterial y venoso. Estenosis hace referencia a la disminución de la luz de las arterias pulmonar o aorta.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS POR CORTOCIRCUITO

La comunicación puede localizarse en el corazón o los vasos conductores de la sangre. Dentro del corazón puede radicar a diversos nive-

Cuadro 17.3.1 Clasificación clínico-práctica de las cardiopatías

Cardiopatías congénitas
- Acianóticas
  - Con plétora: cortocircuitos arterio-venosos
    - Nivel venoso
    - Nivel auricular
    - Nivel ventricular
    - Nivel arterial
  - Sin plétora: estenosis
    - Pulmonar
    - Aórtica
    - Coartación aórtica
- Cianóticas
  - Con plétora: cortocircuitos mixtos
  - Con isquemia: cortocircuitos veno-arteriales con estenosis pulmonar («situación» Fallot)
- Del neonato
  - Con insuficiencia cardíaca
    - Con plétora: *shunt* aurículo-ventricular
    - Con estasis: hipoplasia izquierda
    - Circulación mixta: coartación aórtica
  - Con cianosis
    - Con plétora: transposición de grandes arterias
    - Con isquemia: atresia pulmonar, estenosis pulmonar

Cardiopatías adquiridas
- Infecciosas/inflamatorias
- Valvulares
- Pericárdicas

Miocardiopatías
- Primarias (etiología desconocida)
- Enfermedades específicas del músculo cardíaco

Disritmias
- Con frecuencia elevada
- Con frecuencia baja
- Formas peculiares

les como más adelante se concretará. En dependencia con la dirección de la corriente sanguínea a través del cortocircuito, se conocen tres formas: directo o arteriovenoso; invertido o venoarterial; y mixto, cuando se produce en las dos direcciones, si bien una de ellas suele ser predominante. Cuando inicialmente es arteriovenosa, luego se hace mixto y, finalmente, invertido o venoarterial, se origina la situación conocida por "síndrome de Eisenmenger". La dirección de la corriente dependerá del lugar de asiento de la lesión anatómica, así como de los regímenes circulatorios a nivel de la misma. Las consecuencias hemodinámicas fisiopatológicas serán: a) *shunt directo:* aumento del flujo sanguíneo en las cavidades derechas y pulmones, con disminución de la circulación sistémica; b) *shunt invertido:* disminución del flujo pulmonar con aumento del sistémico a expensas de la mezcla de sangre saturada e insaturada que da lugar a insaturación periférica con cianosis.

Fisiopatología. El corazón es una bomba con dos cámaras, que alimentan respectivamente dos sistemas circulatorios: pulmonar y sistémico, ambos funcionando en serie. Por tanto, el volumen de sangre que mueven en la unidad de tiempo es semejante, y viene a ser de 4 litros/min. Este volumen se denomina débito cardíaco. El débito referido a la superficie corporal constituye el *índice cardíaco*, cuyo valor normal es de 4 L/min/m^2. Sin embargo, las resistencias que las dos cámaras soportan son diferentes (fuerza ejercida por las cavidades y paredes de los vasos al paso de la sangre): las del sistema pulmonar van de 1-3 unidades de resistencia (en mmHg/L/min/m^2), mientras que las del general o sistémico alcanzan 10-20 U. Si la presión (P) = débito (D) x resistencia (R); puesto que el débito es semejante en ambos sistemas, las presiones varían en función de las resistencias. De ello resulta que en el sistema pulmonar las presiones serán más bajas que en el sistema general. Cuando una circunstancia etiopatogénica perturba la normal separación de las cámaras o vasos del corazón, se establecen comunicaciones anormales y la influencia de los gradientes tensionales entre ellas se dejará sentir. Se establece en tales casos una corriente sanguínea que va del sistema general al pulmonar, sobrecargando el débito normal del segundo. Por extrapolación de lo que ocurre en los sistemas eléctricos se denomina cortocircuito o *shunt*. Si a la anormal comunicación se suma otra anomalía embriológica, que origine dificultades al paso de la sangre por cavidades derechas, pueden modificarse los valores tensionales hasta el punto de equilibrarse con los izquierdos o incluso superarlos, dando lugar primero a un *shunt* mixto y luego invertido, es decir, de derecha a izquierda.

Las anomalías cardíacas que forman el grupo de cortocircuitos son numerosas y constituyen el 55% de todas las CC. Aunque cada una de ellas puede manifestarse por hechos propios, existen síntomas y signos comunes, los cuales permiten un diagnóstico sindrómico y su estudio agrupado. Una vez familiarizados con las características sindrómicas, resulta más fácil llegar al diagnóstico causal, recordando los pocos signos que caracterizan a cada tipo de cardiopatía dentro del síndrome. Este enfoque permite cuantificar la repercusión del cortocircuito y hace posible la aplicación de medidas terapéuticas comunes.

Cortocircuitos arteriovenosos

Al margen del tipo de cardiopatía, el volumen suplementario de sangre que origina la derivación no supone ningún beneficio, ya que se trata de sangre normalmente saturada que pasa sin finalidad por la red alveolar; pero va a sobrecargar el circuito pulmonar, con ingurgitación sanguínea pulmonar. La sobrecarga así producida es la causante de los síntomas y signos de estas CC. Sea cual sea la CC, las semiologías clínica, radiológica, electrocardiográfica y hemodinámica, tienen muchos hechos en común, al ser determinadas por una misma causa que es el cortocircuito.

Anamnesis. El hiperflujo e ingurgitación pulmonar, dificultan la ventilación adecuada que se hace, sobre todo, manifiesta durante el ejercicio, con polipnea y disnea en las tomas de biberón, juegos o ejercicios. La propia ingurgitación sanguínea pulmonar es, por otro lado, terreno abonado para la proliferación bacteriana, que determina la aparición de bronquitis repetidas, en ocasiones complicadas con cuadros pulmonares más graves. La abundante sudoración cefálica, sobre todo en la época de la lactancia, es un síntoma de presentación casi constante. Las dificultades para alimentar a estos niños, en tales circunstancias, y la pérdida de un volumen variable de sangre saturada en cada revolución cardíaca (*shunt*), originan, a la larga, cierto grado de hipotrofia pondero-estatural.

Exploración clínica. Se considerarán aquí los *shunts* y formas estándar de anomalía, ya que las evolucionadas y complicadas modifican sustancialmente la semiología. El aumento del volumen cardíaco y la sobrecarga funcional respiratoria, con excesivo trabajo del diafragma e intercostales, dan lugar a *deformación torácica*, con abombamiento esterno-costal en su mitad superior y depresión lateral. Sin embargo, algunas formas matizan esta deformación; así, la comunicación interauricular (CIA), produce procidencia de la región paraesternal superior izquierda (área pulmonar). El *latido de la punta* suele ser hipercinético, comprobando mediante palpación el choque vivo en la sístole, con rápido colapso en la diástole. No es infrecuente la percepción de *frémito* sobre el área de la comunicación anormal, interventricular (CIV) y persistencia del conducto arterioso (PCA); o de flujo aumentado (área pulmonar en la CIA). Los *pulsos* pueden ser normales, si bien los *shunt* aortopulmonares, e incluso las CIV amplias, dan lugar a pulsos vivos o "saltones". En todo caso, su intensidad en las cuatro extremidades es similar. La *auscultación* varía con los diversos tipos de anomalía, pero existen hechos comunes al *shunt* arterio-venoso: el primer ruido cardíaco suele ser intenso; el segundo ruido, desdoblado de forma variable o fijo (CIA); también refuerza su componente pulmonar de forma paralela al grado de presión en el circuito pulmonar, constituyendo su carácter único y cualidad metálica, un claro exponente de hipertensión arterial pulmonar. El aumento de flujo a través de las válvulas aurículo-ventriculares, mitral (CIV, PCA) y tricúspide (CIA), da lugar a estenosis relativa de las mismas, manifestada por soplos meso-diastólicos cuando el cortocircuito adquiere cierto volumen (soplos diastólicos de *shunt*). Los fenómenos auditivos de la sístole varían según la cardiopatía: soplo holosistólico bajo en la CIV; soplo de estenosis relativa pulmonar en la CIA; soplo continuo subclavicular izquierdo en la PCA.

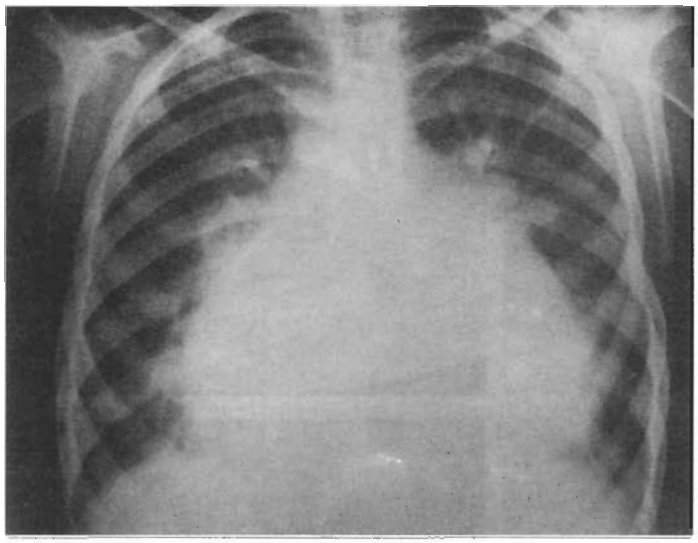


Figura 17.3.1. Cardiomegalia y signos de plétora pulmonar por aumento de vascularización.

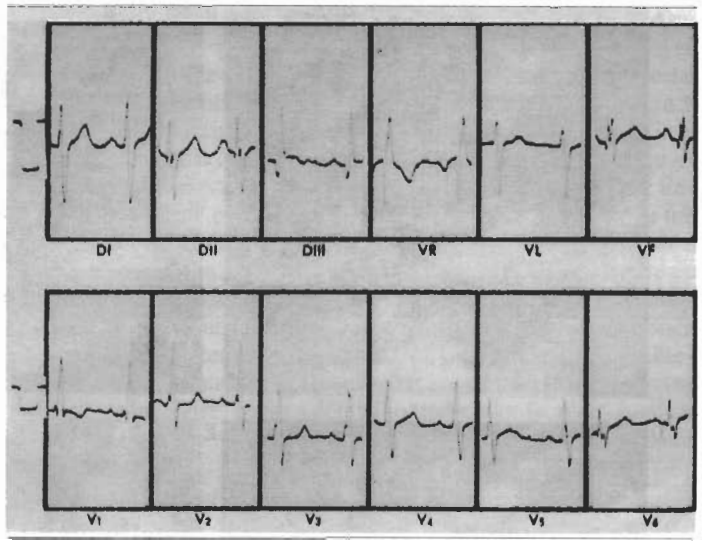


Figura 17.3.2. Imagen de bloqueo incompleto de rama derecha en V1, con eje derecho y predominio del ventrículo del mismo lado en una comunicación interauricular.

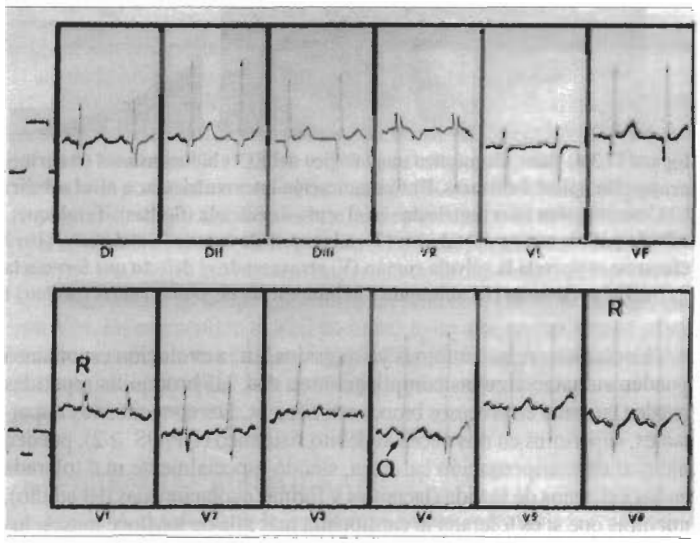


Figura 17.3.3. Hipertrofia de ambos ventrículos con R dominante en V1 y V6, y onda Q profunda desde V4 hasta V6 en comunicación interventricular.

Radiología. Como hecho común, estará presente cierto grado de *cardiomegalia* y dilatación del tronco arterial pulmonar y sus ramas. Los campos pulmonares traducen la *plétora sanguínea* con puntos redondeados en los hilios, que corresponden a las arterias pulmonares lobulares y segmentarias cortadas perpendicularmente, y trama hiliofugal marcada que llega hasta la periferia. En ocasiones llegan a apreciarse imágenes de atelectasia o condensación, en cortocircuitos importantes por plétora intensa. La dilatación de cavidades derechas será patrimonio de la CIA, las izquierdas son evidentemente afectadas en la PCA y ambos ventrículos y aurícula izquierda en la CIV. La imagen de arteria pulmonar prominente con hipercirculación pulmonar es patrón básico de cortocircuito al que se suman los otros hechos referidos (Fig. 17.3.1).

Electrocardiografía. Es posible un trazado normal, por lo que el *shunt* carece de traducción eléctrica, pero es frecuente que la repercusión hemodinámica dé lugar a modificaciones en la activación con distintas posibilidades, según la localización de la derivación: si se produce a *nivel auricular* el hiperflujo hacia el corazón derecho, da lugar a una sobrecarga diastólica o de volumen del mismo, traducido por una imagen de bloqueo incompleto de rama derecha (Fig. 17.3.2); cuando ocurre en el *piso ventricular*, a la sobrecarga derecha se suma una sobrecarga diastólica izquierda (sobrecarga biventricular), traducida por el elevado voltaje de QRS y onda P apuntada y alta (Fig. 17.3.3); en los casos de *shunt* a *nivel aorto-pulmonar* sólo se afectan cavidades izquierdas, por lo que se comprobará sobrecarga diastólica de las mismas. Cuando al *shunt* arteriovenoso se suma una hipertensión pulmonar, las imágenes se modifican en el sentido de mostrar una sobrecarga sistólica derecha.

Fonocardiografía. Ayuda a comprender mejor los mismos hechos mencionados a propósito de la auscultación, pudiendo añadir que es posible comprobar una morfología *fusiforme* del soplo en la generalidad de los casos de CIV y *continuo* en la PCA.

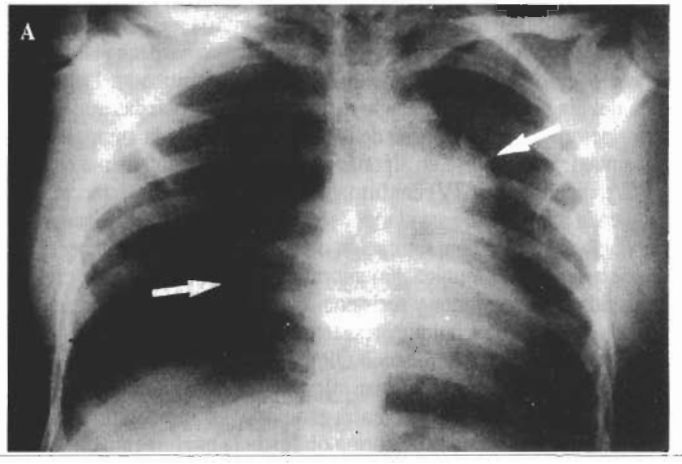
Ecocardiografía. En el ECO BD, además de la dilatación de cavidades, es posible visualizar el defecto septal concreto o la comunicación anormal entre cámaras o vasos (Fig. 17.3.4). El ECO Doppler codificado en color permite seguir la dinámica de los flujos, proporcionando información equivalente a la angiocardiográfica (Fig. 17.3.4A-F y Figs. a, b, c en Lámina de color XI).

ECO Doppler y codificado en color. Así se localizan las posiciones de cortocircuitos en las estructuras septales o las obstrucciones vasculares. Además, mediante técnica de Doppler pulsado o continuo, es factible medir la velocidad de los flujos y, por medio de la fórmula de Bernouilli, se deduce la cuantía del gradiente entre dos puntos, sean vasculares o de cámaras cardíacas. La combinación de mediciones de flujo, area y presión, permiten derivar valores de parámetros como QP/QS, gasto o presión pulmonar.

Hemodinámica. La exploración endocavitaria mediante cateterismo cardíaco facilita la confirmación de las anomalías sospechadas, generalmente ya calificadas con los medios clínicos, permitiendo: 1) confirmación del diagnóstico y exclusión de alteraciones asociadas que pudieran pasar desapercibidas. El paso de la sonda a través de la anomalía anatómica puede conseguirse en algunas ocasiones (frecuentemente en la CIA y PCA, menos en la CIV) confirmando el diagnóstico; la detección de un salto en la oximetría de cavidades derechas, debido al paso de sangre arterial hacia el lado de baja saturación o venosa, permite establecer el lugar donde asienta la comunicación anormal; 2) cuantificación de presiones en cavidades y presiones y resistencias en el árbol arterial pulmonar; 3) medida de los débitos pulmonar, sistémico y del *shunt* y su relación; especialmente interesante la relación QP/QS; 4) práctica de angiocardiografía, cuando sea necesario aportar información de las características anatómicas o descartar una anomalía asociada. La indicación quirúrgica reparadora ya no implica de forma obligada la exploración endocavitaria. Actualmente se va modificando esta tendencia: con el ECO BD, la isotopia nuclear, el Doppler y su codificación en color, cabe enviar al quirófano casos sin cateterismo.

Figura 17.3.4. Valor diagnóstico morfológico del ECO bidimensional en cortocircuitos a diversos niveles. A) Comunicación interauricular (entre los asteriscos) en proyección apical 4 cámaras. B) Comunicación interventricular a nivel subaórtico (A) en el septo membranoso (flecha) en proyección eje largo; V: ventrículo. C) Comunicación interventricular en el septo de entrada (flechas); T: tabique; I: ventrículo izquierdo. D) Canal atrioventricular en proyección eje largo; la válvula pasa la rotura del tabique (T) del ventrículo izquierdo al derecho (D); A: aorta; I: aurícula izquierda. E) Canal atrioventricular en proyección cuatro cámaras; se aprecia la válvula común (V) atravesando el defecto que forman la comunicación interauricular baja (*) y la comunicación interventricular alta (*). F) Ductus persistente (D) abocando a la bifurcación de ambas ramas (flechas) de la arteria pulmonar (P); A: aorta. (Véase también Lámina de color.)

Evolución. A los síntomas ya referidos, en la evolución espontánea pueden sumarse algunas complicaciones. Así, las bronquitis repetidas pueden terminar en procesos bronconeumónicos. Los cortocircuitos importantes, superiores en dos veces al débito sistémico (QP/QS ≥ 2), pueden motivar descompensación cardíaca, siendo especialmente mal tolerada en los extremos de la vida (lactantes y formas evolucionadas del adulto), mientras que si es tolerada la cardiopatía más allá de los doce meses, los signos de descompensación regresan progresivamente. La evolución determina *dilatación de las cavidades*, siendo las aurículas dilatadas fuente de arritmias, sobre todo fibrilación auricular, aunque rara en la edad infantil. La colonización bacteriana sobre la lesión cardíaca motiva *endocarditis bacteriana*, complicación poco común. La circulación sobrecargada y sometida al estímulo permanente de presiones más o menos elevadas reacciona con incremento en las resistencias pulmonares entre los 10 y 12 meses de vida, a través de modificaciones en la estructura de arterias y arteriolas pulmonares, que pueden llegar a la *inversión del shunt* tras pasar por una fase de cortocircuito cruzado (Eisenmenger) (Fig. 17.3.5), como ocurre con frecuencia en niños afectos de síndrome de Down en torno a los 6 meses de vida; por lo que deben remitirse estos pacientes para valorar la indicación quirúrgica antes de alcanzar esas edades. La aplicación de ciertas fórmulas a las mediciones de la velocidad del espectro de flujo mediante Doppler, el gradiente entre cámaras y comunicaciones y la presión arterial periférica, permiten deducir el grado de presión arterial pulmonar de forma incruenta; de utilidad en el segui-



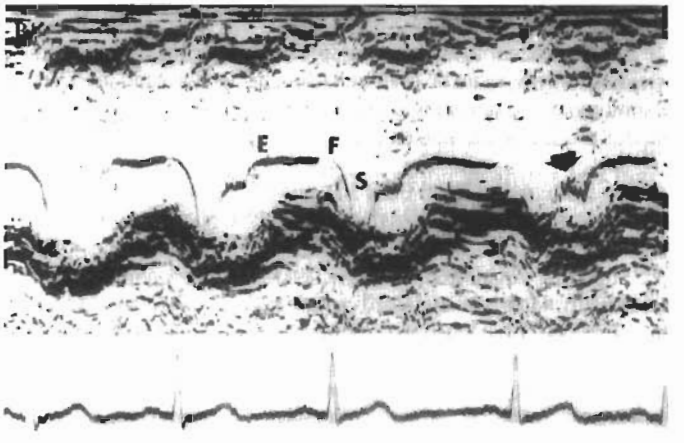


Figura 17.3.5. A) *Shunt* arteriovenoso con hipertensión pulmonar. Cardiomegalia con aumento de cavidades derechas y del segmento pulmonar (flecha). Pulmones claros en periferia. B) El eco TM muestra los signos morfológicos de la hipertensión pulmonar por la pérdida de pendiente EF, desaparición de onda a y vibraciones en colapsos (flechas) en el cierre sistólico (S).

Cuadro 17.3.2. Tipos de cortocircuito según el nivel anatómico

Venoso
• Retornos venosos pulmonares anormales
Auricular
• CIA de tipo *ostium secundum*
• CIA de tipo *ostium primun* (OP y canal A-V parcial)
• Retornos venosos pulmonares anormales parciales
• Comunicación entre ventrículo izquierdo y aurícula derecha
• Fístulas coronarias en aurícula derecha
• Rotura del seno de Valsalva
Ventricular
• CIV
• Canal atrio-ventricular completo
• Ventrículo único (sin estenosis pulmonar)
• Ventrículo derecho de doble salida (sin estenosis pulmonar)
Vascular
• Persistencia de conducto arterioso
• Ventana aorto-pulmonar
• Tronco arterial común (sin EP)
• Fístulas arteriovenosas periféricas

miento evolutivo. Si el trastorno persiste en la edad adulta, disminuye la capacidad funcional y acorta la duración media de la vida.

Diagnóstico. El diagnóstico positivo de una derivación izquierda-derecha es fácil de establecer mediante los datos que proporciona la anamnesis, exploración clínica, radiológica y electrocardiográfica, siendo confirmado mediante ECO o cateterismo cardíaco. El patrón sindrómico para el diagnóstico es: soplo, color normal de piel y mucosas y plétora pulmonar en radiografía de tórax. No suelen presentarse problemas de diagnóstico diferencial, pero a veces en casos límite se plantean con otra anomalía (CIA con EP). En cuanto al diagnóstico etiológico, son muy diversas y numerosas las causas de *shunt* arterio-venoso; en el Cuadro 17.3.2 aparecen las posibilidades de malformación que pueden originarlo. Con la clínica común de los cortocircuitos, que abarcan el 42% de todas las CC, pueden manifestarse diferentes formas de CC. Los hechos característicos de las más frecuentes se resumen a continuación.

COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR (CIV)

Defecto del tabique ventricular que puede asentar en diferentes partes de su estructura (Fig. 17.3.6). Además de la forma aislada, que es la cardiopatía más frecuente (20%), este defecto anatómico entra a formar parte del conjunto malformativo de otros cuadros (Fallot, ventrículo de doble salida, truncus, transposiciones). En el diagnóstico diferencial debe recordarse la palpación de frémito en borde esternal bajo o ápex, soplo sistólico en banda, ligero refuerzo del componente pulmonar del segundo ruido y soplo de llenado mitral. Además de *tratamiento* médico por la complicación más frecuente (véase cap. 17.12 de Insuficiencia cardíaca), es tributaria de cierre por cirugía, mediante puntos, sutura o parche, según los casos y bajo circulación extracorpórea (CEC). Aunque puede ser operada a cualquier edad, en función de los síntomas, repercusión y complicaciones, los casos promedio se operan entre 1 y 6 años. Se ocluyen espontáneamente hasta un 50%, sobre todo las formas limitadas, conocidas también como enfermedad de Roger. Otros apoyan la corrección quirúrgica entre 2-6 meses de edad en pacientes asintomáticos con CIV/aislada.

COMUNICACIÓN INTERAURICULAR (CIA)

Su frecuencia oscila en torno al 7-9%. El defecto en el septo auricular puede asentar en diferentes zonas: media (*ostium secundum*), baja (*ostium primum*), baja y posterior (cava inferior), alta (*sinus venosus*), con frecuencia asociada con retorno venoso pulmonar derecho a la cava superior. Se caracteriza porque el nivel del *shunt* es silente; pero el aumento de flujo produce soplo de llenado tricuspídeo y soplo eyectivo pulmonar,

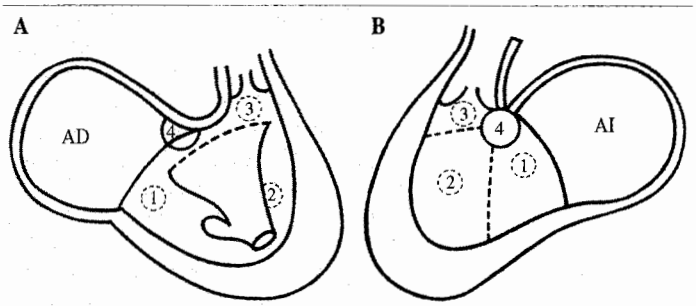


Figura 17.3.6. Asiento de las comunicaciones interventriculares. A) Vista desde el ventrículo derecho. B) Desde el ventrículo izquierdo; 1: entrada; 2: muscular; 3: infundibular y 4: membranosa.

con desdoblamiento fijo del segundo ruido. El ECG muestra típico bloqueo de rama derecha y las exploraciones complementarias confirman el diagnóstico con facilidad (Fig. 17.3.4A). El ECO muestra el defecto; y con Doppler-color se ve el paso de flujo (Fig. d en Lámina de color XI). *Tratamiento:* es quirúrgico inmediato en casos con insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar ; los demás se operan a partir de los 3 años, cuando miden 1 cm y cuando la relación QP/QS es superior a 1,5. El cierre se hace mediante puntos, sutura o parche, bajo circulación extracorpórea; o bien mediante cateterismo terapéutico, evitando la cirugía (véase cap. 17.7). La CIA *ostium primum* cursa con eje eléctrico peculiar negativo hacia -90°, "al techo", en el ECG y frecuentemente asocia insuficiencia mitral.

PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO (PCA, DUCTUS)

Aparece con frecuencia del 5-10%. Su persistencia después de 2 meses hace improbable la oclusión posterior. Puede asociarse a otras anomalías, sobre todo en CC del neonato, en las que puede resultar beneficioso, al permitir el flujo pulmonar o sistémico. En la forma promedio, son típicos el pulso céler y el soplo continuo en pulmonar y subclavicular. Con ECO y Doppler-color se confirma el diagnóstico (Figs. 17.3.4F y (Fig. f en Lámina de color XI). Los casos asintomáticos se operan a partir de los 2 años, mediante simple ligadura o sección, sin apertura cardíaca, aunque muchos casos pueden beneficiarse del cateterismo intervencionista o cirugía toracoscópica ayudada mediante vídeo, cerrando el ductus con oclusores (véase cap. 17.7).

CANAL ATRIOVENTRICULAR (CA-V, DEFECTO DE COJINETES ENDOCÁRDICOS)

Su frecuencia oscila alrededor del 4%. Es un defecto complejo y grave, que asocia CIV alta, CIA baja y válvula A-V común, que atraviesa el defecto septal creado en la *crux cordis*. Es una CC frecuente en el síndrome de Down. Como signos propios destacan el desdoblamiento fijo y reforzado del segundo ruido, la variabilidad del soplo, el eje eléctrico "al techo" y la hipertrofia biventricular. El eco es muy demostrativo (Fig. 17.3.4E). *Cirugía correctora:* está indicada antes de los 6 meses cuando la presión y resistencias pulmonares son altas; en otro caso se demora hasta los 3 ó 4 años de edad. La técnica es compleja y su mortalidad aún es alta.

CARDIOPATÍAS CIANÓGENAS CON ISQUEMIA (SITUACIÓN FALLOT)

Se producen cuando a una anormal comunicación entre los dos sistemas circulatorios se unen circunstancias que modifican las presiones en las cavidades derechas, haciendo que superen a las izquierdas, tal como estenosis pulmonar o tricúspide. La CC más representativa es la tetralogía de Fallot y de ahí la denominación de "situación Fallot" para las situaciones fisiopatológicas equivalentes. Hay que recordar de nuevo, la

posibilidad de inversión de un *shunt* inicialmente funcionante de izquierda a derecha (síndrome de Eisenmenger), que cumpliría condiciones hemodinámicas similares, aunque en este caso la estenosis sería suplida por elevación considerable de las resistencias pulmonares. En estas circunstancias, se producirá el paso de sangre desde cavidades derechas (desaturada) hacia las izquierdas (saturada normal), eludiendo el paso por el árbol pulmonar y dando lugar a un descenso de la saturación arterial. El hecho de la desaturación es básico, pero no el único y fundamental, ya que las condiciones mencionadas permiten la producción de embolismo paradójico desde el sistema venoso hacia el arterial, evitando el filtro pulmonar. Ambas circunstancias van a presidir el desarrollo de los diferentes síntomas y signos propios.

Anamnesis. El primer hecho de observación preocupante para la familia es la *coloración azulada-violeta de tegumentos y mucosas*, de aparición en edad variable, que suele incrementarse al esfuerzo, frío, etc. (Fig. 17.3.7). También es frecuente la escasez de ganancia ponderal y del crecimiento. El esfuerzo y la altura plantean problemas de oxigenación adecuada, siendo motivo de frecuente disnea en tales situaciones. Las mismas dificultades originan la incidencia de infecciones o situaciones febriles. Cuando el aporte de oxígeno está comprometido, es frecuente la adopción de posición en cuclillas (*squatting*), o bien en posición de gatillo de fusil de los lactantes, con el fin de aumentar las resistencias periféricas a nivel de las arterias flexionadas, al tiempo que se disminuye el retorno venoso, con lo cual el *shunt* D-I decrece, mejorando la circulación en los pulmones. Con frecuencia está incrementada la ingesta de líquidos, por sed mantenida, parece ser que ligada a la excesiva concentración de hematíes. Aproximadamente en la mitad de los casos se presentan *crisis hipoxémicas* con incremento generalizado de la cianosis y un cuadro de agitación, polipnea, pérdida de conciencia, convulsión e incluso la muerte. Se debe al incremento del *shunt* D-I y rápido descenso en la saturación arterial que compromete órganos nobles. Cuando se recuperan de tal situación pueden persistir secuelas neurológicas. La misma crisis puede presentarse con expresión diferente, a expensas de palidez generalizada, con cianosis sólo central en mucosas. Ambas formas de manifestación se conocen por crisis anoxémicas "azul" y "pálida".

Exploración clínica. También la *cianosis* es el primer signo que llama la atención al médico que explora; si bien en el niño mayor suele ser franca en piel y, sobre todo, en mucosas, en el lactante puede plantear dificultades, de tal forma que debe valorarse preferentemente, durante el llanto o esfuerzo y, si persisten dudas, zanjarlas mediante determinación bioquímica de la saturación sanguínea. Las *acropaquias* en niños con cardiopatía evolucionada son de fácil observación. Se deben a engrosamiento de las falanges distales de manos y pies, con incremento de la cianosis en las mismas y deformidad de las uñas en vidrio de reloj, curvadas en sus dos diámetros. Parecen deberse a proliferación capilar por estasis crónica de sangre desaturada (Fig. 17.3.8). La exploración permite además constatar el grado de hipotrofia y el estado de la dentición, con frecuencia muy alterado y potencialmente peligroso como fuente de infección. La palpación proporciona datos de la característica del latido cardíaco; si existe estenosis pulmonar (EP), el latido será amplio y sostenido y, por supuesto, derecho. La misma estenosis puede originar frémitos a su nivel y en hueco supraesternal. Los pulsos suelen ser normales, salvo anomalía asociada. La auscultación también va ligada a la forma de anomalía: generalmente, se percibe soplo de estenosis cuando la pulmonar es responsable de la modificación de las cifras tensionales, con alteración del segundo ruido, disminuido en la EP con septo íntegro; único (aórtico) en la tetralogía de Fallot; ritmo en 3-4 tiempos en la anomalía o enfermedad de Ebstein (EE), etc. Como se dijo al principio, el porcentaje de malformaciones extracardíacas es muy alto: hasta en un 15% de los pacientes.

Radiología. Característica de los *shunt* derecha-izquierda es la dificultad de paso de sangre a los pulmones, por escape a la circulación sistémica a través del cortocircuito; de ello deriva la claridad de los campos pulmonares. En cuanto a la silueta, va a estar en dependencia con el tipo de CC. Es característica la imagen de tetralogía de Fallot (TF) con corazón pequeño, punta redonda y elevada, "hachazo pulmonar" y posibilidad de aorta a la derecha (25%) (Fig. 17.3.9). La estenosis pulmonar con CIA suele originar corazones de mayor volumen, con posibilidad de prominencia del arco pulmonar. En la EE suele verse corazón grande a expensas de todos los arcos.

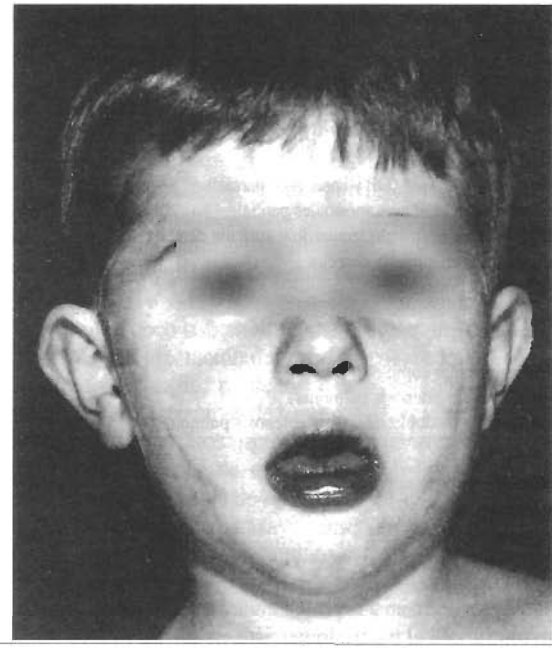


Figura 17.3.7. Facies en la tetralogia de Fallot.

Figura 17.3.8. Tetralogía de Fallot: hipocratismo digital.

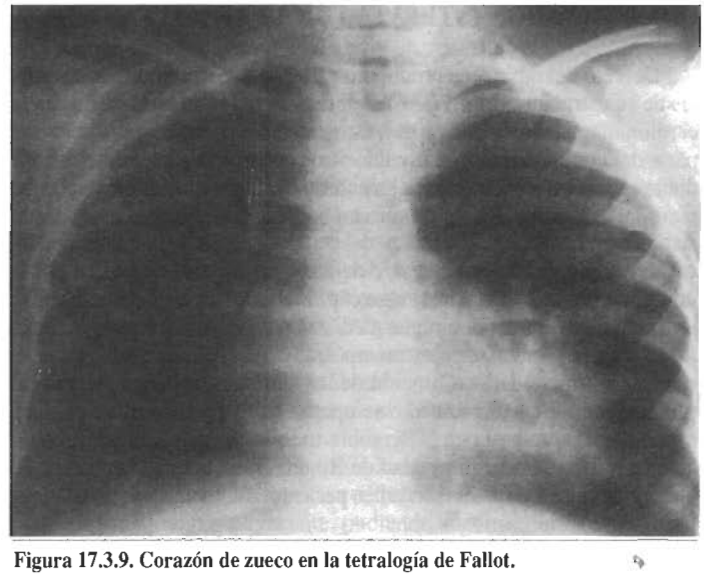


Figura 17.3.9. Corazón de zueco en la tetralogía de Fallot.

Electrocardiografía. Revela la repercusión sobre las cámaras afectadas. Generalmente, el ventrículo derecho está sometido a presiones elevadas y presenta imágenes ECG de sobrecarga sistólica, con predominio

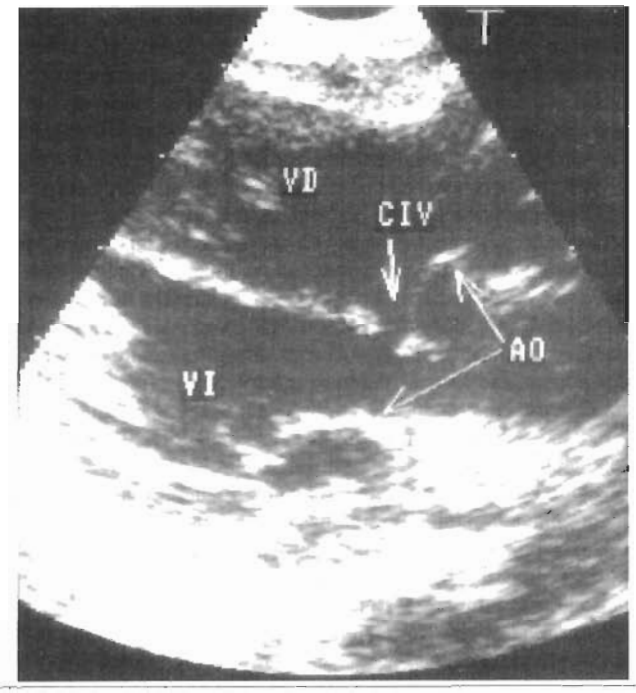


Figura 17.3.10. Eco bidimensional paraesternal eje largo. La arteria aorta (AO) cabalga sobre el septo interventricular, roto por la comunicación (CIV) entre ventrículo izquierdo (VI) y derecho (VD). Véase Figura g en Lámina de color XI.

de precordiales derechas, eje QRS derecho, alteraciones de repolarización con T positiva en V_1, o bien negativa pero asimétrica; y potenciales terminales derechos en aVR. La atresia tricúspide da lugar a eje izquierdo, ya que falta el potencial del VD hipoplásico, salvo asociación de anomalías que la compliquen (TGV, CIV amplia, EP, etc.). La EE da lugar a ECG característico con imagen de bloqueo de rama "bizarro", donde la onda P suele ser muy alta, superior a la onda R de precordiales; con melladuras por bloqueo de rama en casi todas las derivaciones.

ECO BD. La información permite comprobar el lugar de las lesiones anatómicas y las consecuencias sobre cámaras y vasos. El Doppler codificado en color aporta información complementaria y puede seguirse por diferentes cámaras y vasos el trayecto de la señal, según el caso y la proyección del corte tomográfico, a través del vídeo o imagen fija fotográfica pulmonar (Fig 17.3.10). Con Doppler continuo, se puede medir el gradiente de la estenosis (Fig. g en Lámina de color XI).

Bioquímica. Las determinaciones analíticas sanguíneas permiten comprobar el grado de poliglobulia, con volumen corpuscular y hemoglobina porcentualmente elevados, de importante valor como guía de indicación reparadora. La saturación en sangre arterial estará descendida de manera paralela al grado del *shunt*, así como la presión parcial de O_2 (PaO_2). El valor del pH suele modificarse con menor frecuencia, por establecerse sistemas de compensación metabólicos.

Angiocardiografía y cateterismo. El cateterismo proporciona, al igual que en los *shunt* I-D, información de presiones, débitos y posibilidad de paso de la sonda; además, puede ser definitivo en la EE, cuando al recoger presiones en aurícula derecha, el trazado ECG intracavitario es de ventrículo, debido a la "auriculización" de una parte del ventrículo derecho por implantación baja de las valvas tricuspídeas. Generalmente, la angiocardiografía ofrece una imagen anatómica de la lesión y de su "grado" (Fig. 17.3.11). En la TF se ha señalado el carácter típico de la curva ventricular, semejante a la del ventrículo izquierdo con el cual tiene igualdad de presiones, dirigiéndose la sangre hacia la aorta por las facilidades que proporciona su dextroposición y acabalgamiento.

Evolución. Generalmente es grave, necesitando con cierta frecuencia intervenciones paliativas o correctoras con precocidad. Pero, aun así,

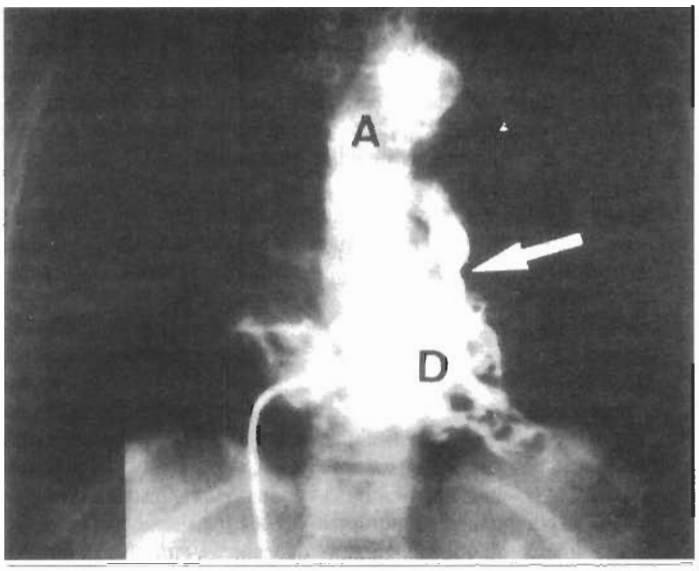


Figura 17.3.11. Angiocardiografía en ventrículo derecho (D), produciendo relleno de la vía infundibular estenótica (flecha) y, simultáneamente, de aorta ascendente (A).

son cardiopatías que disminuyen notablemente la actividad de los pacientes y que les expone a diversos accidentes, entre otros: 1) crisis hipoxémicas, que cursan con mortalidad a la primera de ellas en el 50% de los casos; 2) accidentes neurológicos vasculares, espontáneos o secundarios a las crisis; 3) abscesos cerebrales por embolismo paradójico, en situaciones infectivas periféricas (peligro); 4) persiste el riesgo de endocarditis bacteriana, de igual forma que constituía un peligro potencial en los *shunts* I-D.

Diagnóstico. El diagnóstico positivo es también fácil de realizar, ante la presencia de cianosis en un niño con soplo cardíaco y disminución de vascularidad pulmonar. Problemas de diagnóstico diferencial se plantean en otras situaciones que pueden originar cianosis, como los problemas pulmonares en niños RN en los que, además, puede ser frecuente la audición de un soplo más o menos intenso, los problemas neurológicos y hasta el frío en esta misma edad. Finalmente, las metahemoglobinemias, que se excluyen porque suele faltar la auscultación positiva, las modificaciones radiológicas y del ECG. El diagnóstico etiológico puede sospecharse y establecerse con bastante aproximación con los medios clínicos. La época de aparición de la cianosis (antes de los 2 años indica Fallot con gran posibilidad), las modificaciones de los ruidos cardíacos, las características radiológicas y el ECG pueden orientar muy bien hacia la anomalía que origina cianosis por *shunt* D-I. Pero casi siempre es necesaria la colaboración de laboratorio, ecografía, hemodinámica y la angiocardiografía. Estas CC representan el 13% en frecuencia y, siendo la *tetralogía de Fallot* la más común, conviene recordar algunas particularidades propias. Asocia estenosis de la vía pulmonar, con CIV acabalgada por la aorta dextropuesta, que recibe sangre no, sólo del ventrículo izquierdo, sino también del derecho. Esta situación explica la cianosis, la variable intensidad del soplo eyectivo pulmonar, el sonido único del segundo ruido por cierre aórtico, la hipertrofia derecha y la imagen ecográfica de aorta cabalgante sobre el septo.

NORMAS BÁSICAS DE TERAPÉUTICA

a) Aunque existen actitudes que se agrupan como "médicas" y "quirúrgicas", es una situación artificiosa, derivada de la necesidad de sistematizar en grandes rasgos las necesidades asistenciales del niño con cardiopatía. Las medidas de carácter médico deben ser tomadas como la preparación necesaria del acto quirúrgico, aunque éste puede ir seguido de nuevas atenciones de carácter médico. Esta interrelación ha permitido mejorar, de forma notable, los resultados quirúrgicos, haciendo bajar la mortalidad considerablemente. La asistencia correcta se inicia con el diagnóstico precoz y prosigue con la

cirugía, que se completa con los cuidados generales que el niño cardiópata necesita en los períodos pre y postoperatorio. El advenimiento de la cirugía al campo de las cardiopatías congénitas ha supuesto un hecho trascendental y, como contrapunto, lleva consigo la exigencia de diagnósticos sin error. Las exploraciones clínicas, ecográficas y hemodinámicas, con discusiones ponderadas, constituyen un preámbulo casi tan importante como la intervención misma. Al lado de formas que ofrecen buenos resultados, con expectativas de supervivencia normal sin complicaciones, se encuentran otras que, en ocasiones, plantean delicados problemas de indicación o de perspectiva (véase cap. 17.6).

Helen Taussig consideró dos criterios: 1) asegurar una vida lo más normal posible; 2) demostrar su utilidad, creando en el entorno un ambiente de confianza. Todavía tienen vigencia, después de los grandes progresos experimentados en los últimos años. La supervivencia física y en buenas condiciones psicológicas tienen su apoyo en una cuidadosa vigilancia de la preparación del paciente para la operación y del postoperatorio. Las posibilidades quirúrgicas están siempre ligadas a la importancia del equipo médico-quirúrgico del centro asistencial.

Generalmente, se utilizan dos tipos de técnicas, *paliativas* y *correctoras*. Las indicaciones para la utilización de cada una van a depender de la experiencia del equipo, del dominio de cada uno de estos campos y, sobre todo de cada caso en particular, valorado individualmente. Los criterios suelen basarse en el tipo y grado de repercusión clínica de la lesión; edad y peso del enfermo; síntomas y condiciones hemodinámicas. De forma constante se comunican nuevas técnicas, y mejoras en la asistencia de alto riesgo de estos enfermos. La proliferación de unidades de cuidados intensivos ha hecho disminuir la mortalidad pre y postoperatoria, mejorando notablemente los resultados, de forma que no puede hablarse de terapéutica complementaria, sino que debe enmarcarse en la filosofía de un *equipo diagnóstico-quirúrgico-reanimador*. Los progresos permiten llevar a cabo intervenciones delicadas, cada vez a más corta edad, con pesos más bajos y sobre lesiones más complejas, de manera que prácticamente todas las CC son tributarias de algún tratamiento médico-quirúrgico. Paralelamente se han alcanzado importantes progresos en el *cateterismo-terapéutico*, también llamado intervencionista, mediante el cual se llevan a cabo, a través de vía percutánea, técnicas de apertura de comunicación entre aurículas (Rashkind), apertura de válvulas estenóticas, oclusiones de comunicaciones interauriculares, *ductus* y fístulas arterio-venosas, y dilataciones de coartación aórtica y de ramas estenóticas (véase cap. 17.7).

Dentro de su peculiaridad, la terapéutica de las CC obliga a considerar diversos aspectos: médicos, quirúrgicos, críticos y generales. Las medidas relacionadas con aspectos críticos se consideran en el capítulo 17.12 dedicado a insuficiencia cardíaca; las relacionadas con las alteraciones del ritmo, en el 17.8.

b) *Normas generales de tratamiento*. Son comunes para todos los niños con CC, dependiendo en muchas ocasiones de ella la posibilidad de que se llegue a una edad adecuada para la intervención quirúrgica correctora en las mejores condiciones posibles: a) la *alimentación* sobre todo tiene interés en la época de lactante, en que se dará preferencia en forma de tomas repetidas y en pequeña cantidad con objeto de evitar su cansancio. En caso de gravedad clínica se mantendrá a dieta absoluta y en el niño mayor deben evitarse los alimentos o bebidas que producen aerofagia, ya que aumentarán la dificultad respiratoria al comprimir el diafragma; b) *vigilancia de focos infecciosos:* ante cualquier intervención deberá efectuarse antibioterapia preventiva (véase cap. 5.3) y revisión odontológica por lo menos dos veces al año; c) *inmunización preventiva:* seguirá el calendario vacunal recomendado para su edad; d) *corrección de las alteraciones bioquímicas:* es fundamental el control de la acidosis, recordando que las perfusiones endovenosas son peligrosas (riesgo de hipervolemia yatrógena o accidental); e) *ferropenia:* en las cardiopatías congénitas cianóticas de curso prolongado existirá poliglobulia con ferropenia relativa. La administración de hierro puede mejorar la clínica y las crisis anóxicas, pero puede empeorar la cianosis al aumentar la hemoglobina reducida; f) *actividad física:* se adaptará a las posibilidades de cada caso. En general, se procurará una actividad lo más normal posible, si bien deben prohibirse los deportes de competición.

c) *Tratamiento*. La presencia de crisis hipoxémicas, o la coincidencia de criterios con saturación inferior al 60%, hematocrito superior al 65% y hemoglobina mayor de 19 g/100 mL justifican la *cirugía*, que será paliativa (Blalock-Taussig) en anatomías desfavorables y reparadora total de las alteraciones si la anatomía es favorable, cada vez más frecuente y a edad más precoz. La mortalidad ha descendido considerablemente. El *síndrome de Eisenmenger* requiere un tratamiento médico cuidadoso dada la asociación del cortocircuito intracardíaco con enfermedad vascular pulmonar obstructiva; es frecuente la embolización paradójica y la endocarditis, con los síndromes clínicos correspondientes. Se preconizan diversos vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios (dipiridamol, ácido acetilsalicílico). Las restantes CC con situación Fallot son mucho menos frecuentes, aunque clínicamente pueden plantear problemas de diagnóstico con la tetralogía. Algunas de ellas se manifiestan muy precozmente, en período neonatal y con características muy peculiares, por lo que se consideran entre las CC propias del RN.

d) *Crisis hipoxémicas*. Requieren una actitud con fundamento fisiopatológico; si la causa desencadenante estriba en la disminución de flujo pulmonar con incremento masivo del cortocircuito derecha-izquierda, habrá que frenarlo, aumentando las resistencias periféricas y, con ellas, la presión de la circulación izquierda, flexionando las extremidades del niño (*squatting*) que reposa en brazos de una persona. Si la derivación provoca hipoxemia y acidosis críticas, ha de aportarse bicarbonato por vía venosa (2-3 mEq/kg) y, una vez reanudada la circulación pulmonar, será útil aportar oxígeno, pero no antes. Fuera de ese período, la prevención de las crisis se basa en evitar factores coadyuvantes (llanto, estrés, esfuerzo, fiebre, deshidratación), siendo dudosos los efectos de los betabloqueantes por vía oral (2 mg/kg en cuatro tomas). Cuando un niño necesita cirugía por otro motivo, no hay razón alguna para demorarla o contraindicarla, con la sola precaución de limitar las perfusiones en los casos de insuficiencia cardíaca latente; y de incrementarlas en los de poliglobulia, sobre todo si se procede a la apertura abdominal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson RH et al. The morphology variability in atrioventricular valvar atresia. *Cardiol Young* 2000; 10: 32-41.
- Ardura J. Cardiopatías congénitas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1320 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Ardura J. Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en niños y adolescentes. En: M Cruz. Colección de Terapéutica Pediátrica. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Ardura J, Mortera C. Cardiopatías congénitas. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2003. p. 621.
- Brenan P, Young ID. Congenital heart malformations: aetiology and associations. *Semin Neonatol* 2001; 6: 17-25.
- Cabrera A et al. Resonancia magnética en la anomalía de Ebstein. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 287-90.
- Garson A et al. The science and practice of pediatric cardiology. Baltimore: Williams-Wilkins, 1998.
- Lu JH et al. Prevalencia y origen paterno en la tetralogía de Fallot asociada a microdeleción del cromosoma 22q11. *Pediatrics* 1999; 48: 27-31.
- Onat T, Ahunbay G, Batmaz G et al. The Natural Course of Isolated Ventricular Septal Defect During Adolescence. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 230-4.
- Rudolph AM. Congenital Diseases of the heart: clinical-physiological consideration. 2ª ed. Nueva York: Futura, 2001.
- Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol* 2001; 28: 609-27.

17.4 Cardiopatías acianóticas con estenosis

J. Ardura

Constituyen el segundo gran capítulo del diagnóstico general de las CC y su traducción clínica, radiológica y electrofonocardiográfica son lo suficientemente significativas como para evocar el diagnóstico. Destacan la estenosis pulmonar (10%) y la de la arteria aorta (7%). Las sigmoideas aórticas y pulmonares pueden persistir con cierto grado de soldadura, originando la estenosis valvular del vaso. Sin embargo, ambas arterias pueden presentar dificultades a la eyección de la sangre ventricular, por estrechamiento a otros niveles. La consecuencia hemodinámica es semejante para ambas: sobrecarga de trabajo "sistólico" al ventrículo subyacente.

ESTENOSIS PULMONAR (EP)

El obstáculo puede tener localización valvular, inmediatamente por debajo, en el infundíbulo, en ambos niveles valvular e infundibular, dejando en medio una tercera cámara, o bien más arriba de las sigmoideas, dando lugar a las infrecuentes estenosis de ramas periféricas. La intensidad es variable, pudiendo llegar a la atresia. Aquí se describen los hechos referentes a las formas moderadas, puesto que las graves (incluidas atresias) han sido agrupadas en el síndrome de derivación derecha-izquierda y en las CC propias del RN.

Anamnesis. Generalmente es asintomática, al menos durante largos períodos de tiempo, pudiendo manifestarse por disnea al esfuerzo como hecho más común, seguido de precordalgias y, muy raramente, síncopes. La cianosis es muy tardía y, en casos graves, más propios del neonato y el lactante.

Exploración. La palpación puede evidenciar el choque del ventrículo derecho con el tórax, sostenido, que en ocasiones se percibe en el hueco xifoideo (*signo de Harzer*). También puede evidenciarse frémito sistólico en área pulmonar y a veces en hueco supraesternal. La auscultación revela clic eyectivo de la pulmonar en las formas leves y moderadas, al que sigue un soplo de eyección, mesosistólico, originado en la dificultad que encuentra la sangre para superar la estenosis. Según el grado de afectación sigmoidea se encuentran modificaciones en el segundo ruido, cuyo componente pulmonar suele aparecer retrasado y disminuido en su intensidad. Cuando la estenosis afecta a las ramas suele percibirse soplo sistólico o continuo en ambas axilas. Si es infundibular, en borde esternal izquierdo bajo (tricúspide).

Electrocardiograma. El VD sobrecargado incrementa su presión sistólica y, posteriormente, diastólica, dando lugar generalmante a la aparición de hipertrofia auricular con onda P alta, y sobrecarga ventricular con eje derecho y voltajes dominantes en precordiales derechas.

Radiología. La morfología de la silueta se modifica en la EP de forma característica; además de un cierto grado de cardiomegalia o volumen cardíaco límite, suele comprobarse abombamiento del arco inferior derecho correspondiente a aurícula derecha (crecida o desplazada por VD). El arco medio izquierdo es saliente por la sangre que atraviesa en forma de chorro la estenosis, chocando con la pulmonar y dilatando su pared que, frecuentemente, alcanza la rama izquierda. Hay cierto grado de claridad en los campos pulmonares.

ECO BD. En eje corto, en la forma valvular, se aprecia dilatación del tronco y en la infundibular, un aumento de refringencia que coincide con la zona de bifurcación. El registro mediante Doppler continuo (Fig. 17.4.1), acoplado al ECO bidimensional, permite estimar el gradiente transestenótico de forma incruenta, estableciendo el diagnóstico a partir de 20 mmHg y la clasificación en leve (hasta 40 mmHg), moderada (40-80 mmHg) y grave (superior a 80 mmHg) y en Doppler codificado en color se aprecia mosaico por la turbulencia del flujo (*véanse Figs. diversas en Lámina de color XI*).

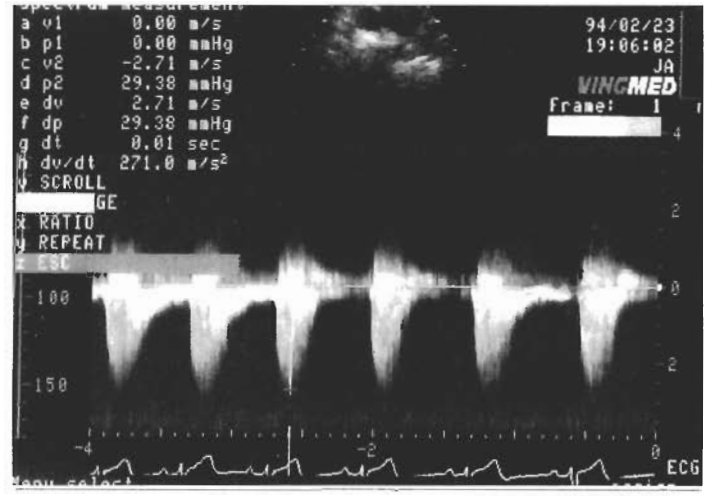


Figura 17.4.1. Doppler continuo de flujo pulmonar por estenosis valvular pulmonar con gradiente de 29,38 mmHg.

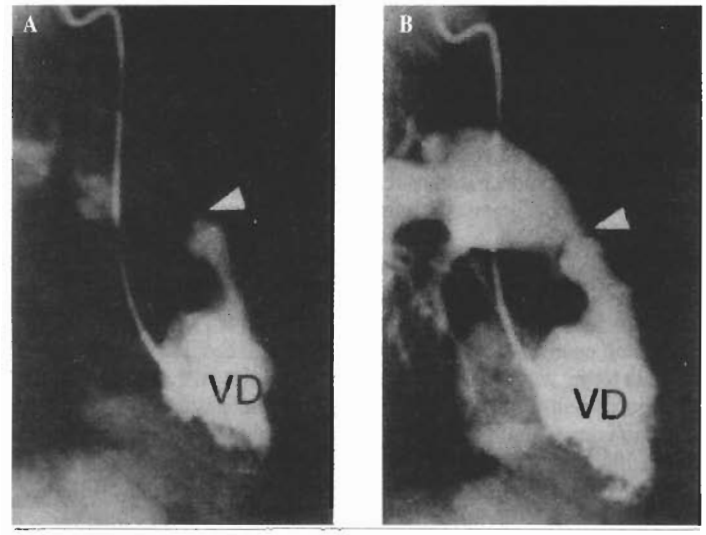


Figura 17.4.2. Angiocardiografía en ventrículo derecho (VD) en estenosis pulmonar valvular (flecha), con reacción infundibular. A) Comienzo de sístole. B) Comienzo de diástole.

En definitiva, la semiología auscultatoria es de gran interés a la hora de realizar el *diagnóstico clínico*, ayudada fundamentalmente por la radiología, ya que el ECG puede ser normal. El *diagnóstico diferencial* se plantea, sobre todo, entre las formas leves y moderadas de EP y CIA; la diferencia en los campos pulmonares puede no ser evidente; los ECG, semejantes; sin embargo, el clic eyectivo es raro en la CIA y frecuente en la EP; y el segundo ruido suele estar disminuido en la EP y, por contra, reforzado y desdoblado "fijo" en la CIA.

Cirugía. La *reparación quirúrgica* se lleva a cabo, cuando el gradiente transvalvular sea superior a 70 mmHg, a través de arteriotomía pulmonar y con CEC, abriendo las comisuras valvulares fusionadas y, si es nece-

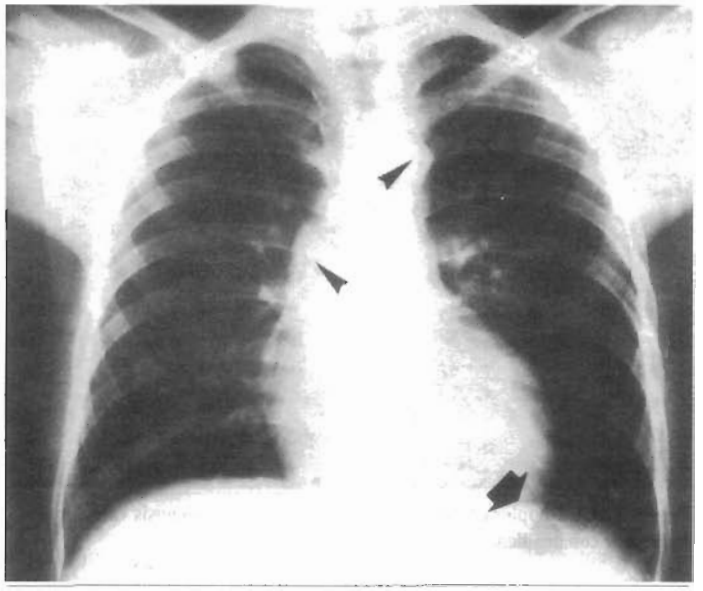


Figura 17.4.3. Radiografía P-A en estenosis aórtica, mostrando la dilatación de aorta ascendente (flechas finas) y del arco inferior correspondiente al ventrículo izquierdo que se tiende sobre el diafragma (flecha gruesa).

sario, se puede resecar la obstrucción infundibular mediante ventriculotomía derecha. La valvuloplastia permite la dilatación valvular mediante catéter-balón y produce buenos resultados en un gran porcentaje de casos, evitando el procedimiento quirúrgico (véanse caps. 17.6 y 17.7).

ESTENOSIS AÓRTICA

Como en el caso de las sigmoideas pulmonares, la estenosis valvular es la forma más frecuente de afectación aórtica en cuanto a dificultad de eyección; sin embargo, son posibles también la estenosis subvalvular (en diafragma y fibromuscular) y la supravalvular; así como diversos grados de hipoplasia; finalmente, la coartación ístmica debe considerarse en este apartado, aunque con matices que le son muy propios.

Anamnesis. Generalmente se descubre la estenosis aórtica en niños asintomáticos, cuyo diagnóstico se basa en la auscultación casual de un soplo. La forma grave, con hipoplasia o atresia, se manifiesta desde las primeras épocas de la vida en situación de gravedad extrema (véase más adelante, en CC del período neonatal, las hipoplasias de cavidades izquierdas). Cuando los síntomas aparecen suelen consistir en disnea al esfuerzo, mareos o lipotimias, cefaleas o dolor precordial y hasta el síncope o la muerte súbita, casi siempre durante o tras el esfuerzo.

Exploración clínica. La *inspección* no aporta hechos de interés, como no sea la posibilidad, en algunos casos, de observar el latido de la punta, sostenido. La *palpación* del tórax evidencia frémito sobre el área estrechada, que se percibe en región aórtica y hueco supraesternal e irradiado a ambas carótidas. El latido sostenido, en punta o por fuera de la línea mamilar, puede ser más evidente en axila con posición en decúbito lateral izquierdo. Los pulsos periféricos pueden encontrarse disminuidos en las cuatro extremidades, según el grado de estenosis. La *auscultación* revela clic eyectivo sobre área aórtica y, sobre todo, en la punta, seguido de soplo de eyección, mesosistólico y de un segundo ruido cuyo componente aórtico aparece disminuido y retrasado; lo cual puede originar una fusión con el componente pulmonar que le sigue, dando la impresión de segundo ruido único. Incluso puede aparecer por detrás del componente pulmonar (desdoblamiento paradójico). En todo caso, sobre el área aórtica se oye disminuido. La TA es normal o con ligero pinzamiento diferencial por descenso de la sistólica.

Radiología. Puede ser normal o destacar cierta dilatación de la aorta ascendente, por el chorro de sangre que atraviesa la válvula estrechada, que se hace visible en el borde derecho alto. La morfología cardíaca, suele

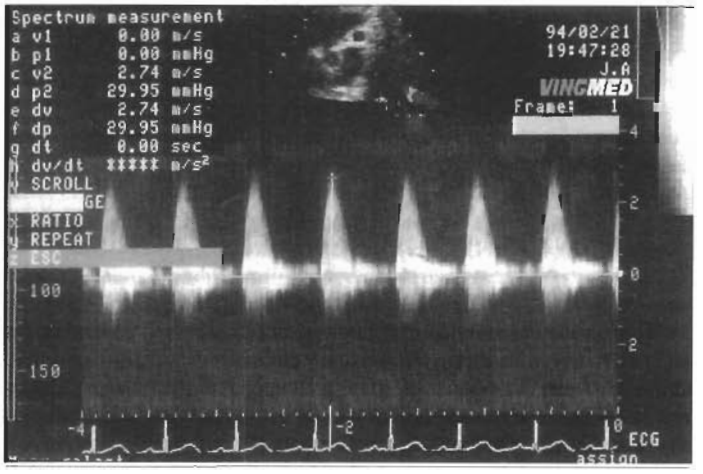


Figura 17.4.4. Espectro de flujo Doppler continuo en aorta ascendente, desde hueco supraesternal, que muestra gradiente de 29,38 mmHg por estenosis valvular.

ser redondeada en la punta, sin cardiomegalia, debido al carácter concéntrico de la hipertrofia (Fig. 17.4.3). Los campos pulmonares son normales o muestran redistribución vascular a los vértices.

Electrocardiografía. Puede ser también normal o evidenciar signos incipientes de hipertrofia ventricular izquierda, con voltajes elevados en precordiales izquierdas (R), que corresponden a S en las derechas; y, si la estenosis progresa o se hace importante, aparecen signos de alteración de la repolarización, con inversión de T sobre precordiales izquierdas.

ECO BD. En proyección eje largo se ve la imagen de cúpula y excentricidad sigmoidea. Las estenosis subvalvulares se ven muy bien con esta proyección. En proyección eje corto se aprecia el engrosamiento de las cúspides sigmoideas y su asimetría. Al igual que en la estenosis pulmonar, el Doppler continuo permite cuantificar el gradiente (Fig. 17.4.4), con fiabilidad similar a la obtenida con el paso de un catéter; y con Doppler codificado en color, se aprecia mosaico de color por la turbulencia (Figs. en Lámina XI de color).

Cateterismo. Implica mayores dificultades por ser obligado realizarlo en cavidades izquierdas; además, puede resultar difícil atravesar la estenosis, con lo que no puede medirse la presión ventricular izquierda y el gradiente ventrículo izquierdo-aorta puede ser determinado por Doppler. A veces la clínica puede encubrir una estenosis intensa sin manifestaciones correlativas, por lo que se medirán presiones ventriculares y el gradiente entre ventrículo izquierdo y aorta. La angiocardiografía ha sido reemplazada por el eco para precisar el grado, forma y conocer posibles lesiones asociadas, como estenosis subvalvular muda o dinámico-muscular.

Cirugía. La sintomatología y las alteraciones de repolarización casi siempre constituyen base para la indicación quirúrgica que, en todo caso, confirmará el cateterismo. La *intervención* se efectúa a partir de 50 mmHg de gradiente valvular y 40 subvalvular, bajo CEC (véase cap. 17.6). Muchos casos son tributarios de alivio paliativo mediante catéter-balón, si bien las indicaciones no son tan amplias, ni los resultados tan favorables como en el caso de las estenosis pulmonares (véase cap. 17.7).

COARTACIÓN DE AORTA

La estrechez del istmo del cayado aórtico, por delante o por detrás de la desembocadura del *ductus arteriosus*, origina dificultad a la eyección ventricular izquierda. No obstante, esta localización permite la irrigación de las extremidades superiores y cráneo con regímenes tensionales diferentes que en la EAo; y las características clínicas, evolución y posibilidad de asociación de otras anomalías son diferentes. Existe una forma de manifestación precoz en los primeros meses, que es propia de

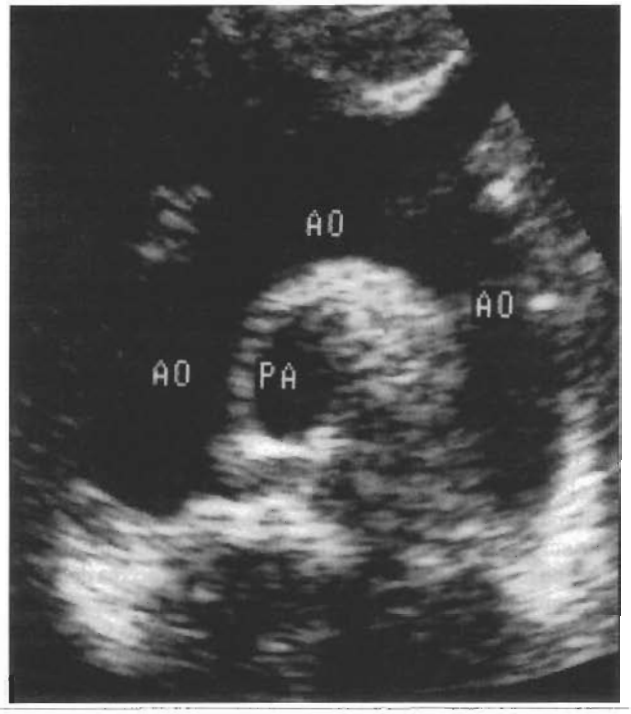


Figura 17.4.5. Eco bidimensional supraesternal y longitudinal del cayado aórtico (AO) en un niño sano.

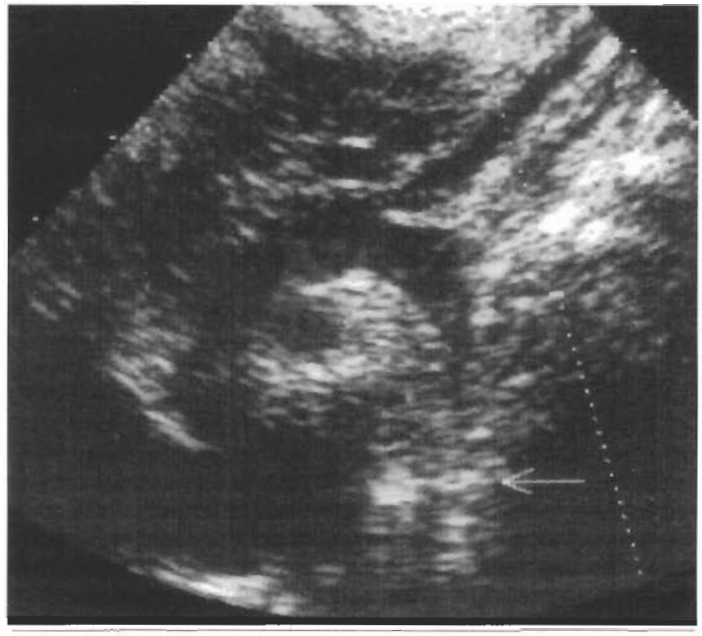


Figura 17.4.6. Eco bidimensional supraesternal y longitudinal del cayado aórtico en un caso de coartación. Es patente la hipoplasia progresiva de aorta descendente hasta el asiento de la coartación (flecha), donde parece quedar interrumpida la continuidad.

la patología cardiológica del período neonatal. La forma que se ve en el niño mayor es menos compleja.

Anamnesis y exploración. Puede pasar asintomáticamente o presentar síntomas inespecíficos, disnea al esfuerzo, mareos y cefaleas por aumento de presión arterial. El hecho cardinal es la comprobación de *pulsos femorales* ausentes o muy disminuidos, por asentar la estrechez después de la salida de las arterias subclavias. La auscultación evidencia soplo sistólico sobre área aórtica y en dorso en la región interescapular, rudo, más o menos tardío en la sístole, sin modificaciones de los sonidos, aunque con frecuencia se oye clic eyectivo y segundo ruido fuerte en área aórtica. Las mamarias se anastomosan con las intercostales para eludir la zona estrechada y de esta forma irrigar adecuadamente la mitad inferior del cuerpo, con lo que pueden comprobarse dilataciones arteriales a nivel de estas anastomosis, e incluso percibirse soplos continuos a través de ellas en las caras laterales del tórax. Si la coartación es avanzada puede verse latido aórtico y del tronco braquiocefálico derecho en hueco supraesternal y cuello. La presión arterial suele ser alta en la sistólica y la diastólica, sin que se conozca exactamente responsabilidad renal en este hecho; es frecuente encontrar cifras de 140/100 mmHg.

Radiología. Es común ver la aorta ascendente dilatada. En OAI el esófago contrastado puede ser rechazado hacia adelante por la dilatación postcoartación, debido al chorro de sangre que constantemente la atraviesa y choca en la parte distal. Debido a la dilatación y pulsación constante de las arterias intercostales en el sistema anastomótico, suelen verse a partir de 4-5 años de edad erosiones en cara inferior de las costillas, próximas a su articulación vertebral.

Electrocardiografía. En el niño pequeño, inicialmente se comprueban signos de hipertrofia derecha, que progresivamente pasan a sobrecarga izquierda. Frecuentemente se acompaña de bloqueo incompleto de rama derecha, que probablemente se debe a hipertrofia de la cámara de salida del ventrículo derecho, o hipertrofia de la parte alta del tabique interventricular.

ECO BD. La proyección supraesternal facilita la visión de la zona estrechada con gran nitidez. Con el eco bidimensional se puede explorar la coartación, demostrando su relación con las arterias originadas en el cayado, su localización e importancia (Fig. 17.4.5 y 17.4.6). Actualmente

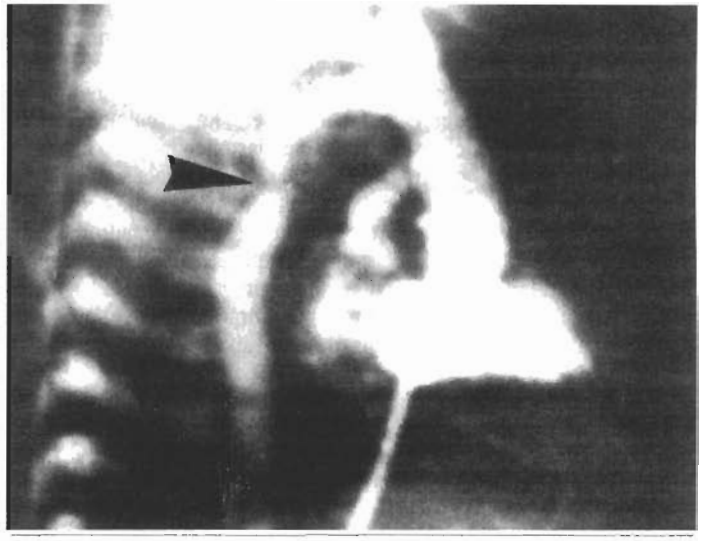


Figura 17.4.7. Angiocardiografía en ventrículo izquierdo con relleno de aorta que muestra en el istmo un estrechamiento (flecha).

es posible remitir a cirugía las coartaciones asintomáticas con la simple exploración ecográfica bidimensional y Doppler-color (véase Lámina XI color) y la ratificación del gradiente superior a 20-40 mmHg con Doppler continuo.

Cateterismo. El registro de presiones a través de la coartación establece el gradiente y la importancia cuantitativa; y la angiocardiografía, evidencia la forma y extensión de la zona estrechada; pero el eco y Doppler sustituyen a esta exploración con buenas correlaciones (Fig. 17.4.7).

Cirugía. Se programa pronto, siempre antes de los 6 años, siendo utilizadas diferentes técnicas según los equipos. Aún se emplea la de Crafoord, con resección de la estenosis y anastomosis término-terminal, si bien algunos propugnan de nuevo la resección del diafragma y ampliación de la zona romboidal mediante parche. La dilatación con balón interesa especialmente como paliativa urgente en el período neonatal o en caso de recoartación, aunque algunos autores también obtienen buenos resultados en la coartación nativa (véase cap. 17.7).

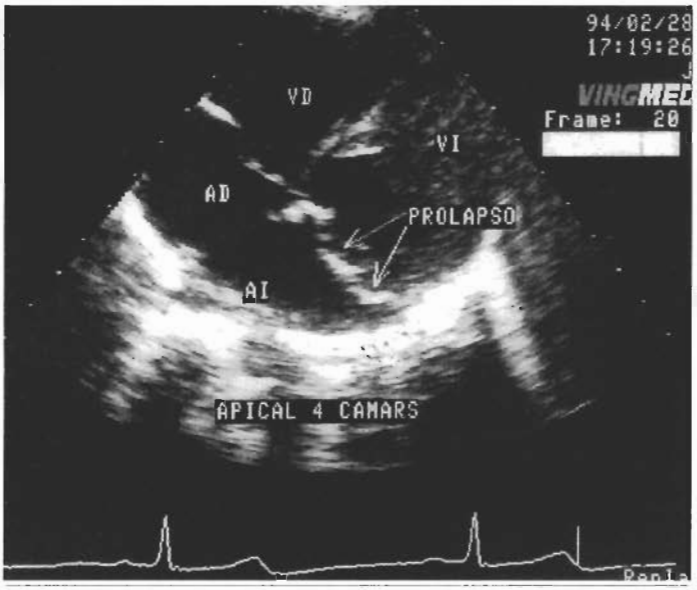


Figura 17.4.8. Eco bidimensional en corte apical 4 cámaras. Las flechas muestran el prolapso de ambas valvas de la mitral, desde el ventrículo izquierdo (VI) hacia la aurícula izquierda (AI).

ESTENOSIS MITRAL CONGÉNITA

Presenta varias formas anatómicas y con diversa intensidad entre la estenosis y la hipoplasia. Por ello, es cambiante la edad de manifestación clínica, si bien es evidente a veces en el lactante: infecciones respiratorias de repetición, disnea y, en ocasiones, cianosis durante la toma del alimento, retraso de crecimiento, taquipnea, etc. La auscultación cardíaca, aparte otros datos, ofrece un soplo pandiastólico largo en el ápex y la radiografía de tórax confirma la dilatación de la aurícula izquierda, así como los frecuentes signos de edema pulmonar (líneas de Kerley B). ECG, fonocardiograma y ecocardiograma confirman el síndrome y los detalles de la alteración valvular, mientras que el volumen ventricular puede ser inferior al normal. La digoxina es poco útil, pero sí los diuréticos, hasta que la cirugía (comisurotomía mitral) resuelve el problema de forma paliativa en espera de una prótesis valvular.

Otras malformaciones mitrales. Por proximidad anatómica al defecto antes descrito, cabe citar aquí la *insuficiencia mitral congénita*, también con distintas anomalías anatómicas (fisura de la válvula mitral, doble orificio mitral, rotura del músculo papilar y de las *chordae tendineae*).

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

Es uno de los diagnósticos cardiológicos realizados con mayor frecuencia en la edad pediátrica. En la *forma patológica* hay función anormal de la válvula mientras que en la "normal" ocurre sólo su entrada en la aurícula izquierda en algunas circunstancias. Con los criterios ecocardiográficos actuales la prevalencia es del 2-4% (entre el 0,5 y el 13% según las series). Posiblemente se trate de una herencia AD, con variable expresividad. Esta afectación es fácilmente diagnosticada mediante la ECO. Su conocimiento permite prevenir su principal complicación, la endocarditis bacteriana, presente hasta en el 6% de casos. Fisiopatológicamente se refiere al desplazamiento posterior de una o ambas valvas de la mitral hacia la aurícula izquierda durante la sístole por una alteración en el tejido conectivo de la válvula. Si bien la mayoría de veces su etiología es desconocida, se ha descrito asociada a alteraciones del tejido conectivo, síndrome de Turner, homocistinuria, cardiopatías congénitas (comunicaciones interauriculares), enfermedad reumática, cardiomiopatías, prolapso de la tricúspide y anormalidades torácicas (columna recta, *pectus excavatum*, escoliosis).

Es más frecuente en niñas, en la edad de la adolescencia y descubierta tras un examen clínico rutinario ya que, en muchas ocasiones, es asintomática. El paciente sintomático presenta palpitaciones, dolor torácico, disnea, y se detectan a veces antecedentes de síncopes. A la exploración destaca un clic sistólico seguido de un soplo musical a nivel del ápex, probablemente debido a regurgitación mitral, que *disminuye en cuclillas y aumenta de pie*. La radiografía de tórax suele ser normal, destacando raramente las alteraciones óseas asociadas. El ECG es inespecífico, con ocasionales alteraciones en el segmento ST y onda T, y frecuentes arritmias (extrasístoles). La ECO es el mejor método diagnóstico, observándose en el ECO-M una onda posterior al final o durante la sístole de la valva posterior de la mitral; el ECO bidimensional permite ver si la válvula mitral prolapsa dentro de la aurícula izquierda total o parcialmente (Fig. 17.4.8), con Doppler-color se localiza la regurgitación (véase Fig. en Lámina XI de color) y puede medirse el gradiente entre VI y AI. La elevada frecuencia de endocarditis obliga a su correcta profilaxis antibiótica. Otras complicaciones más raras son la *muerte súbita*, embolia cerebral e *insuficiencia* mitral progresiva. La mayoría de los pacientes no requerirá tratamiento, tranquilizándoles acerca del hallazgo, que es compatible con vida normal. En las formas patológicas o intensas la *terapéutica* contemplará la colocación de una prótesis valvular mitral y los cuidados médicos pertinentes. Debe hacerse tratamiento de la disritmia en caso de presentarse, lo cual suele ocurrir ante situaciones de estrés (deporte, exámenes, relaciones sexuales).

ANOMALÍAS DEL ARCO AÓRTICO

Destacan el doble arco aórtico, el arco aórtico a la izquierda con arteria derecha anómala, arco aórtico derecho con otras alteraciones, arco aórtico cervical y anomalías de la arteria innominada. Numerosos pacientes presentarán inicialmente los síntomas derivados de la *compresión de vías aéreas o del tubo digestivo*. Entre los primeros: estridor, tos, infecciones respiratorias de repetición, tórax silbante y tendencia a colocarse en posición de opistótonos, es decir, datos muy parecidos a los de una laringotraqueomalacia grave. Entre los digestivos: dificultad para tomar el alimento, obstrucción esofágica, regurgitaciones y disfagia, referida por los niños mayores. *Diagnóstico:* sugerido quizá por la radiografía de tórax y, más aún, por el *esofagograma* con papilla baritada, será confirmado mediante ECO y si es preciso RM. Así es posible, además, descartar otras angiocardiopatías congénitas asociadas, como tetralogía de Fallot o truncus arteriosus. El tratamiento quirúrgico suele ser eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson RH et al. The morphology variability in atrioventricular valvar atresia. *Cardiol Young* 2000; 10: 32-41.
- Ardura J. Cardiopatías congénitas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1320 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Ardura J. Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en niños y adolescentes. En: M Cruz. Colección de Terapéutica Pediátrica. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Crosnier C, Lykavieris P, Meunier-Rotival M et al. Alagille syndrome. The widening spectrum of arteriohepatic dysplasia. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 765-78.
- Daniels SR. Repair of coartation of aorta and hypertension. *Lancet* 2001; 358: 89.
- Dupher S, Ehlers KH, Fatica NS et al. Incidence and Risk Factors for Mitral Valve Prolapse in Severe Adolescent Idiophatic Scoliosis. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 425-8.
- Hamdan MA, Maheshwari S, Fahey JT. Endovascular stents for coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1518-23.
- Rao PS. Interventional Pediatric Cardiology: State of the Art and Future Directions. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 107-25.
- Rothman A. Coartation of the aorta: an update. *Curr Probl Pediatr* 1998; 28: 37.

17.5 Cardiopatías congénitas neonatales

J. Ardura

Aunque todas las formas de CC están presentes en el nacimiento, sólo se manifiestan entonces las de mayor gravedad (Cuadro 17.5.1). Según grandes series estadísticas, dos de cada cuatro CC neonatales corresponden a transposición de las grandes arterias (TGA) o hipoplasia de cavidades izquierdas (HI). Considerando un mayor ámbito de posibilidades, ocho de cada diez CC neonatales corresponden a TGA, HI, estenosis o atresia pulmonar con tabique íntegro (AtP), AtP con comunicación interventricular (CIV) y persistencia del conducto arterioso (PCA).

TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS

Conocida clásicamente como "transposición de los grandes vasos", es la CC cianótica de diagnóstico más frecuente en el período neonatal y lactante (más adelante predomina la tetralogía). El inicio y gravedad de la sintomatología dependen del grado de mezcla de sangre entre la circulación pulmonar y la sistémica. Para que sea compatible con la vida debe existir alguna comunicación entre ambos sistemas (CIA, CIV, *ductus*); si existe una gran CIV, la cianosis es más leve y de aparición tras la primera semana de vida. Esta cardiopatía se presenta más frecuentemente en varones a término y de peso elevado, por las condiciones hemodinámicas prenatales. La cianosis es evidente ya en los primeros cinco días de vida intensa, apareciendo rápidamente cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. No se oye soplo o es poco audible, el segundo ruido es intenso y el pulso, saltón. En la radiografía de tórax se comprobará cardiomegalia en forma de huevo, con pedículo estrecho en la anteroposterior y ancho en la lateral, y aumento de la vascularización pulmonar (Fig. 17.5.1), excepto si se acompaña de estenosis pulmonar. El ECG demuestra, por lo general, hipertrofia ventricular derecha, hecho normal en el RN sano. El ECO bidimensional suele resolver el diagnóstico, complementado por la angiocardiografía (Figs. 17.5.2). *Tratamiento:* la septostomía atrial mediante balón permite la supervivencia del lactante, seguida de una cirugía reparadora fisiológica o bien anatómica tipo Jaténe, entre las primeras semanas y el tercer mes (véase cap. 17.6).

ATRESIA DE LA TRICÚSPIDE

En esta CC debe existir necesariamente una comunicación interauricular más *ductus* persistente o CIV. El ventrículo derecho es hipoplásico, y suele acompañarse de estenosis o incluso atresia pulmonar (síndrome del ventrículo derecho hipoplásico). La cianosis es precoz e intensa, siendo posible auscultar un soplo sistólico en tercer espacio intercostal izquierdo. El corazón suele ser normal, poco aumentado e incluso pequeño, con hipertrofia de aurícula derecha y ventrículo izquierdo. La vascularización pulmonar está disminuida. El ECG muestra desviación del eje a la izquierda, inhabitual en esta edad, con trazado de hipertrofia ventricular izquierda y signos de dilatación de la aurícula derecha. El ECO bidimensional demuestra la no apertura de la tricúspide y la cavidad ventricular única (Fig. 17.5.3). *Tratamiento quirúrgico:* fístula arterio-venosa tipo Blalock-Taussig o la intervención de Glenn bidireccional y, posteriormente, la bicavo-pulmonar o Fontan (véase cap. 17.6). En la *anomalía de Ebstein* el cuadro es similar por la cianosis, destacando en las formas más intensas una gran cardiomegalia, por aumento de la aurícula derecha y soplo sistólico en tercer espacio con frémito. El ECG mostrará arritmias, P gigantes más altas que el QRS en precordiales, PR alargado, bloqueo de rama derecha con Q inicial o un síndrome de Wolff-Parkinson-White tipo B. El ECO completa el diagnóstico, demostrando las anomalías malformativas (Fig. 17.5.4).

Cuadro 17.5.1. Tipos de CC más frecuentes en el período neonatal

Transposición de grandes arterias
Atresia/estenosis pulmonar con septo íntegro
Atresia pulmonar con comunicación interventricular
Hipoplasia de cavidades izquierdas
Síndrome de coartación de aorta
Cortocircuitos arteriovenosos (CIV-ductus-CIA)
Canal atrioventricular común
Retorno venoso pulmonar anómalo
Atresia tricúspide
Estenosis aórtica intensa
Ventrículo de doble salida
Truncus arteriosus

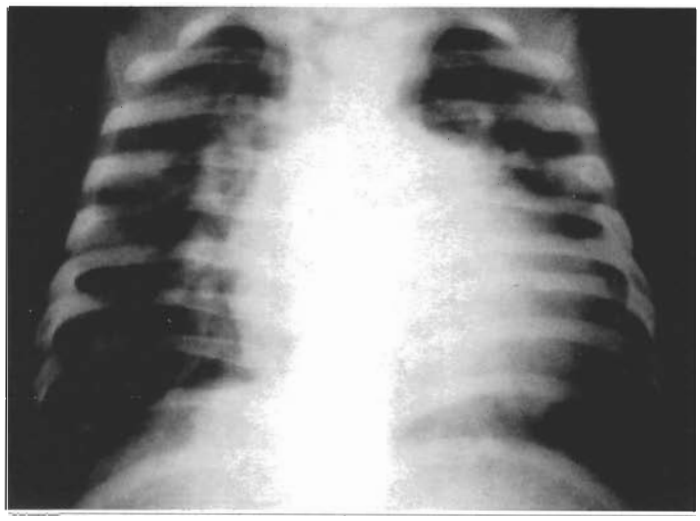


Figura 17.5.1. Transposición de grandes arterias.

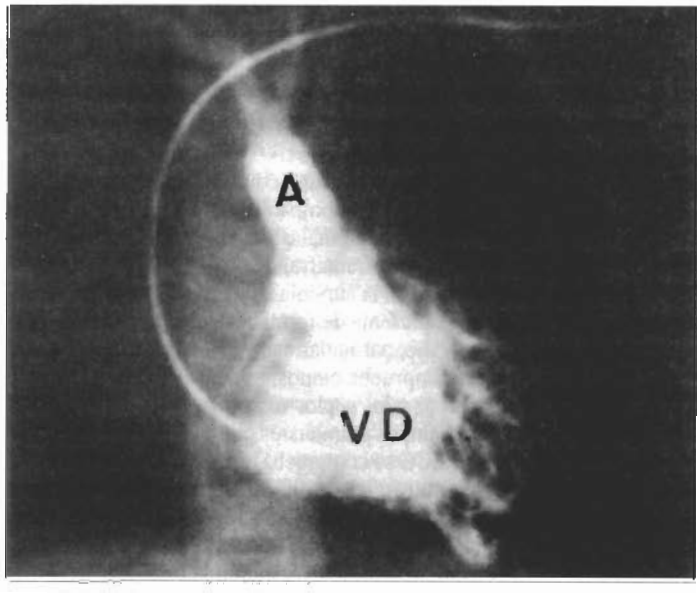


Figura 17.5.2. Angiocardiografía en ventrículo derecho trabeculado (VD), del que sale la aorta (A) y sus vasos del cuello debido a transposición.

DESEMBOCADURA ANÓMALA DE LAS VENAS PULMONARES

La forma anatómica es el desagüe anómalo de todas las venas pulmonares, a nivel supracardíaco, intracardíaco o subdiafragmático. En esta

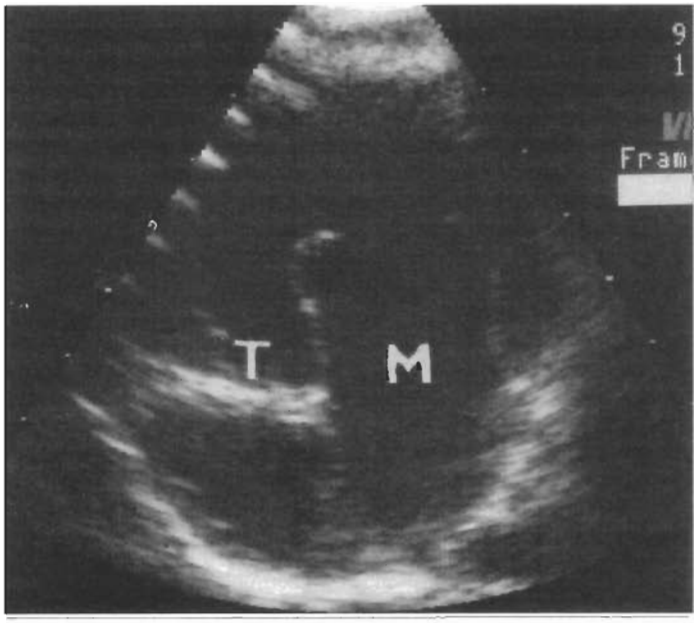


Figura 17.5.3. Eco bidimensional en apical 4 cámaras. Válvula mitral (M), abierta hacia cámara ventricular única por atresia de la tricúspide (T), cerrada y engrosada, que da lugar a un ventrículo derecho rudimentario no visible.

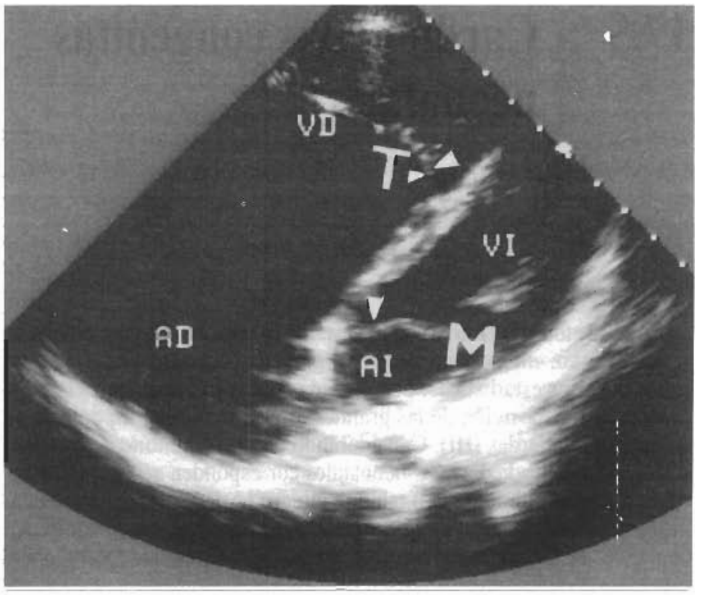


Figura 17.5.4. Eco bidimensional en corte apical 4 cámaras. Se aprecia la dilatación de cavidades derechas a expensas de la "auriculización" del ventrículo derecho (VD), por desplazamiento de la válvula tricúspide (T) hacia el ápex, en comparación con la mitral (M) (puntas de flechas).

malformación congénita debe existir una comunicación entre los circuitos pulmonar y sistémico para ser compatible con la vida. En la forma más grave, las venas pulmonares anómalas suelen unirse en un colector para desembocar en la porción infradiafragmática de la vena cava inferior o porta, en vez de hacerlo en la aurícula izquierda. El retorno venoso pulmonar anómalo total se presenta de forma aislada o asociado a otros defectos cardíacos y generales, particularmente al síndrome de Ivemark. Desde el nacimiento se comprueba cianosis intensa. Existe a menudo insuficiencia cardíaca precoz y los soplos son raros. En la radiografía el corazón es pequeño y los campos pulmonares presentan una granulación finamente moteada. En el ECG se comprueba hipertrofia de VD y P altas y picudas. La corrección quirúrgica es difícil, dependiendo del calibre y situación del colector. En la desembocadura anómala de todas las venas pulmonares de tipo supradiafragmático, la cianosis sólo se presenta si coexiste una obstrucción del colector. Es habitual la cardiomegalia y, si persiste la vena cava superior izquierda, la silueta cardíaca adopta una forma en "8" o en "muñeco de nieve". *Tratamiento quirúrgico:* obtiene buenos resultados en la actualidad, indicando la intervención de forma precoz cuando hay obstrucción venosa y diferida en otras circunstancias.

ATRESIA PULMONAR

Si se acompaña de CIV, se comporta como la atresia tricuspídea, pero con cardiomegalia variable. En los RN con atresia pulmonar y tabique ventricular intacto, la cianosis es precoz e intensa, puede auscultarse un soplo en tercer espacio o foco pulmonar (ductus persistente), el 2º tono es único y los pulsos son fuertes e incluso saltones. Es habitual la aparición de insuficiencia cardíaca precoz, cardiomegalia, aurícula derecha agrandada, hipovascularización pulmonar e hipertrofia ventricular izquierda y de aurícula derecha en el ECG. *Tratamiento:* asocia la comunicación con fístula de Blalock-Taussig a la descompresión ventricular derecha por valvotomía y, como alternativa, las técnicas de Glenn, Fontan o el trasplante (véase cap. 17.6).

FORMAS GRAVES DE TETRALOGÍA DE FALLOT

Asocia estenosis o atresia pulmonar y comunicación interventricular. La cianosis suele ser intensa y de aparición precoz. Es habitual auscultar un soplo sistólico en el foco pulmonar (estenosis pulmonar infundibular). En este caso, así como en el ventrículo único y estenosis pulmonar, los rasgos que permiten sospechar el diagnóstico son comunes: escasa cardiomegalia, concavidad en el arco de la pulmonar y tendencia al corazón en zueco, la disminución de la vascularización pulmonar en la radiografía y la hipertrofia ventricular derecha en el ECG. El diagnóstico se debe confirmar por otras exploraciones.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON INSUFICIENCIA CARDÍACA PRECOZ

La CC se manifestará precozmente en forma de insuficiencia cardíaca, siendo menos importantes o ausentes la cianosis y los soplos. Este síndrome puede aparecer en la primera infancia por otras causas: anoxia y distrés respiratorio grave del RN, bronconeumopatías graves, obstrucción de vías respiratorias altas, anemia grave, transfusión feto-fetal y feto-materna, hijo de madre diabética, poliglobulias en general, hipertensión arterial, fístula arterio-venosa, sobrecarga (rehidratación, transfusiones), hipocalcemia neonatal o hipoglucemia, taquicardia paroxística, miocarditis y miocardiopatías, valvulopatías y síndrome de persistencia de la circulación fetal. Como ejemplo máximo del polimorfismo etiológico se puede citar el *infarto de miocardio e isquemia miocárdica* en el RN y primera infancia, que puede motivarse por cardiopatías (origen anómalo de coronaria izquierda en arteria pulmonar, trombosis o calcificación de coronarias) o secundario a enfermedades generales (enfermedad hemolítica neonatal, anemia grave, progeria, hipercolesterolemia idiopática familiar, periarteritis nudosa, mucopolisacaridosis). Una vez establecido el cuadro clínico los signos son: taquicardia superior a 160 l/min, disnea con 60 a 100 movimientos respiratorios por minuto e incluso más, apareciendo en los casos más intensos retracción intercostal y cardiomegalia. La hepatomegalia es síntoma destacado, de borde cortante y raramente dolorosa o pulsátil. A veces será difícil el diagnóstico diferencial con las patologías reseñadas y algunas neumopatías difusas, si bien en éstas suele ser menos intensa la cianosis (cede bien con oxigenoterapia) y más llamativos los signos clínicos pulmonares, faltando –siempre en términos muy generales– las alteraciones de auscultación cardíaca, la cardiomegalia importante y las modificaciones en el ECG. Son *cardiopatías con insuficiencia cardíaca precoz:* atresia aórtica y cuadros de hipoplasia de ventrículo izquierdo, coartación de la aorta, estenosis aórtica grave, tronco arterioso con gruesas arterias pulmonares, formas graves de cortocircuitos izquierda-derecha (*ductus*, defecto septal) y transposición de grandes arterias, aunque en ésta predomina la cianosis.

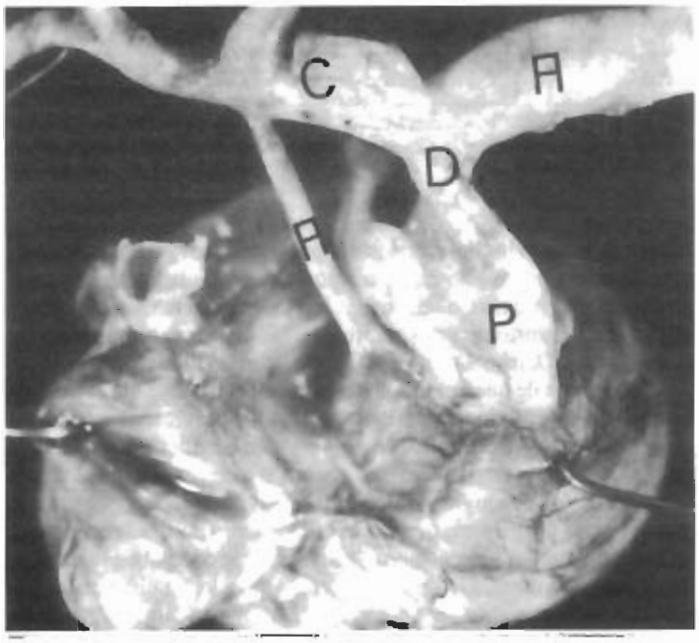


Figura 17.5.5. Atresia aórtica con aorta ascendente (A) muy hipoplásica. C: cayado; P: pulmonar; D: ductus.

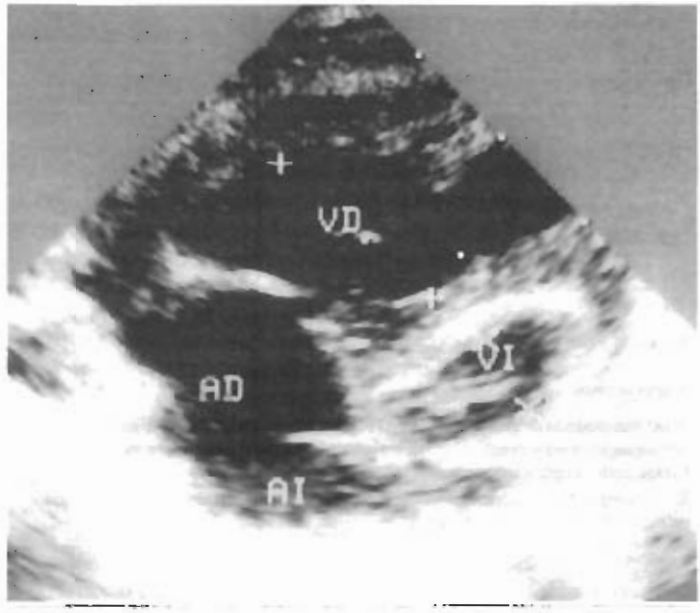


Figura 17.5.6. Eco bidimensional en apical 4 cámaras. El ventrículo izquierdo (VI) aparece hipoplásico (0,6 cm) en relación al derecho (VD; 1,7 cm), y con engrosamiento fibroelastósico endocárdico.

ATRESIA AÓRTICA O SÍNDROME DE HIPOPLASIA DE CORAZÓN IZQUIERDO

Hay estenosis de la válvula aórtica, junto con hipoplasia de la aorta y del VI (Fig. 17.5.5). Representa la causa principal de mortalidad por cardiopatía durante la primera semana de la vida, aunque entre las demás CC de todas las edades su frecuencia oscila entre el 1 y 2%. Si se trata de una niña, hay que considerar la posible existencia de síndrome de Turner. Desde el nacimiento o al cabo de 2-3 días, existe un grave cuadro con los signos citados de insuficiencia cardíaca. La cianosis sólo aparece en los estadios finales, predominando más bien un tinte pálido grisáceo de piel. Los soplos faltan o son poco característicos y se ausculta un segundo tono único fuerte con un clic de eyección pulmonar. El ritmo de galope es frecuente. Los pulsos están abolidos en las cuatro extremidades o, paradójicamente, el femoral es más fuerte cuando el *ductus* sigue permeable. El niño se agrava rápidamente y se produce la muerte por insuficiencia cardíaca durante la primera semana de la vida en la mayoría de los casos. Se sospechará el diagnóstico al comprobar cardiomegalia generalizada desde el nacimiento, congestión venosa pulmonar, rápida y grave insuficiencia cardíaca y eje derecho con hipertrofia del VD en el ECG. El ECO bidimensional facilita el diagnóstico por medición comparativa de ambos ventrículos y dilatación proporcional de cavidades derechas (Fig. 17.5.6). Caben dos *posibilidades terapéuticas*: intentar la reconstrucción de las anomalías mediante una intervención escalonada con técnica inicial tipo Norwood y luego Fontan; o bien el trasplante cardíaco. En el postoperatorio puede ser útil la oxigenoterapia extracorpórea con membrana (ECMO).

COARTACIÓN AÓRTICA

De especial interés en el RN y lactante, en los cuales puede tener extraordinaria gravedad. En estas edades se manifiesta sobre todo el tipo "preductal", aunque no es excepcional diagnosticar ya en esta edad casos de tipo "post-ductal" o "adulto". En la inmensa mayoría de los casos del tipo preductal es permeable el ductus, aunque también pueden asociarse una comunicación interventricular o estenosis aórtica. El cuadro clínico está dominado por los signos de insuficiencia cardíaca, que aparecen, generalmente, al cabo de algunos días o semanas, y representa aproximadamente la tercera parte de las que se inician en el primer mes de vida. La cianosis sólo es apreciable en las fases finales de insuficiencia o cuando hay otras anomalías asociadas, siendo característica la cianosis en extremidades inferiores si el ductus es permeable. La cardiomegalia es a menudo considerable, en especial si se suma *shunt* izquierda-derecha, con la congestión pulmonar. En la época neonatal no se comprueban las erosiones costales. Los soplos suelen carecer de importancia o faltar. El ECG muestra a menudo hipertrofia del VD. La tensión arterial suele ser más elevada en extremidades superiores siendo, junto a la diferencia de pulsos el signo de más valor diagnóstico. *Conducta terapéutica:* la de la insuficiencia cardíaca. Si a las 48 horas no hay respuesta al tratamiento médico, se puede considerar la angioplastia mediante cateterismo intervencionista (véase cap. 17.7) o la intervención quirúrgica (véase cap. 17.6).

Estenosis aórtica grave. Aunque es mucho menos frecuente que las anteriores, tiene interés por ofrecer signos clínicos desde el nacimiento y la posibilidad de tratamiento quirúrgico reparador, si el tamaño ventricular alcanza el 60% del valor promedio, o valvuloplastia paliativa con catéter-balón. En un 25% de los casos puede existir insuficiencia cardíaca precoz.

Fibroelastosis endocárdica. Es citada aquí, ya que a menudo se presenta como enfermedad congénita aislada o primaria; otras veces complica a diversas CC o adquiridas.

CORTOCIRCUITOS ARTERIOVENOSOS EN EL PERÍODO NEONATAL

Los más frecuentes son el ductus arteriosus, la CIV y los defectos de cojines endocárdicos.

Hemodinámica. El gradiente de presión a través de la comunicación hace que pase sangre de las cavidades izquierdas a las derechas, sobrecargando en volumen el circuito pulmonar y las cavidades implicadas. Los grados de sobrecarga y de insuficiencia cardíaca se relacionan directamente con el flujo pulmonar. A su vez, el volumen del cortocircuito depende del tamaño de la comunicación y del grado de resistencia pulmonar, que no desciende a niveles normales, sino al cabo de 4-6 semanas de vida. De ahí que los síntomas aparezcan después de un intervalo similar en cardiopatías por cortocircuito. La excepción se relaciona con niños pretérmino, en los que la pared arteriolar es delgada y no requiere tal tiempo para "madurar", sino que inicia el cortocircuito desde el nacimiento. Los síntomas dependen del lugar y número de comunicaciones.

Clínica. Los síntomas son los propios de la insuficiencia cardíaca (taquicardia, polipnea, hepatomegalia). La auscultación es variable, en consonancia con el tipo de anomalía: soplo sistólico en ápex para la CIV, soplo continuo en el *ductus*, si bien suele ser más frecuente un soplo sis-

Cuadro 17.5.2. Esquema de diagnóstico sindrómico

Tipo	*Síndrome*	*Diferencias*
TGA ATP AtP + CIV	A) *Cianosis-Rx:* A1) IC/T	N...AtP + CIV ↑ TGA ↑ AtP A2) Flujo ↑ TGA A2) Flujo ↓ AtP
HI CoAo Cortocircuitos	B) *Insuficiencia cardíaca*	B1) Fecha: HI...CoAo...Cortoc B2) Pulsos: ↓↓ ↑↓ ↑↑

TGA: transposición de grandes arterias; ATP: atresia pulmonar; AtP + CIV: atresia pulmonar con comunicación interventricular; HI: hipoplasia izquierda; CoAo: coartación aórtica; Cortoc: cortocircuito arterio-venoso.

Rx: radiología; N: normal; ↑: aumentado; ↓: disminuido; ↑↓: disociado; flujo: vascularidad pulmonar; IC/T: índice cardio/torácico.

tólico exclusivo, con máxima intensidad al final de la sístole. Segundo ruido fuerte por la hipertensión del flujo pulmonar. Radiológicamente se constata aumento global del volumen cardíaco y de la vascularización pulmonar, de tipo plétora, con gruesos puntos de dilatación arterial o trama hiliofugal densa. El ECG muestra signos de hipertrofia biventricular o predominio derecho. El ECO bidimensional y codificado en color permite un diagnóstico seguro y fácil (véase Fig. en Lámina de color XI). El cateterismo y la angiocardiografía aseguran el diagnóstico de *shunt* y el tipo anatómico.

Tratamiento. En algunos casos la cirugía tiene valor resolutivo espectacular, como es el caso del *ductus* llamado "maligno", que no cede al tratamiento médico. En las CC restantes la respuesta al tratamiento médico suele ser positiva; en otro caso, suele abordarse la intervención correctora en hipotermia profunda y, si no es posible, se intentan medidas paliativas que reducen el flujo pulmonar mediante estrechamiento de la AP, lo que se conoce por *banding* (véase cap. 17.6).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS NEONATALES

Recordando las manifestaciones clínicas de las CC, resulta que se expresan de dos formas dominantes (Cuadro 17.5.2): por fallo o insuficiencia cardíaca o por hipoxemia con cianosis, aunque alguna participa de ambas posibilidades. En la *insuficiencia cardíaca* (IC) llama la atención el cuadro de polipnea, taquicardia, hepatomegalia, cardiomegalia; si aparece cianosis es moderada o reversible bajo inhalación de oxígeno. De no ser así, se trata de las formas que participan más de hipoxemia que de IC. Nunca cursa con IC la forma de AtP con CIV y, si la IC no se acompaña de cianosis, quedan también descartadas la TGA y AtP. Fundamentalmente se manifiestan por IC la HI, estenosis aórtica, CoAo y los cortocircuitos (punto B del Cuadro).

La *cianosis* agrupa la TGA, AtP y AtP con CIV, Ebstein, atresia tricúspide y retorno venoso anormal total. Dentro del síndrome cianótico o de IC, se avanza utilizando diferencias clínicas evidentes entre aquellas formas clínicas que sean afines. En el caso de cianosis, resulta de gran valor la radiología. El *volumen cardíaco aumentado* excluye la AtP con CIV y atresia tricúspide. Entre AtP con septo íntegro, Ebstein, retorno anormal y la TGA, todas con posible cardiomegalia, la vascularización aumentada apoya el diagnóstico de TGA y retorno anormal y excluye el de AtP y Ebstein, mientras que la claridad llamativa excluye la TGA y retorno anormal y afirma la AtP y Ebstein (punto A2 del Cuadro 17.5.2).

En el *grupo de insuficiencia cardíaca*, el intervalo con que se manifiesta y las características de los pulsos ayudan en el matiz diagnóstico. Primero (el Cuadro 17.5.2 en B1 indica "fecha")se manifiesta la hipoplasia, hacia la segunda semana, la CoAo y estenosis aórtica, y de la cuarta en adelante, los cortocircuitos, con la excepción de los niños pretérmino, caso en el que este hecho es orientador por sí mismo. Respecto a los *pulsos* (B2 en el Cuadro 17.5.2), en la hipoplasia están abolidos en las cuatro extremidades, en la CoAo son más fuertes en humerales que en femorales y, en los cortocircuitos, fuertes en las cuatro extremidades. La radiología, ECO, laboratorio y ECG completan las diferencias.

Cuadro 17.5.3. Parámetros neonatales con valor de aproximación diagnóstica

Variable	*Casos*	*Controles*	*p*
Frecuencia cardíaca	140 ± 19	126 ± 12	< 0,001
Frecuencia respiratoria	61 ± 18	48 ± 7	< 0,001

Con la base de que la cardiología neonatal constituye el "caballo de batalla" de la cardiología pediátrica, pese a los progresos referidos en el diagnóstico y la terapéutica, de nada podrían beneficiarse ninguno de estos niños, sin la pericia de un médico, que establezca el diagnóstico de sospecha de CC con argumentos clínicos. Revisados los parámetros de mayor interés de una serie propia de RN, vigilados desde el nacimiento, se encontró que los antecedentes de mortalidad perinatal en la familia, los de patología durante la gestación y, sobre todo, los cambios en las frecuencias cardíaca y respiratoria, son índices de ayuda para el diagnóstico precoz. La diferencia entre las frecuencias cardíaca y respiratoria de los niños con CC y los patrones sanos tomados como control fue significativa con valor estadístico (Cuadro 17.5.3).

TRATAMIENTO BÁSICO SEGÚN EL TIPO DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA

En el capítulo 17.6 se expone con detalle el tratamiento quirúrgico.

En el grupo de CC con soplo dominante, si no existe alteración clínica, radiológica, electrocardiográfica, ni mala evolución ecocardiográfica, bastará con un control periódico. La aparición de signos de hipertensión pulmonar (disposición central del tabique interventricular, sobrecarga sistólica del ventrículo derecho) obliga al tratamiento quirúrgico corrector definitivo (parche, ligadura y sección del ductus). Las comunicaciones interauriculares sintomáticas, pero bien toleradas, se operarán a los 3-5 años. La enfermedad de Roger no precisa tratamiento, y es posible su curación espontánea al ocluirse el defecto del tabique interventricular. Las comunicaciones interventriculares de mediano o gran tamaño, con gran cortocircuito izquierda-derecha y aumento de la presión pulmonar por hiperaflujo, deben ser intervenidas antes de que aumenten las resistencias pulmonares. Cuando esto ocurre disminuye el cortocircuito, pudiendo desaparecer el soplo (falsa curación); los hilios están dilatados, pero hay hiperclaridad pulmonar, datos que indican la inversión del cortocircuito (síndrome de Eisenmenger); en esta situación el tratamiento quirúrgico será urgente y con menos posibilidades de éxito, e incluso contraindicado. Si la comunicación interventricular va acompañada de una estenosis infundibular pulmonar, ésta no debe ser corregida de forma aislada, ya que actúa como *banding*. También son indicaciones de intervención la presencia de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico, neumonía persistente o recurrente y retraso acusado de crecimiento.

La estenosis pulmonar aislada tiene curación quirúrgica radical, a veces simple, como la valvulotomía con tijera o bisturí o la valvuloplastia con catéter-balón. La intervención quirúrgica del ductus persistente en niños mayores es simple, ya que se limita a su ligadura y sección. Será precoz ante síntomas de insuficiencia cardíaca o infecciones respiratorias recidivantes. Las formas graves de ductus persistente en el período neonatal son tributarias inicialmente de un tratamiento médico. Se corregirá la acidosis e hipoxemia y se evitará la hiperhidratación (máximo de 120 mL/kg/día). Es obligada la digitalización y administración de diuréticos. Si no se consigue la mejoría del cuadro, es útil la indometacina oral o parenteral 0,2 mg/kg, que puede repetirse a las 12 horas; este antiinflamatorio inhibe la prostaglandina E1 y facilita el cierre del ductus. Cuando aparece edema agudo de pulmón se agregarán eventuales medidas de respiración asistida y ventilación artificial. Si la hemoglobina es inferior a 12 g/100 mL, es conveniente practicar una

transfusión de sangre, siempre cuidadosa para evitar una sobrecarga. El tratamiento quirúrgico del ductus se indicará si aparecen crisis de apnea o el cuadro clínico empeora progresivamente a pesar del tratamiento; algunos clínicos también lo indican si el cateterismo cardíaco muestra la existencia de un gran *shunt* o hipertensión pulmonar o en la ecocardiografía se comprueba un cociente entre diámetros de la aurícula izquierda y de la aorta superior a 1,5 (normal: 0,86 ± 0,1). Como es bien sabido, esta anomalía se asocia a numerosas cardiopatías congénitas, en cuyo caso actúa a modo de mecanismo compensador y no debe ser suprimido aisladamente. Se cita la posibilidad de un cierre precoz prenatal del ductus, como causa de muerte fetal por edema agudo de pulmón. En fechas recientes, ha sido propuesto el método de ocluir el ductus y otras posibles anomalías mediante la introducción por vía vascular de un *stent* o dispositivo similar a un pequeño paraguas o espiral (Gianturco) (véase cap. 17.7).

El tratamiento quirúrgico de la coartación de aorta se basa habitualmente en la resección de la zona estenótica y anastomosis término-terminal, si es posible, aunque algunos autores propugnan la angioplastia como método alternativo (véase cap. 17.6). En el grupo de CC con cianosis dominante, a menudo la única medida salvadora es la instauración urgente de una derivación. A nivel del ductus se procurará conseguir su apertura o retrasar su cierre. La administración de prostaglandina E1 o E2 endovenosa, si fuera posible por catéter aórtico a la altura del ductus, a la dosis de 0,1 µg/kg/minuto es una medida útil para mantenerlo abierto antes y durante la intervención quirúrgica. Asimismo, es factible instaurar una derivación creando una comunicación interauricular, mediante cateterismo (septostomía con globo según Rashkind) o con catéter-cuchilla (Mullins). La anastomosis entre las circulaciones sistémica y pulmonar consigue los mismos objetivos. Puede realizarse a diversos niveles, pero tiene más vigencia la subclaviopulmonar (Blalock-Taussig) o cava superior-arteria pulmonar derecha (Glenn).

En la transposición de grandes arterias está, generalmente, indicada como medida de urgencia la septostomía auricular con balón (Rashkind), y operación correctiva definitiva habitualmente según la técnica de Mustard, Senning o Jaténe. La atresia de la tricúspide y afecciones próximas pueden mejorarse precozmente practicando un cortocircuito aortopulmonar o veno-pulmonar (Glenn); o con solución más radical (bicavo-pulmonar, Fontan). Para la atresia pulmonar dependerá del tamaño del ventrículo derecho; si es grande, puede intentarse una valvulotomía pulmonar, si es pequeño, se han comunicado buenos resultados paliativos mediante la práctica de una septostomía con balón, anastomosis arterio-venosa con descompresión ventricular derecha y ligadura del ductus.

Son susceptibles de corrección quirúrgica precoz los casos de estenosis pulmonar y tetralogía de Fallot, pudiendo mejorar también con intervenciones paliativas el ventrículo único con estenosis pulmonar. Una tetralogía de Fallot se intervendrá cuando se presenten crisis hipoxémicas o el hematocrito sea superior al 65%, con saturación inferior al 60% y según el tipo anatómico. En los niños con edad inferior a 2 años se prefiere la anastomosis aortopulmonar subclavio-pulmonar tipo Blalock-Taussig. Sin embargo, cada vez se practica más precozmente la corrección definitiva bajo hipotermia.

El grupo de CC con insuficiencia cardíaca dominante se someterá a tratamiento médico (inotrópicos tipo dobutamina, dopamina o digitalización, diuréticos) y, si no experimentan mejoría rápida, es urgente el tratamiento quirúrgico (reconstrucción, Norwood, trasplante cardíaco).

El desarrollo permanente de nuevas técnicas ofrece la posibilidad del "todavía más difícil", cuando parecen acabarse los recursos. Como el diagnóstico prenatal de cardiopatías y, en particular, la terapéutica quirúrgica por medio de utillaje de cateterismo cardíaco, como son el catéter-balón y la colocación de dispositivos oclusivos, como los de Rashkind y Amplatz para la CIA. Acerca del trasplante cardíaco se puede consultar el capítulo correspondiente (véase cap. 27.11).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardura J. Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en niños y adolescentes. En: M Cruz. Colección de Terapéutica Pediátrica. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Burke RP et al. Cirugía toracoscópica ayudada mediante vídeo para la persistencia del conducto arterioso en los recién nacidos y lactantes de bajo peso al nacer. *Pediatrics* (ed esp) 1999; 48: 86-9.
- Cabrera A et al. Corrección de la comunicación interventricular aislada asintomática en pacientes menores de 6 meses. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 353-6.
- Dunbar-Masterson C, Wypij D, Bellinger DC et al. General health status of children with D-transposition of the great arteries after the arterial switch operation. *Circulation* 2001; 104: 38-42.
- Freedom RM, Hamilton R, Yoo SJ et al. The Fontan procedure: analysis of cohorts after the Fontan operation. *Cardiol Young* 2000; 10: 307-31.
- Losay J, Touchot A, Serraf A et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 2001; 104: 21-6.
- Mullins CE. History of Pediatric Interventional Catheterization: Pediatric Therapeutic Cardiac Catheterizations. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 3-8.
- Parry AJ, McElhinney DB, Kung GC et al. Ellective primary repair of acyanotic tetralogy of Fallot in early infancy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2279-83.
- Rao PS. Interventional Pediatric Cardiology: State of the Art and Future Directions. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 107-25.
- Shim D, Lloyd TR, Crowley DC et al. Neonatal Cardiac Catheterization: A 10-Year Transition from Diagnosis to Therapy. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 131-3.
- Wernousky G, Rubenstein SD. Cardiovascular disease in the neonate. *Clin Perinat* 2001; 28: 1-264.

17.6 Tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas

J.M. Caffarena-Calvar, J. Mayol-Gómez

El tratamiento quirúrgico de las enfermedades del corazón ha sido uno de los grandes retos que se han planteado en la historia de la medicina. El corazón se consideraba un órgano prácticamente intocable, tanto por su importancia como por su vulnerabilidad. Hasta finales del siglo XIX, no se tenía conocimiento de que se pudieran tratar con éxito algunas heridas superficiales del corazón, producidas en la guerra (1896). Bajo estas premisas, todos los avances que se han ido consiguiendo en las últimas décadas y, muy especialmente, a partir de 1930, con los primeros diseños de la máquina corazón-pulmón, han supuesto auténticas revoluciones en la cirugía cardiovascular. Las CC, fueron las primeras lesiones que se plantearon a los cirujanos de aquellos años. R. Gross, cirujano pediátrico de la Universidad de Harvard, fue el primero que consiguió cerrar con éxito un ductus arteriosus (1938). Años más tarde, un paciente pediátrico, de 1 año de edad, afecto de una comunicación interventricular, que había pasado prácticamente toda su vida en el hospital, fue intervenido en 1954 con gran éxito, por el Dr. C. Walton Lillehei, de la Universidad de Minnesota. Para ello empleó la técnica conocida como *cross-circulation*, en la que la circulación de una persona, en este caso el padre del niño, se utilizaba para suplir la del paciente durante la intervención. Los detractores de la técnica no tardaron en calificarla de "la única técnica con una mortalidad potencial del 200%". En los mismos días, y en medio de una gran competitividad, el Dr. John Kirklin, en la Clínica Mayo, ya disponía de una máquina corazón-pulmón a partir de unas modificaciones de la máquina de Gibbon-IBM, que le permitía ope-

rar con éxito a corazón abierto. A partir de aquí, la lista de médicos que contribuyeron de forma significativa al desarrollo de la especialidad es muy extensa, pero destacaron nombres como Craaford, Cooley, De Wall, Blalock, Fontan, Ross y muchos más, cuyo trabajo ha situado a la cirugía cardiovascular en los niveles de excelencia actuales. Hoy en día, se practican en el mundo, cerca de un millón de intervenciones cardíacas al año, con unas tasas de morbi-mortalidad globales muy bajas. Los avances se suceden desde las diferentes áreas científicas, incluso no médicas, como la ingeniería y la informática, mejorando las técnicas no invasivas de diagnóstico por la imagen, o diseñando nuevas prótesis, nuevos materiales biológicos, o dispositivos que pueden suplir la función del corazón.

Las CC constituyen una patología muy diferente de las cardiopatías propias del adulto. Los cirujanos cardíacos pediátricos requieren un entrenamiento especial, para proporcionar el tratamiento adecuado a estos pacientes y seguridad a sus familiares. El éxito depende de un trabajo en equipo, con especialistas como cardiólogos, anestesistas, neonatólogos, intensivistas, enfermeras. fisioterapeutas y asistentes sociales. Los centros hospitalarios también deben estar diseñados para atender esta patología, además de contar con todos los adelantos técnicos que permitan cubrir las necesidades que se presenten.

CIRUGÍA CERRADA

Las técnicas de cirugía cerrada para el tratamiento de las CC hacen referencia a intervenciones fuera del corazón y, por lo tanto, no precisan de la ayuda de la circulación extracorpórea para su realización. Como se ha ido viendo en los capítulos precedentes, pueden ser intervenciones de tipo resolutivo, como la coartación de aorta, ligadura del conducto arterioso persistente (ductus), o bien intervenciones paliativas, como la fístula sistémico-pulmonar (Blalock-Taussig), o la banda estenosante de la arteria pulmonar (*banding*). A pesar de ser procedimientos menos complejos, pueden presentar dificultades durante la intervención y también en el postoperatorio, ya que implican cambios hemodinámicos en pacientes con una situación clínica delicada y que continúan teniendo una cardiopatía sin corregir. La filosofía actual en el tratamiento de los niños con CC persigue la corrección precoz, muchas veces en el período neonatal, y en centros con experiencia y equipos multidisciplinares. De esta manera, se consigue disminuir el número de intervenciones a las que se someten los niños, el tiempo que vive el paciente con su cardiopatía sin corregir y también la morbilidad derivada de las intervenciones paliativas.

Ductus persistente

La persistencia del conducto arterioso o ductus persistente aporta un flujo extra de sangre a la circulación pulmonar. Esta estructura vascular desempeña un papel fundamental en la circulación fetal. Por este motivo, se puede considerar casi normal que el ductus no se cierre en el RN prematuro, sobre todo cuando su peso está por debajo de los 1.000 g. Estos pacientes se encuentran sintomáticos y en situación de hiperaflujo pulmonar, que a menudo no permite su extubación. Cuando esto sucede, y una vez agotadas las posibilidades de tratamiento médico (indometacina, ibuprofeno, balance de líquidos, tratamiento de procesos intercurrentes), cuya eficacia se controla con la ecocardiografía, se plantea el cierre quirúrgico. Esta técnica se lleva a cabo mediante la disección limitada del ductus y la colocación de un clip vascular, a través de una minitoracotomía izquierda, en la misma UCI neonatal. Es un procedimiento rápido, pero delicado por las características del paciente y su situación clínica de hipertensión pulmonar y mala perfusión periférica. En niños mayores y con ductus de un diámetro superior a 1,5 mm, el tratamiento también puede llevarse a cabo mediante cateterismo intervencionista, que consigue la oclusión del ductus con un dispositivo intravascular. Para aquellos ductus de tamaño grande o que tengan una forma anatómica atípica la cirugía con ligadura o doble ligadura y sección sigue siendo el tratamiento de elección.

Coartación de aorta

El síndrome de coartación neonatal es un cuadro clínico grave, que puede conducir al choque cardiogénico. El cierre del ductus en las primeras horas o días de vida desencadena también la estenosis de la aorta periductal. La infusión de PGE puede repermeabilizar el ductus y revertir la situación de *shock*. La angioplastia transluminal (dilatación con catéter balón), también puede paliar la situación clínica en espera de la intervención quirúrgica, que es el tratamiento correcto de la coartación. La corrección quirúrgica se lleva a cabo a través de una toracotomía izquierda. Se procede a la disección amplia de la zona coartada, clampaje aórtico, ligadura y sección del ductus. Resección de la zona de coartación para realizar una anastomosis término-terminal sobre tejido aórtico sano, sin restos de tejido ductal. En las formas complejas con hipoplasia del arco aórtico, la anastomosis se debe ampliar hasta la cara inferior del arco, evitando una sutura circular de pequeño calibre, que dejaría un gradiente de presión significativo. Los pacientes operados a edades tempranas deben ser controlados, ya que pueden recurrir con el crecimiento. La angioplastia transluminal es una intervención reservada para la recoartación, donde es muy eficaz. Los niños mayores, que se diagnostican en el estudio de una hipertensión sistémica, se operan de forma electiva tras el diagnóstico. La utilización de *stent*, está adquiriendo un gran protagonismo en el tratamiento de la coartación, sobre todo en pacientes de mayor edad. La aortoplastia de la coartación con parches de material sintético es una alternativa quirúrgica con escasas indicaciones, ya que de ella pueden derivar complicaciones importantes como la aparición de dilataciones aneurismáticas.

Banding de la arteria pulmonar

Esta intervención quirúrgica paliativa, está indicada en situaciones de hiperaflujo pulmonar e insuficiencia cardíaca, producidas por cardiopatías con defectos septales, que no se pueden manejar con tratamiento médico y que mantienen al paciente en una situación de estancamiento ponderal y episodios respiratorios de repetición. Son pacientes con una mala situación clínica, que les impide afrontar con garantías la corrección quirúrgica con circulación extracorpórea. Se puede realizar por vía anterior a través de miniesternotomía o por toracotomía lateral. Una vez disecado el tronco de la arteria pulmonar, se coloca una ligadura de seda o una pequeña banda de tejido alrededor de la misma por encima del plano valvular y sin afectar a la bifurcación de las ramas pulmonares. Este *banding* se ciñe hasta conseguir una disminución del flujo pulmonar, sin provocar una desaturación importante o una hipotensión sistémica.

Fístula sistémico-pulmonar

Es una intervención paliativa que proporciona un aporte de sangre a la circulación pulmonar, en pacientes con defectos estructurales que cursan con disminución del flujo pulmonar y cianosis. En muchas ocasiones se trata de niños en tratamiento con PGE, que mantienen el ductus abierto como transición a una fístula. La valoración ecocardiográfica suele ser suficiente para diagnosticar la cardiopatía y también para conocer el tamaño de las arterias pulmonares y si son o no confluentes. Este procedimiento se realiza a través de una toracotomía (izquierda o derecha), disecando la arteria subclavia y la arteria pulmonar ipsilateral. A continuación se procede al clampaje y colocación de un tubo de politetrafluoroetileno expandido (goretex) de 3,5, 4 ó 5 mm de diámetro, según el tamaño de las arterias y del paciente. La palpación de un *thrill* y el aumento paulatino de la saturación de O_2, nos dan idea de la permeabilidad del *shunt*, lo que permite retirar el tratamiento con PGE para dejar que se cierre el ductus. La estabilidad hemodinámica con presiones diastólicas de 40-45 mmHg y el tratamiento con AAS a dosis de antiagregante plaquetario impedirán la trombosis del *shunt*. Si ésta se produce se debe proceder a la revisión quirúrgica. En algunos centros se puede aplicar un tratamiento con fibrinólisis directa (inyección de r-TPA) en el laboratorio de hemodinámica, que también es eficaz.

CIRUGÍA ABIERTA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La cirugía a corazón abierto requiere utilizar una máquina de circulación extracorpórea (CEC) (Fig. 17.6.1) o corazón-pulmón, para mantener la circulación y la oxigenación mientras se repara el defecto cardíaco. La CEC también permite, en los casos necesarios, bajar la

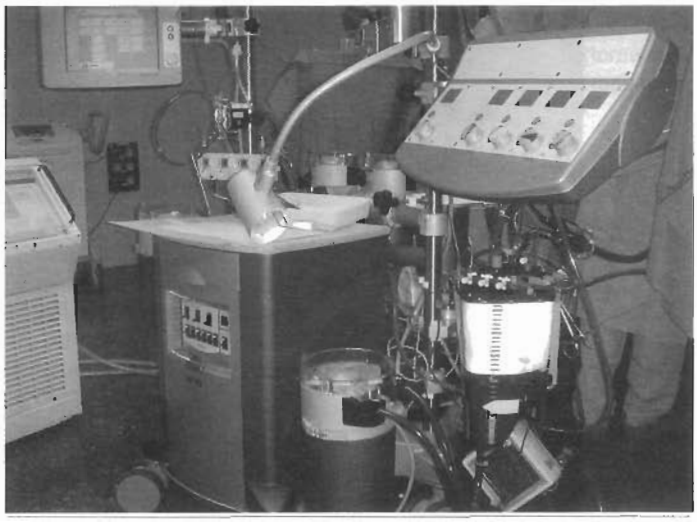


Figura 17.6.1. Bomba o máquina de circulación extracorpórea (CEC).

temperatura corporal del paciente, lo que disminuye sus necesidades metabólicas y mejora la protección de los diferentes órganos de la economía ante posibles situaciones de hipoxia. Los constantes avances tecnológicos y la miniaturización de los circuitos han permitido una mejoría constante de los resultados. Esta técnica se puede aplicar desde un RN de 1,5 kg de peso.

Hoy en día la cirugía de las cardiopatías congénitas, que se lleva a cabo en una unidad moderna de cirugía cardíaca infantil, debe comportar un bajo riesgo de mortalidad y de complicaciones graves, con un tiempo reducido de hospitalización. La complejidad de las intervenciones y su riesgo son variables, y están en relación directa con el tipo de defecto estructural cardíaco, la edad de corrección y la situación clínica del enfermo. Es muy importante tener en cuenta que el éxito en el manejo de estos pacientes se deriva de la subespecialización del equipo y del centro médico. La cirugía de las CC requiere un conocimiento profundo de la anatomía y la fisiopatología que presentan estos defectos y un perfecto entrenamiento en la cirugía del RN y del paciente en edad pediátrica. Todos los profesionales implicados, pediatras, neonatólogos, anestesiólogos, cardiólogos, enfermeras y cirujanos cardíacos, deben tener la experiencia necesaria para conseguir los mejores resultados.

Se han descrito más de 35 tipos de CC o asociaciones malformativas por lo que desde la óptica quirúrgica se pueden agrupar en cuatro categorías: 1) *defectos septales;* 2) *obstrucciones del corazón derecho;* 3) *obstrucciones del corazón izquierdo;* 4) *lesiones combinadas.*

Defectos septales

En los casos en que el defecto cursa con un cortocircuito elevado, sin respuesta al tratamiento se debe proceder a la cirugía correctora. Excepcionalmente, se puede plantear la cirugía paliativa, practicando un *banding* de la arteria pulmonar (BAP) en pacientes con una situación clínica deteriorada y alto riesgo para la cirugía correctora con CEC.

Comunicación interauricular (CIA). Como es sabido, pueden localizarse en diferentes partes del tabique interauricular: los relacionados con la fosa oval (CIA *ostium secundum*), los relacionados con la desembocadura de las venas cavas superior o inferior (CIA seno venoso), o el defecto de la parte inferior del tabique que puede implicar a las válvulas aurículo-ventriculares (CIA *ostium primum*). La cirugía se suele indicar de forma electiva en los primeros años de vida. La técnica consiste en el cierre del defecto, sea con sutura directa en los casos que esté indicada, o bien mediante la colocación de un parche de pericardio autólogo, heterólogo (de origen animal) o sintético. En algunos casos, a este tipo de cardiopatía se puede acompañar el drenaje anómalo de una o varias venas pulmonares derechas a la aurícula derecha; el defecto se conoce como drenaje venoso pulmonar anómalo parcial y suele asociarse a la presencia de comunicaciones interauriculares altas, cercanas a la vena cava superior. Esta anomalía se corrige con la colocación de un parche que cierre la CIA y que al mismo tiempo dirige el flujo de estas venas pulmonares hacia la aurícula izquierda. La técnica quirúrgica debe ser muy cuidadosa para evitar la lesión del tejido de conducción y la consecuente aparición de un bloqueo cardíaco, así como la obstrucción del drenaje de las venas pulmonares.

Comunicación interventricular (CIV). El cierre quirúrgico se lleva a cabo en los primeros meses de vida y consiste en la colocación de un parche de pericardio o de material sintético para ocluir el defecto, evitando dañar el tejido de conducción o el tejido valvular que pueda estar relacionado con la CIV. La dehiscencia del parche de sutura o su mala colocación, provocará lo que se conoce como CIV residual. Algunas CIV se pueden cerrar espontáneamente y otras se pueden tratar con dispositivos intravasculares específicos. Para más datos, véase el capítulo 17.4.

Defectos del septo aurículo-ventricular o defectos tipo canal a-v. Se trata de un defecto complejo, que afecta al tabique interauricular, al tabique interventricular y las válvulas aurículo-ventriculares (mitral y tricúspide) a nivel de los cojinetes endocárdicos. Esta anomalía, que se localiza en una zona tan comprometida de la anatomía cardíaca, puede acompañarse también de un desplazamiento anterior de la válvula aórtica y de un estrechamiento del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). Existen diferentes formas anatómicas o clasificaciones en función de la complejidad del defecto: canal parcial (dos orificios a-v), canal intermedio o formas transicionales y canal completo (único orificio a-v). La afectación anatómica de las válvulas a-v, que en ocasiones es una válvula única que se debe dividir en dos, es el condicionante más importante en la corrección y evolución posterior de estos pacientes.

La técnica quirúrgica persigue diferentes objetivos: la creación de dos válvulas a-v; mitral y tricúspide competentes, y el cierre con parche de los defectos a nivel auricular (*ostium primum*) y ventricular (septo de entrada). Se debe evitar la lesión del tejido de conducción, estrechamente relacionado con los defectos septales ventriculares. La morfología y el tipo de tejido valvular son muy variables, por lo que la técnica quirúrgica es específica para cada paciente. Excepcionalmente, cuando no se puede conseguir una válvula izquierda competente, en la mayoría de casos por falta de tejido valvular, deberemos colocar una prótesis mecánica. También en las formas complejas y en pacientes con una situación clínica muy comprometida se puede plantear una primera intervención paliativa de BAP.

Ventana aorto-pulmonar. Se localiza a 1-2 cm de la salida del corazón y no afecta a las válvulas aórtica y pulmonar, que son normales. El tamaño es variable y condiciona la cantidad de *shunt*. En los casos con defectos amplios puede afectarse el origen de la rama pulmonar derecha. La intervención quirúrgica se lleva a cabo con CEC; a través de una apertura directa de la ventana, se coloca un parche de material biológico o sintético, que deja separados los dos grandes vasos.

Truncus arteriosus. Existen diferentes formas anatómicas en función de la morfología de las arterias pulmonares que nacen de la arteria truncal, dando lugar a distintas clasificaciones (Collet y Edwards tipos I, II y III). Otro aspecto anatómico importante es la forma y grado de competencia de la válvula truncal ya que, después de la corrección quirúrgica, va a ser la válvula aórtica del paciente. La intervención debe llevarse a cabo en los primeros meses de la vida, para evitar el daño pulmonar irreversible que se puede producir al estar la arteria pulmonar conectada directamente a la presión sistémica. La técnica incluye el cierre de la CIV, la reconstrucción de la nueva aorta, la desconexión de las arterias pulmonares de la arteria truncal y su conexión a la salida del ventrículo derecho con la interposición de un tubo valvulado (homoinjertos criopreservados o heteroinjertos de origen animal). El truncus arteriosus puede asociarse a otros defectos complejos, como la interrupción del arco aórtico o la insuficiencia severa de la válvula truncal, lo que aumenta la gravedad de la malformación (Fig. 17.6.2).

Obstrucciones del corazón derecho

Las lesiones obstructivas del lado derecho del corazón pueden ser variables en función del grado de obstrucción y de su localización.

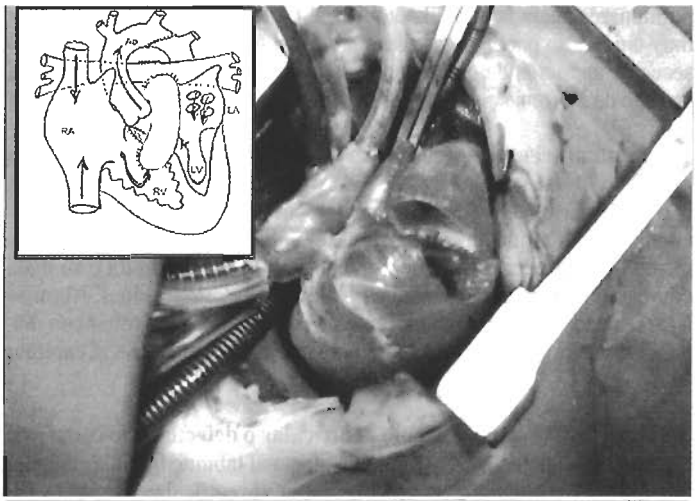


Figura 17.6.2. Corrección de un truncus. Reconstrucción del tracto de salida derecho con un conducto biológico valvulado.

Estenosis valvular grave. Atresia pulmonar con septo íntegro. No existe válvula pulmonar o es rudimentaria. Es una cardiopatía grave que se puede asociar a diferentes grados de hipoplasia del ventrículo derecho, que en estos casos es una cavidad sin flujo anterógrado y con una función alterada. La válvula tricúspide se ve también alterada en su desarrollo. Este grado de desarrollo de las cavidades derechas condiciona el pronóstico de la cardiopatía. El paso de sangre por el *septum* interauricular hacia el lado izquierdo del corazón producirá una mezcla de sangre arterial y venosa, y cianosis. El único paso de sangre hacia los pulmones será a través del ductus arterioso desde la aorta, por lo que la infusión de PGE será vital para el RN con esta cardiopatía. Posteriormente, una primera intervención paliativa, con una fístula sistémico-pulmonar de Blalock-Taussig, proporciona un flujo pulmonar que permita el crecimiento de las arterias pulmonares. La cirugía correctora estará condicionada por el grado de desarrollo del ventrículo derecho y las arterias pulmonares. Este desarrollo permitirá una corrección biventricular, con apertura y reconstrucción de la salida del ventrículo derecho, o univentricular, estableciendo una derivación cavo-pulmonar, en los casos de hipoplasia del ventrículo derecho. Se han practicado con éxito la perforación y dilatación mediante cateterismo con radiofrecuencia de la válvula pulmonar atrésica, de manera que se consigue un paso de sangre desde el ventrículo derecho hacia los pulmones, con la idea de recuperar este ventrículo para una cirugía biventricular.

Atresia tricúspide-ventrículo único. La única posibilidad de supervivencia para el RN se basa en la presencia de una CIA, que derive la sangre de la aurícula derecha al lado izquierdo del corazón. También aquí hay paso de sangre venosa a la circulación sistémica y, por lo tanto, cianosis. El grado de cianosis establecerá la indicación de una fístula sistémico-pulmonar en los primeros días de vida. La cirugía posterior será del tipo corrección univentricular, con la derivación cavo-pulmonar en dos tiempos. A partir del 3er mes de vida, las resistencias pulmonares ya se han normalizado y se puede proceder a un *shunt* entre la vena cava superior derecha y la arteria pulmonar del mismo lado (anastomosis cavo-pulmonar superior bidireccional o Glenn bidireccional). El segundo tiempo operatorio consistirá en la derivación de la sangre de vena cava inferior hasta las arterias pulmonares, bien con un conducto extracardíaco (Fontan extracardíaco) o con un túnel lateral intracardíaco. El momento para realizar este segundo tiempo viene condicionado por el crecimiento de las arterias pulmonares y del propio paciente, quien experimentará una cianosis progresiva con el paso del tiempo (Fig. 17.6.3).

Tetralogía de Fallot. Síndrome de Fallot. El espectro anatómico y clínico es muy amplio en estos pacientes, lo que condiciona el tratamiento quirúrgico. En los casos graves, con arterias pulmonares pequeñas o hipoplásicas, incluso no confluentes y con manifestaciones clínicas ya en el período neonatal, se indica la cirugía paliativa con una fístula sistémica-pulmonar tipo Blalock-Taussig. En ocasiones es posible abrir

Figura 17.6.3. Fontan extracardíaco con tubo Gore-tex, que conecta la vena cava inferior con la arteria pulmonar.

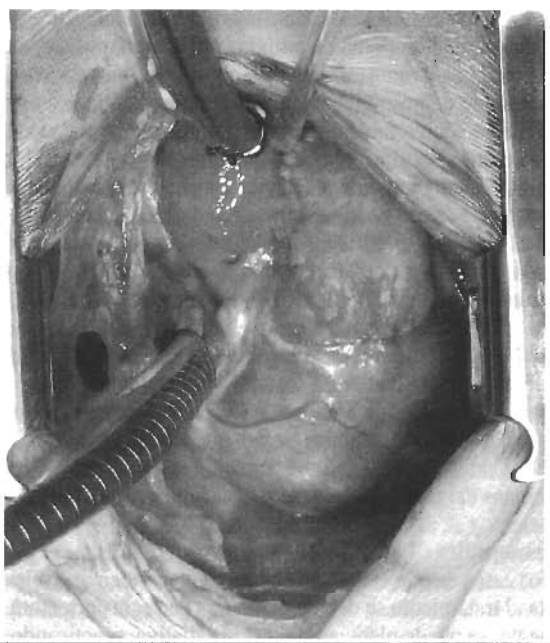


Figura 17.6.4. Corrección de tetralogía de Fallot con parche transanular en tracto de salida de ventrículo derecho.

el TSVD con un parche de pericardio, sin cerrar la CIV, para aliviar la cianosis y favorecer el crecimiento de las arterias pulmonares. La corrección definitiva se puede realizar de forma precoz en los primeros meses de la vida cuando la anatomía de las ramas pulmonares es favorable. La técnica consiste en el cierre con parche de la CIV, la resección del tejido muscular hipertrófico y bandas anómalas del infundíbulo derecho, la apertura de la válvula pulmonar y la ampliación del TSVD mediante la colocación de un parche que, en los casos con hipoplasia del anillo pulmonar, se extenderá a través del mismo (transanular). Excepcionalmente, el parche puede abarcar el origen de las ramas pulmonares (Fig. 17.6.4).

Obstrucciones del corazón izquierdo

También pueden variar en su localización y su gravedad. Comportan una sobrecarga de presión en las cavidades que están por detrás de la obstrucción. La consecuencia más importante es que este obstáculo para la salida de sangre desde el lado izquierdo del corazón determina el gasto

cardíaco sistémico y, si está muy reducido, conducirá al paciente a una situación de hipotensión, acidosis y colapso circulatorio.

Estenosis aórtica. Las opciones terapéuticas en el RN se basan en la valvuloplastia mediante cateterismo intervencionista o con cirugía, que sirven para aliviar la lesión disminuyendo el gradiente, pero a cambio de una insuficiencia residual que se deberá controlar. Otra opción quirúrgica que se ha mostrado muy eficaz es la intervención de Ross, descrita en 1967. Esta intervención consiste en la sustitución de toda la raíz aórtica del paciente por su propia válvula pulmonar (autoinjerto pulmonar) donde se reimplantan las arterias coronarias. En el lado derecho se sustituye la válvula pulmonar por un homoinjerto o un conducto valvulado. Hoy en día, es la mejor opción para sustituir la válvula aórtica en pacientes pediátricos, ya que no necesita anticoagulación y crecerá con el propio paciente. La sustitución por una prótesis mecánica, que sigue teniendo sus indicaciones, obliga al tratamiento con anticoagulantes para evitar la trombosis y puede necesitar un recambio con el paso de los años.

Estenosis subaórtica. En las formas localizadas, cuando el paciente presenta un gradiente de presión importante que empieza a ser sintomático, la resección del rodete será la intervención a practicar. Es un procedimiento delicado que debe evitar la lesión de la válvula aórtica o mitral, sin dejar tejido residual que pueda hacer recidivar la lesión. Las formas difusas o tuneliformes presentan una mayor dificultad de tratamiento, ya que éste requiere la ampliación de todo el TSVI, con técnicas quirúrgicas más complejas, como la aortoventriculoplastia de Konno y Rastan o la intervención de Ross ampliada con septoplastia del tabique interventricular.

Interrupción del arco aórtico. Es una cardiopatía poco frecuente, que se debe diferenciar de la coartación grave de aorta. Se distinguen 3 tipos (A, B y C), en función de donde se localiza la falta de continuidad del arco aórtico. Puede ser distal al origen de la arteria subclavia izquierda (A), distal al origen de la arteria carótida izquierda (B) o proximal al origen de la carótida izquierda (C). Las manifestaciones clínicas de bajo gasto con acidosis metabólica aparecerán a las pocas horas de vida, por lo que será imprescindible el tratamiento con PGE para mantener un flujo de sangre a través del ductus por debajo de la interrupción. El defecto se asocia a una comunicación interventricular (CIV) y, en algunos casos, a estenosis subaórtica de tipo complejo. El tratamiento quirúrgico está encaminado a la reconstrucción directa del arco aórtico, en forma de anastomosis término-terminal o término-lateral a la aorta ascendente, junto con el cierre de la CIV, con un parche. En los casos más complejos se deberá asociar una cirugía de ampliación del tracto de salida izquierdo.

Lesiones combinadas

Suelen presentar varios defectos anatómicos asociados. La fisiopatología dominante es variable y el tratamiento debe adaptarse a cada caso para conseguir el resultado idóneo. En algunos pacientes, podremos conseguir una corrección completa, que dejará un corazón anatómicamente normal. En otros casos, es necesario practicar varias intervenciones quirúrgicas, de tipo paliativo, y que a medio o largo plazo pueden desembocar en el trasplante cardíaco.

Transposición de grandes arterias (TGA). Como es sabido, en esta cardiopatía la posición de las grandes arterias está invertida. Si el grado de mezcla es suficiente, el paciente permanecerá estable y con unas saturaciones de O_2 adecuadas. Cuando la mezcla es pobre (paciente cianótico), se necesita el tratamiento con PGE, que mantiene el ductus abierto, y si esto no es suficiente, se practicará un cateterismo intervencionista, con el objeto de ampliar la CIA mediante una atrioseptostomía con catéter balón (Rashkind). La técnica quirúrgica de elección para esta cardiopatía es la llamada corrección anatómica o *switch* arterial (intervención de Jaténe). Se lleva a cabo en llos primeros días de vida, y consiste en la reconexión de cada arteria a su ventrículo correspondiente, además de una translocación de las arterias coronarias, dejando un corazón anatómicamente normal. Cuando está afectada la válvula pulmonar o el paciente es mayor (1-2 meses de vida) no se puede realizar esta intervención, y se deberá optar por las técnicas clásicas de corrección de la TGA a nivel auricular (corrección fisiológica o *switch* atrial), redireccionando los flujos de sangre a nivel auricular con las intervenciones de Senning o Mustard.

Figura 17.6.5. D-TGA. La aorta se origina en el ventrículo derecho.

Existe un tercer tipo de corrección, también diferida, que se utiliza en la TGA con CIV amplia asociada a estenosis pulmonar, es la llamada intervención de Rastelli. Este procedimiento consigue la continuidad entre el ventrículo izquierdo y la aorta, con un gran parche que tuneliza el VI a la aorta cerrando la CIV. La conexión entre el ventrículo derecho y las arterias pulmonares, se consigue mediante la colocación de un tubo valvulado. Como todas las cardiopatías complejas, operadas precozmente, necesitarán de un control evolutivo a lo largo de todo el período de crecimiento y también en la edad adulta (Fig. 17.6.5).

Hipoplasia de cavidades izquierdas. En esta cardiopatía existe un hipodesarrollo de todo el corazón izquierdo. Esto afecta a la aorta, la válvula aórtica, ventrículo izquierdo y válvula mitral. La sangre procedente de los pulmones debe pasar por una CIA para aliviar la presión que se produce en la aurícula izquierda. El gasto cardíaco sistémico será ductus dependiente. Es una cardiopatía grave y de evolución fatal, si no se trata en los primeros días de vida. El tratamiento quirúrgico en época neonatal (intervención de Norwood) tiene diferentes etapas que pasan por la estrategia de utilizar el ventrículo derecho como sistémico, conectándolo a la aorta mediante la arteria pulmonar. El flujo pulmonar se consigue con una fístula de tipo Blalock-Taussig o bien con una fístula desde el ventrículo derecho hasta la arteria pulmonar (modificación de Sano). Posteriormente, en un segundo tiempo, cuando las resistencias pulmonares se han normalizado, se procederá con la derivación cava superior-pulmonar derecha de Glenn, que más tarde se completará con la derivación cava inferior-pulmonar o Fontan extracardíaco (Fig. 17.6.6).

Este capítulo no estaría completo sin una alusión al *trasplante cardíaco* pero en esta obra se presenta en el capítulo 27.11, junto con otros tipos de trasplante. El primer trasplante cardíaco neonatal lo practicó L. Bailey, en Loma Linda, en el año 1985. Son, pues, 20 años de experiencia con este tratamiento, cuyos resultados han mejorado claramente gracias a los avances en la asistencia pre y postoperatoria (ECMO, corazón artificial) y un mejor control del rechazo con inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina y corticoides). En algunos centros, es la primera indicación terapéutica para las malformaciones más complejas, como hipoplasia de cavidades izquierdas, atresia pulmonar con septo íntegro y sinusoides o anomalía de Ebstein neonatal.

En esta especialidad pediátrica se han vivido avances muy importantes en los últimos años que hacen mirar con optimismo al paciente portador de una cardiopatía congénita compleja. Muchos son los retos de

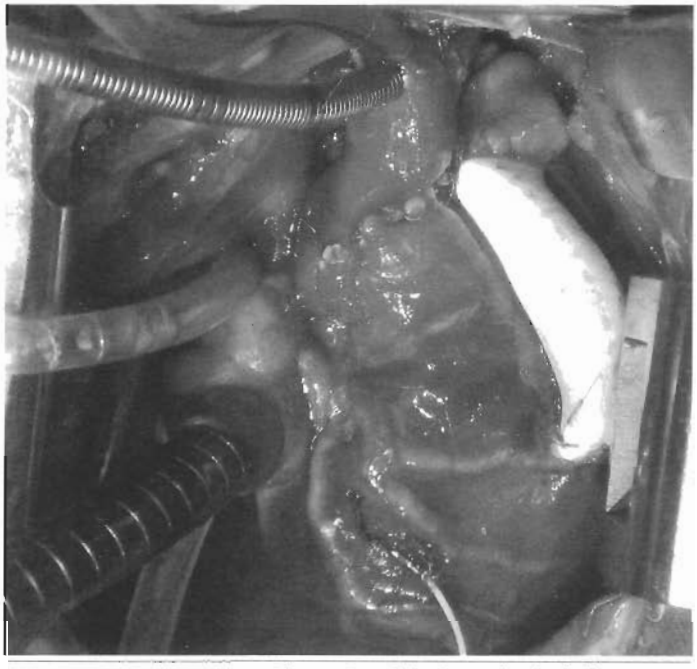


Figura 17.6.6. Intervención de Norwood modificada con fístula de Sano.

nuestro presente; los cultivos de células madres diferenciadas son la esperanza para reproducir válvulas y conductos vasculares. Estos tejidos se podrán utilizar para la corrección de las cardiopatías congénitas del paciente pediátrico, evitando la necesidad de futuras reintervenciones. El cateterismo terapéutico y la cirugía fetal intraútero son otros campos prometedores. La población de pacientes adultos con cardiopatías congénitas complejas intervenidas es cada vez más importante y hay que estar preparados para tratar este nuevo tipo de patologías. El tratamiento multidisciplinar con equipos altamente especializados ha sido básico para la obtención de adelantos y mejoras en los resultados. Solamente en este contexto se puede ofrecer a cada paciente el tratamiento más adecuado, es decir, el más seguro y el que le proporcionará una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardura J. Cardiopatías congénitas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1320 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Ardura J, Mortera C. Cardiopatías congénitas. Cateterismo intervencionista. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 621.
- Dearani JA, Danielson GK, Puga FJ et al. Late results of the Rastelli operation for transposition of the great arteries. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2001; 4: 3-15.
- Gomar C, Pomar JL, Mata MT. Fisiopatología y técnicas de Circulación Extracorpórea. Asociación Española de Perfusión. Madrid: Edibe, 2003.
- Kirkling/Barrat-Boyes. Cardiac Surgery. 3ª ed. Churchill-Livingstone, 2003.
- Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel, 2003.
- Williams WG, McCrindle BW, Ashburn DA et al. Outcomes of 829 neonates with complete transposition of the great arteries 12-17 years after repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 1-10.
- Zwischenberger JB, Steinborn RH, Bartlett RH. ECMO. Extracorporeal Cardiopulmonary Support In Critical Care. 2ª ed. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), 2000.

17.7 Cateterismo cardíaco diagnóstico-terapéutico

C. Mortera

La cardiología pediátrica invasiva reúne un conjunto de técnicas y procedimientos para el diagnóstico y tratamiento endovascular de las cardiopatías congénitas. A través del cateterismo cardíaco se obtiene el estudio hemodinámico y angiográfico necesario para la descripción precisa de cada lesión. Este conocimiento permite establecer las indicaciones de tratamiento que, en la mayoría de las cardiopatías congénitas (CC) con malformación estructural del corazón, se realiza por medio de la cirugía cardíaca, aunque en la última década la cardiología intervencionista terapéutica es una alternativa no quirúrgica a este tratamiento.

SITUACIÓN ACTUAL

El cateterismo cardíaco pediátrico, en los últimos años, ha dejado de ser imprescindible para el diagnóstico de las cardiopatías congénitas, con la introducción de la ecocardiografía, siendo en la actualidad un *método de diagnóstico selectivo* para algunas CC antes de la cirugía cardíaca. La ecocardiografía 2D bajo manos expertas, permite conseguir la descripción anatómica-funcional precisa y necesaria de una gran parte de las CC, sin tener que realizar pruebas agresivas (véanse caps. 17.2 a 17.6). Al mismo tiempo, el desarrollo de eco-Doppler ha aportado el estudio de la hemocinética cardiovascular (*hemos*: sangre; *kinetos*: velocidad), que ha permitido deducir con gran precisión la hemodinámica de estas CC. A pesar de este aparente retroceso de la cardiología invasiva en su vertiente diagnóstica, en los últimos años se ha conseguido un sorprendente desarrollo de la misma con la aparición de la *Cardiología intervencionista terapéutica*. El tratamiento vía transcatéter de varias CC ha supuesto una evolución sorprendente de la Sala de Hemodinámica hacia un laboratorio diagnóstico-terapéutico donde se reúnen técnicas de radiodiagnóstico y angiografía digital, al mismo tiempo que el eco 2D/Doppler, eco transesofágico y eco intravascular, para realizar el diagnóstico y tratamiento sin cirugía de CC. Incluso hay técnicas de elección como la valvuloplastia pulmonar que se ofrece como una alternativa resolutiva a las técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la estenosis pulmonar valvular. Sin embargo, en otras CC las técnicas de tratamiento endovascular deben utilizarse sólo para mejorar la lesión y promover una mejoría del estado clínico, antes de que el paciente afronte una reparación quirúrgica completa. Al reducido trauma del cateterismo intervencionista hay que sumarle la corta estancia hospitalaria de no más de 24 horas que hace sean de elección en el RN o en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Por supuesto, el intervencionismo endovascular pediátrico exige una profunda formación del hemodinamista pediátrico. Así puede considerarse óptimo para el tratamiento de ciertas lesiones (además de la citada valvuloplastia pulmonar, el cierre percutáneo de ductus y la CIA). Existen otras técnicas todavía en desarrollo (p. ej., *stents* y cierre percutáneo de CIV) e investigación, que necesitan demostrar sus buenos resultados a corto y largo plazo frente al reconocido tratamiento quirúrgico. También hay que valorar su aplicación según edad y peso del paciente, considerando el impacto que pueda suponer sobre el desarrollo corporal.

RECUERDO HISTÓRICO

La historia de la *cardiología invasiva* comienza con el desarrollo de la radiología para la visión del corazón (Stuart, 1937), junto con la descripción de técnicas de sondaje veno-arterial que permitieron la intro-

ducción de catéteres hasta el corazón (Klein, 1939). Pero el desarrollo de las salas de hemodinámica empieza con Cournand, Forssmann y Richard (1950-1956) cuando reciben el Premio Nobel de medicina por sus trabajos en este campo. Seldinger (1953) describe la punción percutánea de la arteria femoral utilizando una guía de intercambio. Sones y cols. en la Cleveland Clinic (Ohio, 1959) describen el método de sondaje selectivo de las arterias coronarias. Judkins y Amplatz (1967) describen las modificaciones en catéteres de canulación coronaria. Sawn (1970) introduce el uso de los catéteres balón con sensor terminal para la medida del gasto cardíaco. Paralelamente, el desarrollo de la angiografía tiene lugar con las mejoras técnicas de la cineangiografía junto con la aparición de los agentes de contraste radiológico ácido tri-yodo-benzoico (1950), hasta la aparición de los contrastes no iónicos (1980), con una reducción de los efectos secundarios producidos por estos agentes.

El *cateterismo intervencionista* se inicia en 1966 cuando Rashkind y Miller describen la primera atrioseptostomía con balón y 10 años más tarde se consigue el primer cierre endovascular de la CIA (King, Mills, 1976). La realización de la angioplastia transluminal coronaria (Gruentzig, 1977) abre un nuevo concepto de terapia endovascular. Lababidi (1982) describe la angioplastia en la coartación de aorta. La valvuloplastia pulmonar se realiza por Kan en 1983, la valvuloplastia aórtica en 1984 (Lababidi) y la valvuloplastia mitral por Inoue en 1984. En 1987 comienza la aplicación de sistemas de oclusión con la implantación del doble paraguas en la PCA (Rashkind, Mullins). La oclusión del PCA por *coils* se describe en 1992. Gillette y Weber (1983) comunican sus trabajos en radiofrecuencia y ablación en el tratamiento de las arritmias y en 1988 comienzan los trabajos sobre los *stents* extensibles para dar soporte a la pared arterial (Schatz, Palmaz, Mullins). A toda esta evolución han contribuido la mejoría del diseño de catéteres, guías y dispositivos de aplicación endovascular, haciendo posible el tratamiento percutáneo de varias cardiopatías congénitas. Por otra parte, ha sido imprescindible la adecuación del laboratorio de hemodinámica con nuevos métodos de diagnóstico, requiriendo estar equipado para manejo del paciente crítico con asistencia de una adecuada anestesia y técnicas de soporte circulatorio, trabajando en estrecha colaboración con el cirujano cardiovascular.

CATETERISMO CARDÍACO

Indicaciones. Se limitan a las CC complejas cuya descripción anatómica cardiovascular no se consigue mediante estudios de ecocardiografía y RM o bien como estudio previo a una planificación del cateterismo intervencionista. Se pueden concretar en los siguientes puntos: a) estudio precirugía cardíaca de CC complejas con el fin de demostrar con exactitud, no sólo su complejidad anatómica, sino también su fisiología (p. ej., en el ventrículo único), con el fin de establecer la técnica quirúrgica más adecuada para su reparación o la alternativa terapéutica más apropiada de cateterismo intervencionista). b) Cuando se precisan mediciones fisiológicas exactas (p. ej., para valorar la gravedad de una estenosis valvular o presión y resistencias vasculares pulmonares). c) Si es preciso analizar estructuras anatómicas que, por lo general, se estudian mal por ecocardiografía (p. ej., valoración del tamaño de las ramas pulmonares y otros vasos periféricos) o cuando existen malas ventanas ecocardiográficas. d) Explicación de un postoperatorio cardiológico-hemodinámico tórpido. e) Realización de estudios electrofisiológicos y tratamiento de arritmias. f) Cuando se proyecta la realización de un cateterismo terapéutico previo a la implantación de un dispositivo, aunque es habitual realizar el diagnóstico preciso y el tratamiento en el mismo cateterismo terapéutico.

Contraindicaciones. *Contraindicaciones formales del cateterismo cardíaco.* Existen pocas. No obstante, si no hay urgencia clínica, las infecciones pulmonares intercurrentes, enfermedades generales sintomáticas, hipertermia y estados circulatorios hiperquinéticos (anemia) pueden distorsionar los datos obtenidos y dificultar la valoración de la fisiopatología. *Contraindicaciones relativas.* Alergia demostrada al contraste yodado (insuficiencia renal avanzada condiciona la cantidad de contraste a inyectar), las fases terminales de ciertas cardiopatías u otras enfermedades sistémicas, así como prematuridad extrema y peso por debajo de 1.500 g.

Premedicación y anestesia. La mayoría de los RN no requieren sedantes o narcóticos antes del cateterismo, y suele ser suficiente con una infiltración anestésica local en el lugar de punción (lidocaína). Sin embargo, el midazolam por vía intranasal (0,2 mg/kg) es de acción rápida y tranquiliza al paciente. Existen diversas pautas de sedación, según el grupo de trabajo. El objetivo es conseguir un paciente sin estrés para realizar mediciones en condiciones basales donde el anestesista tenga control de las constantes vitales. Mepiridina (1,5 mg/kg), prometazina (1 mg/kg) y clorpromacina (1 mg/kg) se suelen utilizar combinadas, por vía IM, 35-45 minutos antes del cateterismo. La ketamina es un analgésico y anestésico disociativo de acción rápida. una dosis de 2-7 mg/kg IM seda y analgesia al paciente en plazo de 2 min, sin producir hipotensión como la mayoría de los anestésicos, ni vasoconstricción pulmonar. Otros autores utilizan la asociación de fentanilo (2 µg/kg) y midazolam (0,2 mg/kg). La utilización de remifentanilo de metabolismo rápido hace que el paciente despierte de forma inmediata acabado el procedimiento, aunque requiera ser intubado para su práctica. El mantenimiento sostenido durante el cateterismo se consigue con una infusión continua de propofol EV (1,5-4,5 mg/kg/hora), con bolus intercalados de 10 mg para conseguir una sedación rápida. La interrupción de la infusión permite despertar al paciente en 10 minutos. Cuando se dispone de un anestesista, es la intubación y mantenimiento con remifentanilo lo que evita todas las eventualidades de la respiración espontánea y facilita el empleo simultáneo del eco transesofágico.

Vías de acceso. Existen dos tipos de acceso: el arterial y el venoso. el *cateterismo arterial* permite acceder al estudio de cavidades izquierdas y troncos arteriales. El *cateterismo venoso* en pediatría es por donde debe comenzarse el estudio, permite el acceso a cavidades derechas y arteria pulmonar y en la mayoría de casos se puede llegar a cavidades izquierdas, cruzando la fosa oval o las posibles comunicaciones septales. El acceso periférico se realiza frecuentemente por punción de arteria y vena femoral. También la punción de la arteria axilar permite el acceso superior a grandes vasos, así como el acceso venoso vía vena yugular para estudio del árbol arterial pulmonar por cirugía de Glenn, primer estadio de la intervención de Fotan (véase cap. 17.6). La punción por técnica de Sheldinger puede realizarse incluso con pesos reducidos de 2-2,5 kg, utilizando agujas de 0,21 g, introductores del 3 y 4 F. El estándar es de 5 F. La disección y punción del vaso por disección y visión directa se realiza en muy raras ocasiones cuando la punción percutánea fracasa o se requiere la introducción de dispositivos de gran tamaño. La vena o arteria umbilical pueden utilizarse en los primeros días de vida.

Riesgos. El cateterismo y la angiografía cardíaca pueden dar lugar a complicaciones transitorias que no llegan a ser graves, ya que pueden ser corregidas y tratadas durante el procedimiento. El 3% de los pacientes pueden tener complicaciones transitorias como arritmias, bloqueo cardíaco, crisis hipóxicas, obstrucción arterial y hemorragias en las zonas de punción o disección. Las reacciones alérgicas al material de contraste son cada vez más raras con los nuevos preparados. El índice de complicaciones graves que pueden ser fatales, como perforación o parada cardíaca, es menor del 1% con ligero aumento en período neonatal y aproximadamente un 1% para todas las técnicas de cateterismo intervencionista. En el RN es más probable que se produzca hipotermia, acidemia, hipoglucemia, convulsiones, hipotensión y depresión respiratoria, si no se vigilan estos parámetros específicamente. El adecuado manejo de estas anomalías permite su corrección inmediata. El riesgo de fallecimiento en sala está en alrededor de 1/1.000.

Preparación y control. La adecuada preparación del paciente antes del cateterismo y el control cuidadoso durante el mismo pueden minimizar las complicaciones. Son especialmente importantes los siguientes aspectos: a) incrementar la temperatura del laboratorio de cateterismo cardíaco cuando se explore un neonato y controlar la temperatura rectal para evitar hipotermia. b) Control transcutáneo de la saturación de oxígeno. Comprobación analítica de gases arteriales y corrección de la acidemia, hipoxemia, hipoglucemia o hipocalcemia durante la intervención. c) En lactantes es conveniente tener preparado un volumen de concentrado de hematíes (20 mL/kg de peso) tipado y cruzado con sangre del

paciente. d) Es conveniente la presencia de otro médico o anestesista para controlar aspectos no cardíacos del paciente. Tener preparado material de intubación y medicación de urgencia (atropina, adrenalina, bicarbonato). Casos graves donde se prevén procedimientos prolongados se realizan bajo intubación y ventilación asistida.

Cuidados post cateterismo. Una vez que el paciente llega a planta procedente del laboratorio de hemodinámica y área de recuperación es necesaria la monitorización de su estado hemodinámico, vigilando la TA y frecuencia cardíaca (cada 15 minutos en la primera hora, y cada 30 minutos en las 4 siguientes), perfusión EV y temperatura corporal. En la mayoría de los cateterismos realizados por vía femoral, una vez retirada la vía de acceso, se realizará compresión digital durante 5-10 minutos. En el caso de que el cateterismo haya sido arterial, o los introductores utilizados fueran de gran tamaño, se mantendrá el apósito de compresión durante 4-6 horas. Se debe vigilar la zona de punción (aumento del hematoma, tumoración pulsátil), así como la coloración pálida, que indica afectación arterial, lo mismo que una coloración violácea alerta sobre la afectación del retorno venoso (se resolverá colocando la pierna más elevada respecto al plano corporal). Se explorarán los pulsos periféricos y la temperatura de la extremidad periódicamente. El paciente permanecerá en ayunas durante 2-3 horas y en reposo absoluto durante 24 horas.

Protocolo de cateterismo. El procedimiento debe conseguir con exactitud un diagnóstico descriptivo preciso completo, normalmente ligado a una acción terapéutica bien por cirugía o por cateterismo intervencionista. Se registran presiones en las cuatro cavidades cardíacas y grandes vasos, y se visualiza en un monitor la morfología de la onda de presión durante todo el ciclo cardíaco. Se cuantifican las derivaciones y se valoran las resistencias vasculares. Se practica angiografía selectiva y medición precisa de tamaños y proporciones internas. La gravedad de las lesiones estenóticas se mide en forma de gradientes de presión (diferencia de presiones antes y después de la lesión), que se estudia retirando el catéter a través de la estenosis, registrando la presión de forma continua, o con dos catéteres colocados antes y después de la lesión.

Oximetrías. A través del catéter deben extraerse muestras sanguíneas de cada vaso y cavidad cateterizada, que son analizadas en cuanto al porcentaje de saturación y contenido de oxígeno. El contenido de oxígeno se define como la cantidad de oxígeno presente en la sangre, tanto en forma de oxihemoglobina como disuelto en el plasma. Si se tiene en cuenta que un gramo de hemoglobina es capaz de combinarse con 1,36 mL de oxígeno, se puede calcular el contenido de oxígeno utilizando la siguiente fórmula:

Contenido de oxígeno = Sat O_2 x 1,36 x g de hemoglobina (en 100 mL)

Se mide en mL de O_2 por 100 (volúmenes por 100). Se desprecia el oxígeno disuelto en plasma, puesto que representa una cantidad ínfima. Un aumento de las saturaciones en las cavidades derechas (> 10% en la aurícula y > 5% en ventrículo) supone la existencia de un cortocircuito izquierda-derecha. Cuando existe una saturación arterial sistémica inferior a la normal, y se ha descartado patología pulmonar concomitante, indica cortocircuito derecha-izquierda. El nivel de cortocircuito se diagnosticará dependiendo de donde se ha producido el aumento o disminución de la saturación (aurículas, ventrículos, grandes vasos). El Cuadro 17.7.1 muestra los valores de presiones y saturaciones normales.

Cálculos del gasto cardíaco y cortocircuitos. Según el principio de Fick, conociendo la cantidad de oxígeno captada por los tejidos (diferencia del contenido de oxígeno entre la sangre arterial y venosa medido en volúmenes por 100) y el consumo de oxígeno por minuto necesario para reponerlo, se puede calcular el flujo sanguíneo que pasa por el corazón. Aplicando este principio se puede calcular el flujo sistémico (QS), el flujo pulmonar (QP) y el flujo pulmonar efectivo (QPE):

$$QS = VO_2/CAO - CMV$$
$$QP = VO_2/CVP - CAP$$
$$QPE = VO_2/CVP - CMV$$

Cuadro 17.7.1. Valores normales pediátricos en distintos niveles del aparato cardiocirculatorio

VCI: 70%. VCS: 70%
AD media de 5 mmHg, 70%
VD: 25/5, 70%
AP: 25/12 (15), 70%
AI: media de 8 mmHg, 96%
VI: 100/8, 96%
Ao: 100/70 (75), 96%

VCI: vena cava inferior; VCS: vena caba superior; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; AP: arteria pulmonar; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; Ao: aorta.

donde, VO_2: consumo de oxígeno (se calcula mediante una tabla); C: contenido de oxígeno; VP: vena pulmonar; AP: arteria pulmonar; Ao: aorta; MV: sangre venosa (promedio entre la cava inferior y la cava superior).

El índice cardíaco es el gasto dividido por la superficie corporal. Su valor normal es de 3,1 L/min/m^2. La relación de flujos, llamada QP/QS, indica con fiabilidad el estado fisiológico del lecho pulmonar (hipo o hiperaflujo). Una relación QP/QS de 1 indica que no existe cortocircuito o que existe un cortocircuito bidireccional de igual magnitud. Una relación QP/QS > 1 indica un aumento del volumen minuto pulmonar debido a un cortocircuito izquierda-derecha. Por último, un QP/QS < 1 indica un cortocircuito derecha-izquierda, con disminución del flujo pulmonar respecto del sistémico.

El cálculo del *shunt* bidireccional se realiza con las cifras del QPE:

Shunt I-D: QP - QPE *Shunt* D-I: QS - QPE

Cálculo de las resistencias vasculares. La resistencia vascular es la dificultad de paso que encuentra el flujo sanguíneo en un segmento determinado de la circulación en términos de elasticidad vascular. Para su cálculo se utilizan las fórmulas derivadas de la ley de Ohm, que relacionan la diferencia de presiones entre los extremos del segmento circulatorio en el que se quiere calcular la resistencia (circulación pulmonar o sistémica) y el flujo sanguíneo que lo atraviesa:

RVP = presión AP media - presión AI media/QP
RVS = presión aórtica media - presión AD media/QS

RVS: resistencias vasculares sistémicas; RVP: resistencias vasculares pulmonares; AP: arteria pulmonar; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda. La RVS varía entre 15-30 unidades/m^2. La RVP normal es alta al nacimiento, pero alcanza valores casi iguales a los del adulto al cabo de 2 meses (1-3 unidades/m^2). Las relaciones de RVP/RVS oscilan entre 1/10 y 1/20.

ANGIOGRAFÍA

A través del catéter cardíaco se inyecta un contraste radioopaco en un determinado punto y se obtienen angiogramas en sistemas de videografía digital o de sustrato digital dinámico (DICON) angiográficos que permiten detallar las áreas específicas de interés para cada cardiopatía en tiempo real mediante la integración de distintos planos, distintas rotaciones y movimientos del tubo de rayos X. Los tipos de contraste utilizados en la actualidad son de tipo no iónico, con menor incidencia de efectos adversos (iopamiro) como es sabido. La inyección de contraste intracardíaco ha de conseguir la opacificación suficiente de la cavidad donde se inyecta y la inmediata opacificación de las estructuras donde el contraste es propulsado por el corazón, definiendo así las distintas lesiones existentes. Se ha de tener en cuenta que el volumen de contraste es hemodiluido por la propia sangre existente en cada cavidad, además de por la excesiva cantidad de sangre que llega por cortocircuitos izquierda-derecha. La inyección ha de ser rápida (compensando la elevada frecuencia cardíaca de la edad pediátrica) con un volumen elevado. En las cavidades ventriculares suele ser de 1 mL/kg/seg, reduciendo a la mitad

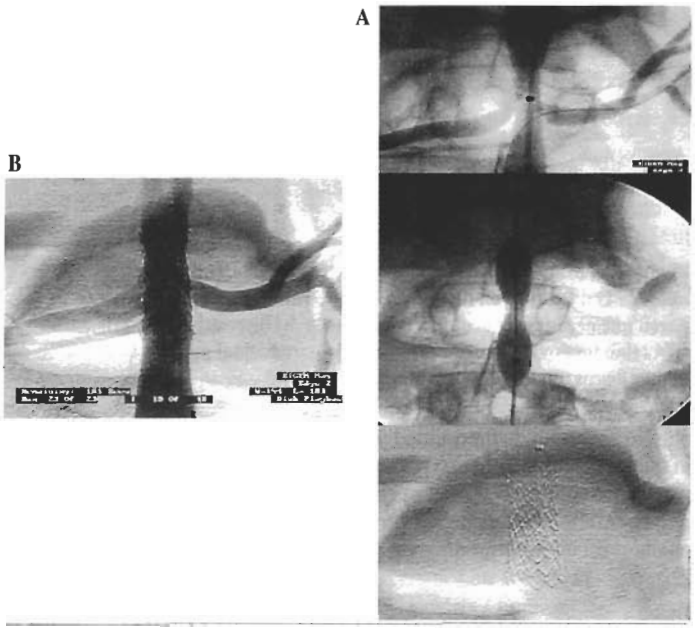


Figura 17.7.1. Coartación abdominal que envuelve el origen vásculo-renal de ambas arterias renales (A). Tratamiento con un Genesis Stent. Las celdillas del *stent* distendido permiten el flujo a ambas arterias renales (B).

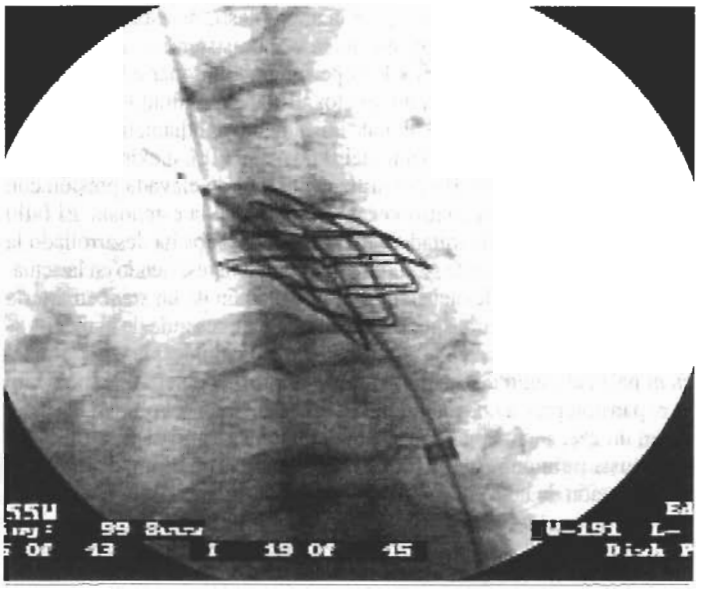


Figura 17.7.2. *Stent* recubierto de tejido teflón de la casa Numed de 18 mm expandido a nivel de una coartación reparada quirúrgicamente. El *stent* recubierto se utiliza en casos donde la pared del vaso muestre un aneurisma o se sospeche que pueda producirse.

cuando son pacientes por encima de 15 kg o la inyección se efectúa en los grandes vasos. Este volumen y velocidad de inyección sólo se puede administrar a través de un inyector que genera una gran presión según el tamaño del catéter. El punto de inyección debe ser valorado previamente para evitar complicaciones como la infiltración endocárdica o la perforación.

CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Atrioseptostomía

Se realiza en cardiopatías complejas del RN que requieran una mezcla sanguínea para sobrevivir a la cianosis, como ocurre en la transposición de grandes arterias o que se utilice para descongestionar la circulación venosa sistémica: atresia tricúspide y atresia pulmonar con septo íntegro. Para descongestionar la circulación venosa pulmonar: atresia mitral, hipoplasia de cavidades izquierdas, drenaje pulmonar anómalo total y TGA con CIV y ductus. La técnica consiste en introducir un catéter balón tipo Edwards por la vena femoral o umbilical y desde la aurícula derecha avanzarlo a la aurícula izquierda, donde se infla el balón y, dando un tirón, se desgarra la membrana de la fosa oval restrictiva, creando una CIA. Esta maniobra se hace bajo control ecocardiográfico y asistida por radioscopia, que permite visualizar el avance del catéter y localizar el balón hinchado en la aurícula izquierda. La ECO permite una visión continua así como valorar de inmediato el tamaño de la CIA, permitiendo repetir la maniobra hasta conseguir diámetros entre 6-10 mm para ser efectiva.

Atrioseptostomía por cuchilla. Se realiza en pacientes mayores de 1 mes de edad, que presentan septos gruesos. Una vez en la aurícula izquierda, se abre la cuchilla en forma de V. Al retirar lentamente el catéter la cuchilla secciona el tabique interauricular, posteriormente se realiza una ampliación por desgarro con atrioseptostomía balón. Esta técnica cuenta con mayor número de complicaciones. La ampliación del foramen oral o la punción transeptal percutánea seguida con catéter balón de alta presión se ha utilizado como técnica de fenestración percutánea del tabique interauricular.

Dilatación con catéter-balón (angio-valvuloplastia)

Se utiliza para el tratamiento de estenosis vasculares y de válvulas, mediante el inflado a presión de un catéter balón, durante un período de tiempo de 20-30 segundos. El inflado del balón a la presión establecida consigue el diámetro previamente seleccionado, que ha de ser suficiente para provocar una distensión plástica radial en los vasos (angioplastia) o una rotura controlada de las comisuras en los velos de la estenosis valvular (valvuloplastia). El catéter- balón es un arma agresiva similar al bisturí quirúrgico y así ha de utilizarse (Fig. 17.7.1).

Angioplastia en la coartación de aorta. Se realiza habitualmente a través de punción de la arteria femoral. Se considera la técnica de elección en la *recoartación postquirúrgica de aorta* (recoartación de Ao) por presentar mejores resultados que la reintervención quirúrgica. La tasa de recoartación post cirugía varía entre el 5 y el 16% según técnica quirúrgica y edad del paciente; cuando se ha realizado esta intervención en los tres primeros meses de vida, existe una incidencia de recoartación más elevada. La indicación se establece cuando se detectan gradientes sistólicos superiores a 20 mmHg, HTA, presencia de abundante circulación colateral, hipertrofia miocárdica o insuficiencia cardíaca. El diámetro del balón, para ser efectivo, debe elegirse de aproximado tamaño al istmo aórtico o tres veces el diámetro de la coartación.

La angioplastia en la coartación nativa tiene buenos resultados a corto plazo y es una técnica de simple aplicación. Sin embargo, presenta un elevado índice de recoartación en los meses posteriores a este procedimiento cuando se realiza en pacientes de corta edad, pero la aplicación en la coartación del RN y lactante en insuficiencia cardíaca alivia de inmediato los síntomas junto con el restablecimiento de pulsos periféricos. Se debe considerar como parte del tratamiento sintomático urgente, permitiendo al RN salir de la situación clínica de gravedad a fin de crecer hasta una edad y un peso más adecuado para afrontar una cirugía resolutiva, de modo que es el tratamiento actual de elección. La angioplastia en la coartación de pacientes de mayor edad presenta menor índice de recoartación, pero se han descrito aneurismas en el 7% de los casos donde existe una disección de la íntima. Presenta una mortalidad global menor al 1%. Actualmente se acompaña de la implantación de un *stent* o endoprótesis de malla metálica en la zona de coartación. Los resultados a largo plazo todavía están condicionados por las posibilidades de reexpansión del *stent* que permita la adecuación de esta prótesis al tamaño de los vasos en el desarrollo corporal (Fig. 17.7.2).

Angioplastia de arterias pulmonares. La estenosis de ramas pulmonares suele ser consecuencia del árbol arterial pulmonar hipodesarrollado postcirugía cardíaca previa (p. ej., corrección de tetralogía de Fallot o postrecambio arterial de la TGA). La reparación quirúrgica es dificultosa y con resultados pobres, de ahí que la angioplastia haya supuesto

una alternativa. La indicación para la angioplastia se establece en presencia de un VD con presión sistémica o suprasistémica, presencia de síntomas, disminución severa de la perfusión pulmonar e hipertensión pulmonar en los segmentos no afectos. El buen resultado de la angioplastia se califica cuando se obtiene un aumento del diámetro de la estenosis en un 50%, un incremento del flujo => al 20% o existe una caída de presión VD-Ao del 20%.Se utilizan balones de elevada presión con diámetros superior en cuatro veces el tamaño de la estenosis. El fallo de la angioplastia en la mitad de los casos realizados ha desarrollado la técnica de implantación de *stents* en ramas pulmonares, siendo en la actualidad el tratamiento de elección. La implantación de un *stent* en arteria pulmonar necesita el transporte a través de catéteres guía de al menos 8-10 F para asegurarse la angiografía y el adecuado desplazamiento del *stent* hasta el punto de estenosis a tratar, controlando en todo momento la expansión precisa. Las complicaciones ocurren por rotura de la arteria en un 2%, aneurismas 3%, edema pulmonar, hemoptisis, arritmias o trombosis pulmonares, que deben tratarse de forma inmediata con la implantación de un *stent*.

Angioplastias veno-arteriales. La angioplastia de la estenosis del colector venoso postcorrección fisiológica de la TGA mediante técnicas de Senning o Mustard, se considera el tratamiento de elección. La estenosis de venas pulmonares es una patología compleja con resultados poco eficaces; sin embargo, ha de considerarse esta técnica, junto con la implantación de *stent*, como única alternativa en la terapéutica de esta anomalía. La angioplastia de fístulas quirúrgicas tipo Blalock-Taussing puede ser efectiva, pero es menos eficaz cuando la estenosis ocurre a nivel entre el material sintético y el tejido vascular.

Valvuloplastia pulmonar. Hoy se considera la técnica de elección en el tratamiento de la estenosis pulmonar valvular. Los fracasos de esta técnica han estado relacionados con la presencia de válvulas displásicas (síndrome de Noonan) donde adicionalmente puede existir un anillo fibroso supravalvular que habitualmente requiere la resección quirúrgica. El balón utilizado debe tener una relación al anillo pulmonar de 1,2-1,4 para que la valvuloplastia sea efectiva y el gradiente residual esté por debajo de 30 mmHg. La indicación se estable en estenosis pulmonares con gradientes superiores a 45 mmHg o que la relación VD/VI 0,5-0,9. En RN el gradiente puede ser evolutivo hacia un aumento del mismo por lo que puede diferirse hasta evidenciar aumentos en la cuantificación del gradiente. En RN con estenosis pulmonar crítica es necesario mantener el ductus abierto con la administración de prostaglandina E1, lo que permite trabajar sobre la válvula sin provocar hipoxia, con el fin de pasar una guía fina del 0,18 y realizar valvuloplastias graduales con balones de 6-10 mm hasta conseguir la abolición del gradiente, pero sin llegar a producir una excesiva insuficiencia valvular. Las complicaciones suelen ser transitorias y relacionadas con el momento de obstrucción del flujo pulmonar: hipotensión, extrasístoles ventriculares, bloqueo de rama, reacción infundibular subpulmonar, lesiones de válvula tricúspide y perforación del infundíbulo del ventrículo derecho. Obstrucción del sistema venoso así como espasmos venosos pueden ocurrir con balones de gran tamaño.

Valvuloplastia aórtica. Tuvo inicialmente un gran impacto sobre la estenosis aórtica del adulto, pero a lo largo del tiempo se ha demostrado lo poco eficaz de este procedimiento, utilizándose actualmente con indicaciones muy restringidas. No así en la estenosis aórtica de origen congénito donde parece ser una alternativa a la valvulotomía quirúrgica. La situación clínica más grave corresponde a la estenosis crítica del RN donde la elección de un procedimiento quirúrgico o valvuloplastia por balón puede generar controversia. Técnicamente la valvuloplastia por balón es efectiva y relativamente fácil de realizar; sin embargo, el buen resultado consiste en aliviar el grado de estenosis sin llegar a producir incompetencia valvular. El buen resultado hemodinámico depende de si es una válvula estructuralmente buena con tres velos aórticos. Válvulas rudimentarias, engrosadas y asimétricas siempre dejan una insuficiencia postvalvuloplastia. La elección del tamaño del balón es muy importante para evitar una insuficiencia aórtica, así ha de mantenerse una relación balón/anillo de 0,85.

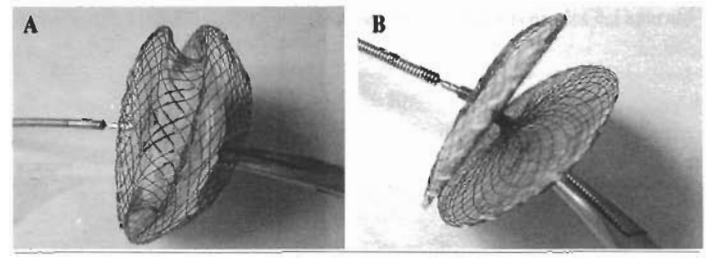


Figura 17.7.3. Dispositivo Amplatzer para cierre de CIA; la parte central muestra la diferencia en diseño. A) Un dispositivo para CIAs con ausencia de pared que necesita ser ocupada por el cuello del dispositivo. B) Sería para CIAs tipo fosa oval donde la existencia de pared septal permite la aposición de ambos discos unidos por un cuello estrecho.

No está libre de mortalidad y el buen resultado está relacionado con la buena elección del caso para esta técnica. El objetivo de la valvuloplastia es la reducción del gradiente no en su totalidad, pero sí en el grado que beneficie al paciente sin producir insuficiencia en la medida de lo posible. En un 50% produce un grado de insuficiencia aórtica mínima.

DISPOSITIVOS EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

Son prótesis diseñadas y fabricadas para uso específico en el tratamiento endovascular o intracardíaco de diferentes patologías cardiovasculares. Estas prótesis han de tener una serie de virtudes en su diseño para ser implantadas en el organismo de forma segura y eficaz. Partiendo de un material biocompatible han de tener durabilidad y resistencia suficiente para tratar la lesión cardiovascular. Al mismo tiempo, han de tener un microdiseño que permita el fácil acceso endovascular periférico a través de un catéter de 5-10 F. Asimismo, requieren un sistema de transporte y sujeción seguro, que permita una aplicación fácil para ser fijado con exactitud. Ha de tener su sistema de expulsión fácil junto con mecanismos alternativos que permitan su extracción y la recuperación del dispositivo en caso de fallo. Al mismo tiempo, el dispositivo necesita expandirse al diámetro necesario para dilatar la lesión a tratar (*stent*). Su diseño y sistema de anclaje y fijación en el corazón o en sus vasos ha de soportar la tendencia natural del flujo sanguíneo a su desplazamiento, inmediatamente después del implante, hasta conseguir la gradual fijación e integración por el endotelio. Actualmente se dividen en dos grandes grupos:

Dispositivos o prótesis de tipo oclusivo

Sirven para el cierre percutáneo de comunicaciones entre dos cavidades cardíacas que cursen con cortacircuitos intracardíacos (CIA, CIV). También deben incluirse aquellos dispositivos que generan la oclusión mediante la endotrombosis como los que se utilizan para el cierre de ductus, fístulas y vasos arteriales o venosos (*coil* y tapones) (Figs. 17.7.3 a 17.7.6).

Dispositivos o prótesis de tipo expansivo

Son prótesis de malla metálica (*stents*), se utilizan para el tratamiento de estenosis en arterias o venas para dar, una vez expandidos, el soporte adecuado a la pared del vaso en el punto de estenosis. Los *stents* han de mantener la fuerza de máxima distensión radial expansiva en el punto de estenosis. Cada dispositivo debe ser diseñado para el tratamiento específico de cada lesión adecuando el diseño y el mecanismo de fijación de la endoprótesis a la parte del corazón o vaso a tratar (Fig. 17.7.3).

Sistemas de fijación. 1) Anclaje por aposición de dos discos o paraguas que, unidos entre sí por un cuello estrecho, atrapen en su estructura media el septo o pared necesaria para su fijación. 2) Sistema expansivo, conocido como *stent* que, partiendo de una expansión controlada por un balón de angioplastia o por autoexpansión se fija, imponiendo una fuerza radial sobre la pared del vaso. 3) Sistema Amplatzer, que conjuga una mezcla de ambos conceptos consiguiendo la fijación por expansión, al mismo tiempo utiliza el diseño del doble disco para conseguir la aposición de sus dos discos en los bordes de la pared de la comunicación a fin de asegurar una mayor fijación entre cavidades. Se utiliza para las comunicaciones y cortacircuitos. La estructura de soporte del Amplatzer

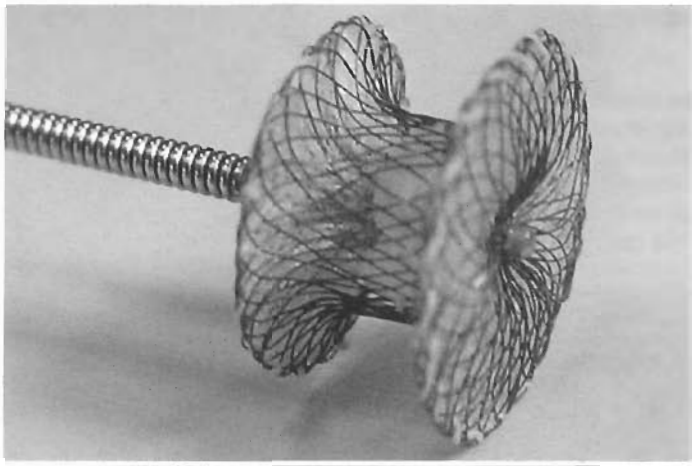


Figura 17.7.4. Dispositivo Amplatzer de CIV. Son dispositivos de anclaje seguro por el diámetro de ambos discos. Se utilizan en CIVs de septo trabeculado.

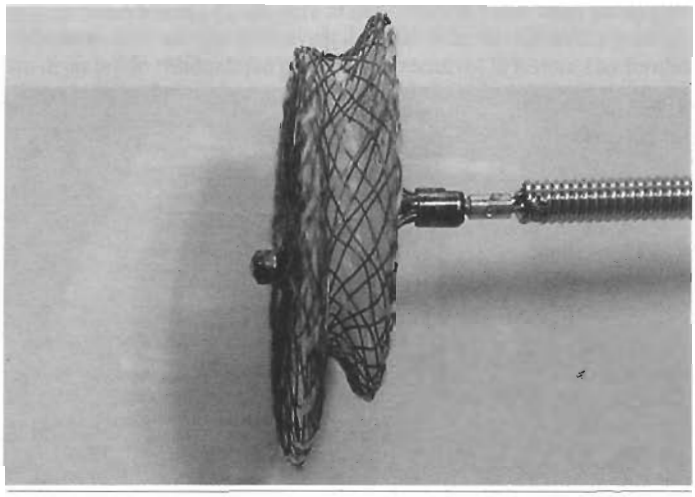


Figura 17.7.5. Dispositivo Amplatzer para cierre de CIV de septo perimembranoso. Los discos son asimétricos y con distinto diámetro y diseño para no pinzar en su implantación la válvula aórtica.

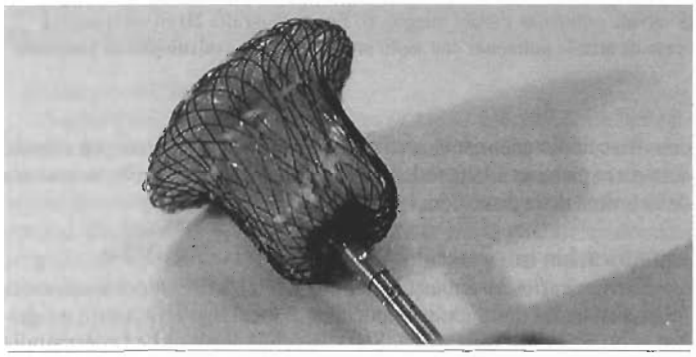


Figura 17.7.6. Dispositivo Amplatzer de oclusión de ductus. Está diseñado para implante desde la arteria pulmonar. El disco aórtico debe colocarse a nivel de la ampolla ductal aórtica.

es una malla de níquel y titanio (Nitinol) autoexpansiva, lo que le da soporte y durabilidad. A fin de aumentar su capacidad de cierre, los discos y cuello llevan en su interior capas de poliéster, como un parche para aumentar su capacidad de cierre. 4) Oclusión por endotrombosis por espirales: *sistema coil.*

Cierre percutáneo de ductus arterioso

Actualmente es una buena alternativa al método quirúrgico. La ausencia de toracomía consigue un tiempo de hospitalización mínimo. Las indicaciones de cierre son las mismas que las quirúrgicas. Las contraindicaciones son las directamente relacionadas con problemas técnicos para la implantación de los sistemas de cierre. Estaría contraindicado en ductus con diámetro superior a 8 mm, acceso vascular reducido como ocurre con el ductus del prematuro; sin embargo, con la incorporación de las espirales (*coils*) de Gianturco (Fig. 17.7.7), la oclusión del ductus puede realizarse por vía arterial o venosa, incluso con pesos inferiores a 3 kg. Existen dispositivos diversos variantes de los dos sistemas básicos, los de tapón oclusor tipo Amplatzer de ductus o el sistema tipo espiral de Gianturco. Este último se emplea en ductus pequeños no superiores a 2 mm de diámetro. Puede ocurrir embolización del dispositivo, normalmente al árbol arterial pulmonar durante la implantación (2%), lo que exige la extracción inmediata por catéter lazo y, rara vez, hemólisis (< 1%).

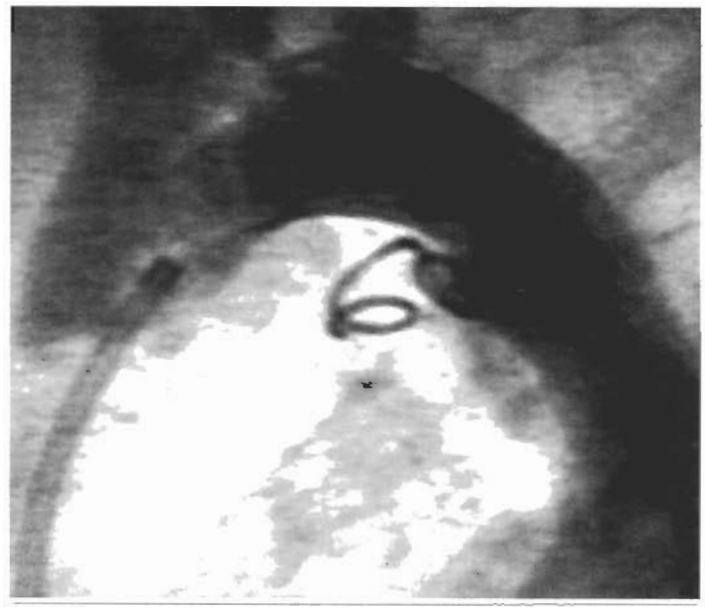


Figura 17.7.7. Dispositivo tipo *coil* de Cook de 5 x 3 (5 mm es el diámetro de la circunferencia y 3 el número de bucles). Se observa la oclusión del ductus producida por la espiral en la ampolla ductal; la segunda espiral está a nivel de la arteria pulmonar.

Cierre percutáneo de comunicación interauricular y de comunicación interventricular

La implantación estaría indicada como una alternativa al cierre por cirugía extracorpórea. Los defectos septales no deben ser superiores a 25 mm y han de mostrar bordes alejados de las venas pulmonares y válvulas A-V. Los dispositivos existentes están desarrollados sobre el diseño del doble disco o doble paraguas descrito por Lock y Rashkind con cuello estrecho; se utilizan en aquellas CIAs con presencia de tejido aneurismático y multiperforados y foramen oval permeable cuyo criterio de selección se basa en atrapamiento del tejido aneurismático por la aposición de ambos discos con cuello estrecho (tipo Helex). El otro sistema es el sistema mixto tipo Amplatzer, que utiliza la autoexpansión central del cuello para llenar el defecto septal junto con los tres parches de dacron dentro del dispositivo. Este sistema mixto consigue apoyo central por autoexpansión al diámetro del defecto; su autoforma de doble disco se apoya en los bordes circulares del defecto septal de una comunicación interventricular (Figs. 17.7.4 y 17.7.5).

Son muy eficaces y de fácil implantación y sirven para llenar el defecto de comunicaciones interauriculares amplias (Fig. 17.7.8).

Las posibles complicaciones de estos sistemas están relacionadas con el tamaño del defecto, la ausencia de bordes de fijación del defecto y la elección de un tamaño inapropiado del dispositivo por lo que puede ocurrir una embolización del sistema durante la implantación, eventos embólicos, derrame pericárdico y arritmias. La ecocardiografía 2D transtorácica y transesofágica es necesaria para visualizar su correcta implantación.

Stents endovasculares

Son dispositivos cilíndricos construidos con malla metálica que, transportados sobre un catéter balón de angioplastia por vía endovascular, se

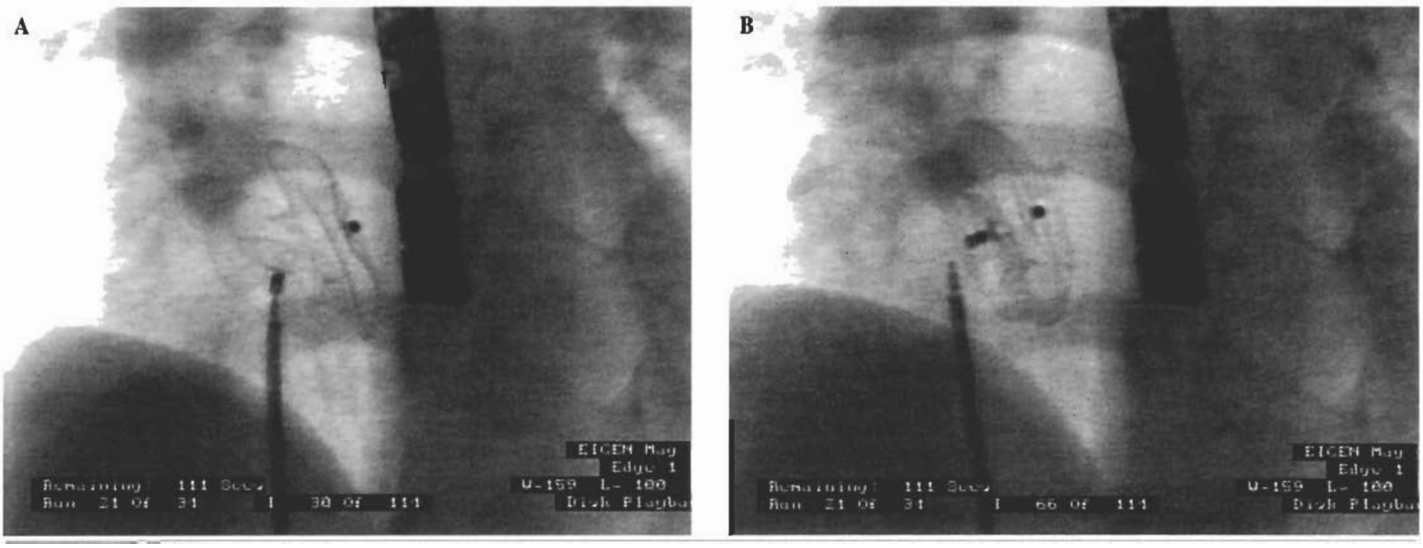


Figura 17.7.8. Dispositivo Amplatzer de cierre de CIA durante la correcta colocación en la comunicación. A) Dispositivo todavía controlado por la guía de sujeción. B) Una vez el dispositivo se ha liberado de la guía.

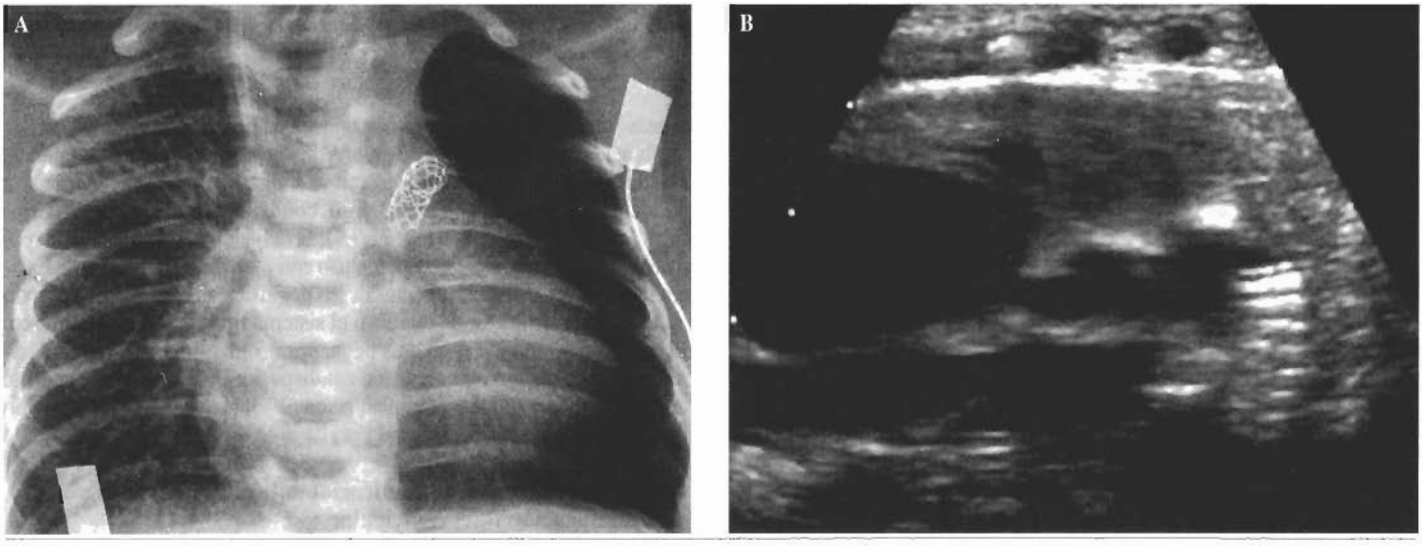


Figura 17.7.9. A) Rx de tórax postimplante de *stent* ductal en un RN con atresia de la válvula pulmonar y septo íntegro. B) Ecocardiografía 2D en corte sagital aórtico muestra los ecos procedentes del dispositivo *stent* ductal de 4 x 18 mm en un caso de atresia pulmonar con septo íntegro postradiovalvuloplastia pulmonar efectiva, pero hemodinámicamente ductus dependiente.

implantan en una zona de estenosis por expansión, a fin de dar soporte a las paredes del vaso y así evitar la reestenosis y disección de la pared del vaso post angioplastia. La implantación en cardiopatías congénitas está restringida a niños mayorcitos donde las estructuras vasculares distales muestren un buen tamaño. Las complicaciones pueden ocurrir durante la implantación por malposición, embolización o fractura. La reestenosis por hiperplasia de la íntima se mejora con reexpansión por angioplastia (Fig. 17.7.9).

Lugares de implantación de *stents*. Arterias pulmonares (ramas). Se utilizan como sistema de elección en estenosis de ramas pulmonares postcirugía cardíaca con resultados muy buenos. Vena cava superior obstruida, después de intervención de Senning o Mustard. Ductus arterioso en síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas durante la terapéutica con prostaglandinas. Se utilizan para conseguir un arco de ductus que soporte la circulación sistémica, siendo el primer estadio de la cirugía híbrida del *banding* bilateral de ambas arterias pulmonares. Conductos protésicos estenosados. Coartación de aorta nativa en niños por encima de 30 kg con aorta que permita ser distendida a 15 mm de diámetro. En casos de recoartación de aorta post coartectomía quirúrgica supone una alternativa quirúrgica con resultados muy buenos. Los *stents* recubiertos de tubo de goretex es una buena opción para el tratamiento de una aorta con disección o aneurisma aórtico donde el *stent* recubierto, no sólo da soporte expansivo a la pared arterial, sino que también sella la fractura de la íntima de la disección.

Embolización intravascular

Existen varios sistemas de embolización (*coils*, balones, microesferas, sustancias químicas tromboclusoras local tipo Hystoacril, o tapones oclusores tipo Amplatzer). Su utilización depende de la accesibilidad y tamaño del vaso a ocluir, así como la zona donde se pretenda ocluir el vaso. Se utilizan en fístulas arteriovenosas pulmonares, sistémicas o a nivel cerebral. También se emplean estas oclusiones para embolizaciones esplénicas en casos de hiperesplenismo, así como oclusión de fístulas quirúrgicas tipo B-T *shunt* una vez han dejado de ofrecer su utilidad.

Otras aplicaciones de la terapia endovascular

Está en desarrollo la terapia percutánea de las arritmias por ablación de vías anómalas, utilizando la radiofrecuencia. También se utilizan varios tipos de catéter lazo para la recuperación de fragmentos de catéter u otros dispositivos endovasculares que hayan podido quedar accidentalmente dentro del sistema cardiovascular. Implantación percutánea de electrocatéteres en casos de bloqueo cardíaco congénito en el RN. En esta situa-

ción el acceso vascular es problemático. La implantación de electrocatéteres por vía umbilical permite utilizar el marcapasos externo como recurso de urgencia para mantenimiento durante días, al tiempo que se planifica e implanta el sistema de marcapasos definitivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arora R, Trehan V, Kumar A et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: experience with various devices. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 83-91.
- Bacha EA, Cao QL, Starr JP et al. Perventricular Device Closure of muscular Ventricular Septal defects on the beating Herat. Technique and results. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 2003; 126: 1718-23.
- Cheatham JP. Stenting of Coarctation of the aorta. *Cathe Cardiovascular Intervent* 2001; 54: 112-25.
- Comas C, Mortera C, Figueras J et al. Bloqueo auriculoventricular completo congénito. Diagnóstico prenatal y manejo perinatal. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 498.
- Descalzo Señorán A, Maya Carrasco ME. Cardiología intervencionista. Nueva terapéutica de las cardiopatías congénitas. Protocolos de Cardiología. Madrid: AEP, 2005.
- Dugal JS, Jehey V, Charanjit S et al. Amplatzer device closure of atrial septal defects and patent ductus arteriosus. *MJAFI* 2003; 59: 218-22.
- Handan MA, Maheshwari S, Fahey JT et al. Endovascular stents for coartation of the aorta: initial results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1518-23.
- Hijazi ZM. Device closure of ventricular septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 107-14.
- Mortera C. Cateterismo intervencionista pediátrico. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1347 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Zabala JI, Cuenca V, Conejo L. Valvuloplastia y angioplastia en cardiopatías congénitas. *Rev Andaluz Cardiol* 2005; 40: 13-20.

17.8 Trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco en el niño

J. Ardura

Clásicamente ha sido utilizado el término arritmia para nominar las alteraciones de la normalidad fisiológica del automatismo cardíaco. En sentido literal, el término significa ausencia de ritmo más que disturbio, por lo que sólo concierne a la fibrilación ventricular y a la asistolia, mientras que disritmia (DRT), que implica dificultad o desorden, parece más ajustado y preferible. Marriot propone mantener ambos términos como sinónimos. Aquí es aceptada esta idea.

IMPORTANCIA, ETIOLOGÍA, PREVALENCIA

Las alteraciones de la frecuencia, el ritmo y la conducción cardíaca, han constituido un problema clásico, pero minoritario en la edad pediátrica. En la última década surge un interés creciente por las disritmias que obedecen a diversos factores. Han aparecido causas concretas que determinan un incremento real de su prevalencia, como son la cirugía cardíaca con sus secuelas, los productos quimioterápicos empleados en el tratamiento del cáncer, los accidentes tóxicos en la infancia, las manipulaciones diagnóstico-terapéuticas, como el cateterismo cardíaco, y el soporte vital de la patología crítica en UCI. También han aparecido nuevas posibilidades de estudio y diagnóstico a través de técnicas electrónicas (registro Holter, electrofisiología intracavitaria), con lo que es posible abordar su conocimiento y diagnóstico. Se han desarrollado posibilidades terapéuticas, no sólo de índole farmacológica (amiodarona, verapamilo, betabloqueantes), sino también quirúrgica y mediante cateterismo intervencionista.

Alrededor del 5% de los niños menores de 7 años padecen o han padecido alguna forma de alteraciones del ritmo; cifra que se eleva al 90% cuando la población de estudio concierne a niños pretérmino o de bajo peso, al ser controlados con registro continuo de Holter durante 24 horas. Un tipo frecuente de arritmia, como la extrasistolia, pudo detectarse hasta en el 1% de una población de 5.000 niños sanos. Estas cifras son aún superiores en los niños portadores de CC y, sobre todo, después de la cirugía reparadora: hasta un 51% de casos de DRT, en los dos meses siguientes a la operación de CIA, según experiencia personal, que indica, asimismo que el número de casos diagnosticados de DRT aumentó entre las décadas de los 1960 y los 1970; en particular ha sido creciente en los últimos años (Fig. 17.8.1), con una incidencia en torno al 2% sobre el volumen global de pacientes asistidos (CC, miocardiopatías, soplos inocentes, etc.). Actualmente es factible detectar, conocer y diagnosticar, con frecuencia creciente, arritmias fetales potencialmente graves. Las nuevas tecnologías, en particular el US en su formato de ecocardiografía TM y bidimensional (BD), permiten el diagnóstico de los diversos tipos, su frecuencia, características y evaluar la respuesta al tratamiento transplacentario a través de la madre.

El cuadro clínico resultante puede ser leve o grave. La mayor parte de las DRT son leves. Cuando son graves, la situación se considera crítica, necesitando un diagnóstico exacto y rápido que condicione el tipo de fármaco o técnicas a emplear. Los efectos de estos productos suelen ser eficaces y hasta espectaculares en el control de la disritmia pero, en el caso de inexactitud, error diagnóstico o desconocimiento de interacciones, las consecuencias pueden ser fatales. De ahí la necesidad de establecer el diagnóstico de la DRT con la mayor exactitud en cuanto al tipo para, en segundo lugar, diferenciar las formas leves o benignas de las graves, no necesitadas de tratamiento y con buen pronóstico las primeras, frente a lo contrario de las segundas, de pronóstico más reservado.

PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO DE UNA DISRITMIA

El protocolo propuesto contempla: 1) *anamnesis:* conviene matizar las circunstancias relacionadas con malformaciones, entidades sindrómicas, genéticas, arritmias familiares, alteraciones hidroelectrolíticas, ingesta de fármacos (por ejemplo, astemizol y similares), así como las manifestaciones y síntomas acompañantes: mareos, palpitaciones, sín-

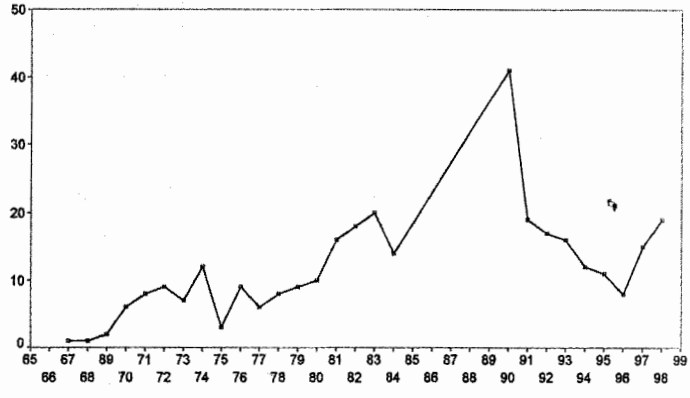


Figura 17.8.1. Distribución del número de disritmias cardíacas (Sección de Cardiología Pediátrica. Dpto. de Pediatría. Fac. de Medicina, Valladolid).

Cuadro 17.8.1. Clasificación clínico-práctica de las disritmias

Variantes de la normalidad
• Arritmia respiratoria fisiológica
• Ritmo del seno coronario
• Marcapasos migratorio
• Variaciones en el sueño
Disritmias sin repercusión clínica
• Extrasístoles aislados
• Bloqueo A-V de primero y segundo grados
Disrtimias con repercusión clínica
• Con frecuencias rápidas
• Con frecuencias lentas
• Formas especiales

copes, etc; 2) *exploración clínica:* permite establecer en la mayor parte de los casos el indicador clínico de sospecha fundamental. Además de los aspectos generales, se pondrá énfasis en las características del latido cardíaco y el pulso periférico, de forma aislada y comparada, presencia de soplos, tonos anormales y cuantía de la presión arterial; 3) *electrocardiograma:* ofrece la cuantificación objetiva de las frecuencias cardíacas máxima, mínima y media; su variación fisiológica respiratoria; irregularidad del ritmo y de la secuencia de activación aurículo-ventricular (P-QRS); y, naturalmente, la presencia o no de arritmias y su carácter aislado o asociado; 4) *exploración radiológica simple:* es importante para detectar posibles anomalías, que se relacionan con las causas de base (CC, miocardiopatía), o son consecuencia de la DRT (cardiomegalia por insuficiencia cardíaca, bradicardia, etc.) o para la vigilancia de efectos farmacológicos secundarios del tratamiento; 5) *determinaciones de laboratorio:* algunas son necesarias para interpretar ciertas alteraciones del ritmo, sus implicaciones etiológicas y los efectos farmacológicos, como Na, K, Mg, eritrosedimentación, aminotransferasas, función tiroidea, hepática, renal o niveles farmacológicos; 6) *electroencefalograma:* imprescindible cuando los síntomas tienen expresividad neurológica, bien para excluir una lesión cerebral como causa, bien para confirmarla como secuela de un accidente sincopal debido a una DRT; 7) *ecocardiograma (ECO):* sea en *modo M o BD*, puede ser clave para el diagnóstico de alteraciones que con frecuencia van asociadas o son la causa de disritmias: miocardiopatías, prolapso de la mitral, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, así como para el estudio de la frecuencia y el ritmo fetal, a través del abdomen materno; 8) *registro ambulatorio de Holter (RH):* es una ayuda considerable (véase cap. 17.2). Frente a las DRT detectadas con ECG habitual (8%), el RH detecta el 60%; 9) *ECG de esfuerzo:* útil para evidenciar arritmias ocultas en fases de reposo, inocuidad de algunos tipos de extrasístoles que desaparecen con el ejercicio, estudio de la función y la enfermedad sinusal, capacidad de respuesta de los bloqueos A-V, extrasístoles y taquicardia ventricular (véase cap. 17.2); 10) *electrofisiología intracavitaria (EF):* además del registro de los tiempos o intervalos eléctricos de la activación sinusal, auricular, His y ventrículos, cabe la posibilidad de efectuar pruebas de provocación de estímulos, sobreestimulación, extraestimulación y el registro de sus consecuencias. Es útil para conocer el mecanismo de una DRT, localizar focos y haces anómalos, sentar indicaciones terapéuticas, de marcapasos, quirúrgicas y valorar los efectos de ciertos fármacos.

Entre todas estas pruebas destaca el ECG por diversas razones: es asequible y manejable, incruento, repetible y barato; aunque también breve, sólo en vigilia, decúbito y reposo. Con él puede resolverse el diagnóstico de numerosas DRT de forma sencilla y segura. Como resumen se indicará la frecuencia media, los valores extremos, la regularidad del ritmo y las DRT presentes (véase cap. 17.2).

CLASIFICACIÓN

La experiencia pediátrica induce a considerar una clasificación basada en la práctica clínica, que permite incluir a casi todos los tipos posibles, si bien solamente serán abordadas las formas más frecuentes y relevantes (Cuadro 17.8.2).

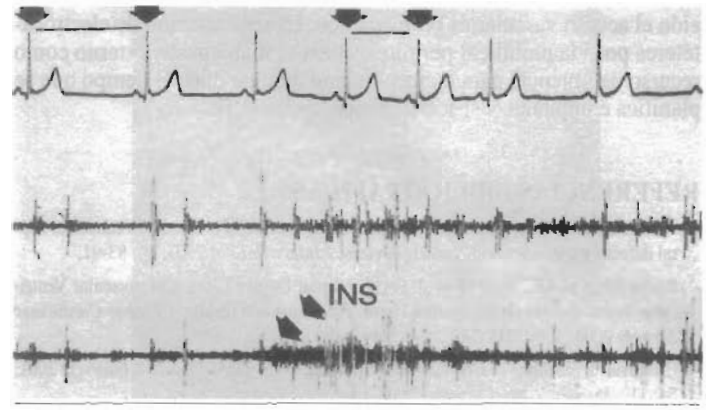


Figura 17.8.2. Arritmia respiratoria con aceleración de la frecuencia cardíaca, coincidente con la inspiración (INS) grabada en el fonocardiograma.

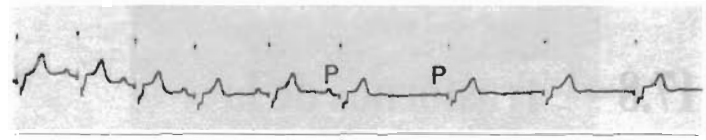


Figura 17.8.3. Marcapasos migratorio. Es patente el cambio de morfología de la onda P y el descenso simultáneo de frecuencia cardíaca.

VARIANTES DE LA NORMALIDAD

Muchas de las consultas que se efectúan por arritmia en cardiología pediátrica corresponden a situaciones fisiológicas, que se distancian de los promedios habituales, causando la preocupación del médico, pero sin desbordar la condición de normalidad: a) *arritmia respiratoria:* es muy frecuente y benigna. Constituye una variación de la frecuencia cardíaca acompasada con la respiración; de manera que aumenta con la inspiración y decrece con la espiración. La palpación del pulso o la auscultación, con indicación simultánea de forzar los movimientos ventilatorios, es suficiente para confirmar el diagnóstico. Un ECG con la referencia del fonocardiograma o neumograma puede objetivarla sobre el papel de registro. De tal forma constituye una situación normal, que cuando desaparece la variación respiratoria de la frecuencia cardíaca es cuando hay que sospechar patología (Fig. 17.8.2); b) *marcapasos migratorio:* es un ritmo que se manifiesta cuando el marcapasos sinusal se enlentece, permitiendo que se manifieste un foco secundario, más bajo y generalmente auricular, constituyendo lo que se conoce como escape. El mecanismo es también de origen vagal. El ECG asocia un descenso de la frecuencia con cambios en la morfología de la onda P (Fig. 17.8.3). No requiere tratamiento y solamente debe hacer sospechar una enfermedad del seno, en casos de frecuencia cardíaca muy baja; c) *ritmo del seno coronario:* puede considerarse una variante del precedente, en la que el eje de la onda P sale claramente del cuadrante sinusal comprendido entre 0 y 90 grados, manifestándose en cuadrantes superiores (0 a -180). Se debe a su origen en la unión o junción A-V; inicialmente se consideró exclusiva del entorno del seno coronario y de ahí su nombre. Es característica la positividad en D1, con negatividad en D2-3-aVF y duración normal del espacio PR; d) *disritmias del sueño:* como variantes de la normalidad, cuando la frecuencia desciende por influencia vagal del sueño, además de las precedentes, pueden observarse extrasístoles supraventriculares aisladas y escapes de marcapasos bajos o subsidiarios al nódulo sinusal. Afectan con mayor frecuencia al RN pretérmino, pero son posibles en todas las edades, según estudios con RH.

DISRITMIAS SIN REPERCUSIÓN CLÍNICA

En sentido estricto, este diagnóstico debiera ser retrospectivo, una vez que la normalidad general y exploratoria resultan confirmadas por el tiempo de evolución y seguimiento. Pero habitualmente se aventura la calificación diagnóstica a ciertas formas de arritmia, en las que la apli-

Figura 17.8.4. Extrasístoles con QRS ancho y bigeminado (1 extrasístole/1 complejo normal).

cación del protocolo diagnóstico propuesto no aporta datos patológicos, o bien ocurre desaparición de la DRT o la experiencia ha confirmado su carácter benigno. Fundamentalmente incluyen las extrasístoles aislados y el bloqueo A-V (primero y segundo grados).

EXTRASÍSTOLES AISLADAS

También conocidas como contracciones prematuras, suelen ser hallazgos casuales en exploraciones rutinarias. Pueden ser auriculares, funcionales (de la unión A-V) y ventriculares. En su conjunto, el hecho característico es la prematuridad en la aparición (al menos 80 milisegundos antes de lo esperado) y la normalidad general del niño. Las auriculares presentan onda P previa, pero de morfología diferente a la del ciclo basal y con QRS fino (inferior a 90 ms). Las juncionales y ventriculares aparecen sin onda P previa, o bien con P retrógrada, apareciendo después del QRS y fuera del cuadrante 0-90 grados, siendo habitualmente negativas en D2-3-aVF. El complejo QRS es ancho en las ventriculares y con frecuencia en las juncionales, por conducción aberrante por una de las ramas del haz de His. Su relación con el ciclo basal suele ser periódica: cada latido (bigeminado), 2 latidos (trigeminado), 3 latidos (cuadrigeminado), etc. (Fig. 17.8.4). Habitualmente no producen síntomas, o desaparecen con el esfuerzo y de forma espontánea, siendo su frecuencia inferior a 24/hora. Pero, además, pueden ser manifestación de carditis, cardiopatía orgánica, hipertiroidismo, adrenalismo, alteraciones neurológicas, efecto de fármacos simpaticomiméticos y de catéteres intravenosos, lo mismo que a veces son causa desencadenante de taquicardia. En general, cuando no se asocian a cuadros morbosos, desaparecen con el ejercicio o son menos frecuentes de 24/hora; tienen pronóstico benigno. Por ello pueden o no requerir *tratamiento*. Gillette y Garson recomiendan tratar los casos de edad inferior a 6 meses, y con extrasístoles en número superior a 20/hora, usando digoxina o beta-bloqueantes, salvo en período neonatal, en cuya edad desaparecen en pocos días de forma espontánea.

BLOQUEO A-V DE PRIMER GRADO

Es una anomalía de la conducción en la que el espacio PR es superior a lo normal para la frecuencia y edad del niño (Fig. 17.8.5A). Suele asociarse con situaciones patológicas, como la carditis reumática, miocarditis, CC, fármacos, cirugía, etc., pero con frecuencia se detecta en niños sanos, en exploraciones motivadas por estudio de soplos inocentes o en sujetos con predominio del tono vagal. No tiene consecuencias hemodinámicas, no produce síntomas ni tiene repercusión clínica y, por sí mismo no requiere tratamiento, aunque puede ser oportuno tratar la enfermedad de base cuando existe.

BLOQUEO A-V DE SEGUNDO GRADO

Consiste en un fallo intermitente de la transmisión del impulso entre aurícula y ventrículos. Se diferencian dos tipos; en el primero se aprecia un enlentecimiento gradual de la conducción, con prolongación del espacio PR hasta que la secuencia se interrumpe y la onda P no va seguida de QRS (Fig. 17.8.5B). El segundo muestra un intervalo PR constante y de forma súbita la P no es conducida. Ambos se conocen después de Mobitz como tipos I y II. El grado se expresa por la relación entre el número de ondas P y QRS transmitidas (por ejemplo: 5/4 significa 5 P y 4 QRS, es decir, cada 5 ciclos una P no es conducida al ventrículo y falta un QRS). El mecanismo se relaciona con enlentecimiento de conducción en la unión A-V. Serían dos grados diferentes del mismo des-

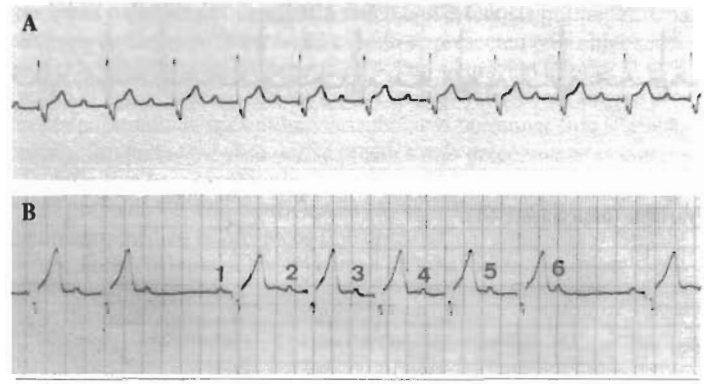


Figura 17.8.5. A) Bloqueo A-V de primer grado, con prolongación del espacio PR. B) Bloqueo de segundo grado tipo I, con prolongación del espacio PR (1 a 5), hasta que una P (6) no es conducida.

orden y por tanto el tipo II tendría un pronóstico menos favorable. Las causas son equivalentes al bloqueo A-V de primer grado y no suelen producir síntomas. *Conducta terapéutica:* aparte la atención a la posible afección de base, es generalmente expectante, con vigilancia clínica, o registro de Holter y raramente electrofisiología. La atropina, beneficiosa en episodios agudos, a veces provoca una respuesta paradójica.

DISRITMIAS CON REPERCUSIÓN CLÍNICA

Este apartado aglutina los tipos de DRT realmente patológicos y con trascendencia clínica. Dentro del mismo se diferencian tres grupos según la frecuencia sea rápida, lenta o constituya una forma singular.

DISRITMIAS CON FRECUENCIAS RÁPIDAS

Aunque en este grupo tienen cabida la taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, *flutter* auricular y taquicardia supraventricular, hay que destacar esta última, por ser la DRT sintomática más común en el niño.

Taquicardia supraventricular (TSPV)

Si bien la estimación de su incidencia era de 1/25.000 niños en los años 1960, ha experimentado un incremento considerable, probablemente como consecuencia del crecimiento espectacular de la cirugía cardíaca y de los medios para el estudio y diagnóstico de estos trastornos. Ocupa el segundo lugar de las DRT, inmediatamente detrás de las extrasístoles. Se trata de una taquicardia de mecanismo anormal, cuyo origen es previo a la bifurcación del haz de His y en la que generalmente el complejo QRS es "fino" (inferior a 90 ms). El matiz de mecanismo anormal (reentrada, foco automático, etc.), excluye de este grupo a la taquicardia sinusal. Aunque el criterio de taquicardia se vincula a la frecuencia auricular (P) y no necesariamente a la ventricular (QRS), en muchas ocasiones las ondas P no son visibles, están bloqueadas, son retrógradas o asociadas respecto al QRS del electrocardiograma. Por ello, en la práctica la sospecha de TSPV se basa en la frecuencia de complejos ventriculares finos. Dado que las manifestaciones clínicas son comunes, las diferencias por el mecanismo desencadenante y el nivel (sinusal, auricular, nodal, por haz anómalo) ofrecen menor interés. Realmente, conocer los diferentes mecanismos tiene interés, cuando los tipos resultantes responden a diferentes tratamientos. El mecanismo de reentrada se produce por un estímulo que despolariza un tejido y vuelve a pasar reactivando la misma zona. El automático consiste en la repetición de la despolarización celular con mayor velocidad.

Manifestaciones clínicas. Están condicionadas por la edad. En los neonatos y lactantes jóvenes, las frecuencias en torno a 200/min dan lugar, por un lado, a la llegada de menor cantidad de sangre al ventrículo causando bajo gasto; y, por otro, es motivo de congestión venosa, provocando en conjunto la situación de insuficiencia cardíaca (IC), en plazo

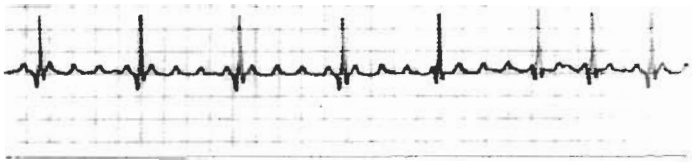


Figura 17.8.6. Taquicardia auricular con bloqueo de las ondas P de grado variable (básicamente 4/1).

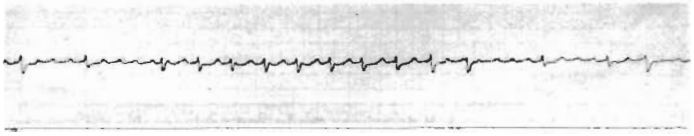


Figura 17.8.7. Taquicarcia supraventricular (QRS fino), con variación en el bloqueo de las P (4/1 a 1/1).

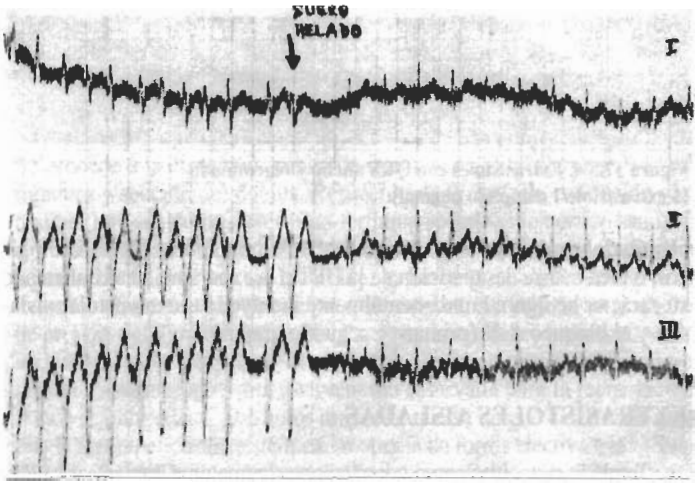


Figura 17.8.8. Interrupción de taquicardia supraventricular por infusión de suero helado intraesofágico (flecha).

inferior a 24 horas. Por ello, esta DRT se expresa por el cortejo sintomático correspondiente a la IC: palidez con acrocianosis, sudoración, frialdad, irritabilidad, disnea, oliguria, hepatomegalia, etc. (véase cap. 17.12). Existe riesgo de muerte si no se controla en un breve plazo. La importancia de este cuadro se basa en que, siendo la edad media de presentación de 3 años, el 60% son menores de 4 meses y cursan con IC el 25%. Aunque la mayor parte no padece afectación cardíaca estructural, el 22% muestra un patrón de preexcitación en el ECG basal. En edades posteriores, la tolerancia a la perturbación hemodinámica es superior y no suele ocurrir IC, manifestándose entonces por ansiedad, palidez, vómitos, mareos, palpitaciones, cefaleas y opresión precordial. Si cede espontáneamente suele ir seguida de poliuria. Menos frecuentes son la pérdida de conciencia o los síncopes. En la etapa prenatal se manifiesta por *hydrops* como reflejo del fallo cardíaco por la taquicardia sostenida.

Diagnóstico. Es efectuado por la clínica y el ECG, que muestra QRS fino, con frecuencia en torno a 255/min. El tipo exacto (auricular, juncional, por reentrada, etc.) requiere, en general, un estudio electrofisiológico, que permite establecer la respuesta al tratamiento y el pronóstico (Figs. 17.8.6 y 17.8.7). En neonatos y lactantes, la situación de IC hace pensar en CC, por lo que el diagnóstico de DRT suele hacerse por el ECG o, una vez controlada la IC, al verificar la ausencia de signos de cardiopatía con persistencia de signos electrocardiográficos. Con el ECG periférico es posible diagnosticar la taquicardia juncional por foco ectópico: los delgados complejos ventriculares (QRS) son más frecuentes y están disociados de las ondas auriculares (P). Su interés estriba en la resistencia al tratamiento y en el riesgo de usar verapamilo, que no es eficaz en la supresión de la DRT y además disminuye la contractilidad, pudiendo llevar a consecuencias funestas para el paciente. En ocasiones, se detecta conducción aberrante por una rama del His, dando origen a QRS anchos (> 90 ms); pero no es frecuente (10%) y debe sospecharse taquicardia ventricular.

Pronóstico. Una vez tratada y controlada, esta forma de DRT puede recidivar hasta en el 85% de los casos pero, con el tiempo, no persisten más del 56%. Los tipos relacionados con haces anómalos y síndromes de preexcitación (22%) aumentan los intervalos de recurrencia con la edad y son raros después de los 8 años. La respuesta a las medidas terapéuticas suele ser positiva inicialmente, pero algunos tipos se muestran resistentes o recurren con frecuencia. Entre ellos los vinculados al mecanismo de reentrada por haz anómalo, tipo síndrome de preexcitación de Lown-Gannog-Levine, así como la taquicardia auricular y la juncional ectópica por foco automático, y los casos con inicio de la taquicardia a mayor edad. El riesgo de muerte en una crisis de taquicardia debe ser considerado en los niños de corta edad.

Tratamiento. Según una prioridad de menos intervención y menor riesgo secundario, cabe considerar: 1) situaciones críticas; 2) cuadros agudos no críticos; 3) formas recurrentes (profilaxis). En situaciones críticas son prioritarios la *cardioversión eléctrica* y el tratamiento del choque. Como alternativa, las *maniobras vagotónicas* pueden yugular la crisis. En niños mayores de 3 años, es útil provocar náuseas por estimulación mecánica de la faringe mediante un depresor, provocación de tos o maniobra de Valsalva. En niños pequeños puede conseguirse un efecto equivalente mediante infusión intraesofágica de agua helada o masaje con sonda rectal (Fig. 17.8.8). Debe evitarse la compresión de globos oculares, por el riesgo de bloqueo súbito prolongado y de desprendimiento de retina. La introducción de un catéter-electrodo auricular, con sobreestimulación a la frecuencia de la taquicardia, o con extraestímulos acoplados, produce despolarización súbita de todas las células, permitiendo el reinicio del marcapasos sinusal. Como alternativa incruenta, la estimulación esofágica con sonda-electrodo produce resultados equivalentes por la proximidad del esófago y la aurícula, pero tiene efectos secundarios (espasmos esofágicos dolorosos) y no debe emplearse en RN y lactantes. Además de las medidas físicas, algunas *medidas farmacológicas* pueden ser de utilidad. Entre ellas la inyección de adenosina (0,03-0,25 mg/kg), o de ATP (0,05-0,1 mg/kg) que produce un súbito bloqueo A-V, interrumpiendo la transmisión latido/latido. El bloqueo es transitorio y no tiene riesgo de persistencia, debido a su rápido metabolismo. El verapamilo por vía intravenosa, en inyección lenta, a dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg, sin pasar de una dosis total de 2 mg, puede interrumpir la crisis en 30 segundos. Si no hay respuesta, se puede intentar una segunda dosis al cabo de 5 minutos. Como precauciones, nunca debe usarse antes de transcurridas 48 horas de la supresión de betabloqueadores, en menores de 1 año, en casos de taquicardia por foco ectópico WPW o con QRS ancho. Debe tenerse a mano una solución de cloruro cálcico o derivados de isoproterenol, para el supuesto de que aparezcan efectos hemodinámicos adversos, bradicardia grave o bloqueo A-V avanzado. Algunos clínicos consideran que la inyección de gluconato cálcico al 10% previene los efectos negativos del verapamilo, sin interferir el efecto antiarrítmico. La digoxina EV a dosis ligeramente superiores a las usadas en la IC, ofrece la ventaja de ser efectiva, tanto para el control de la DRT, como para el de la IC. La respuesta es más lenta y puede tardar entre 4 y 8 horas en manifestar su efecto, pero no debe usarse en caso de WPW. La amiodarona parece muy eficaz por vía EV lenta, a dosis de 5-10 mg/kg, pero es prudente reservarla para situaciones críticas y resistentes. En la duda diagnóstica o ante taquicardia con QRS ancho, debido a su origen ventricular o por aberrancia en la conducción supraventricular, es preferible el choque de corriente continua (DC) en forma de 0,5 julios/kg ó 2 watios/kg.

Situaciones agudas no críticas. Pueden usarse las medidas precedentes o tomar un compás de espera con fármacos tradicionales. La indicación es específica para la digoxina y si no hay respuesta pasar a la asociación de betabloqueantes (propranolol), comenzando por 2 mg/kg y subiendo paulatinamente hasta 12 mg/kg si fuera necesario. Esta asociación (digoxina-betabloqueantes) ha sido muy útil, incluso en síndromes de preexcitación en los que, a diferencia del adulto, es raro que se desencadenen episodios de taquicardia ventricular. Pero digoxina y verapamilo están contraindicados en taquicardias con QRS ancho y no son

Figura 17.8.9. Ondas de *flutter* auricular (F) entre los complejos ventriculares (R).

recomendables en WPW con carácter general. En la taquicardia no paroxística juncional del postoperatorio, la inducción de hipotermia por métodos físicos, hace disminuir la frecuencia cardíaca y el automatismo. En el feto con IC, *hydrops fetalis* o taquicardia sostenida, hay indicación para administrar a la madre digoxina, verapamilo o flecainida, y si la gestación alcanza las 36 semanas está indicada la conclusión del embarazo.

Taquicardias recurrentes y rebeldes. Requieren una terapéutica mantenida o profilaxis. Se han mostrado útiles por vía oral, la digoxina, betabloqueantes, la asociación de ambos, el verapamilo y la amiodarona. Pero en ocasiones recidivan al suspenderlos o incluso durante el tratamiento por fracaso del mismo, por lo que se han desarrollado experiencias de acción directa sobre el sistema de conducción específica, con radiofrecuencia por vía de cateterismo que alcanza éxito en el 90% de los casos y queda como recurso final la cirugía. La amiodarona es uno de los productos más eficaces al respecto, pero sus efectos sobre el crecimiento cuestionan su uso prolongado. Menor es la experiencia con propafenona y flecainida que pueden inducir efectos proarrítmicos. La valoración de la eficacia terapéutica debe hacerse con registros continuos por sistema Holter durante 24-72 horas.

Taquicardia sinusal. Se diferencia de la TSPV, en que raramente excede los 200 l/min, muestra variación en los intervalos RR, experimenta enlentecimiento gradual con la estimulación vagal, el comienzo y final son progresivos y no súbitos y la onda P no muestra variaciones de eje. Debe indagarse la causa basal (fiebre, hipertiroidismo, hipoglucemia, anemia, infección, etc.), para tratándola controlar y suprimir la DRT. Sólo en raros casos de grave afectación puede estar indicada la conversión eléctrica y para algunos el tratamiento temporal con digoxina.

***Flutter* auricular.** Es una entidad rara que suele presentarse en el período neonatal, o tras cirugía de la aurícula. La morfología del ECG es característica (Fig. 17.8.9) y la sintomatología se solapa con la referida para la TSPV. El pronóstico depende de la asociación o no de cardiopatía estructural, siendo mejor en el segundo supuesto. El tratamiento de elección es la digoxina, teniendo cabida la conversión eléctrica en los casos críticos.

Taquicardia ventricular. Es otra situación, poco frecuente, tanto en corazones sanos, como en CC. El diagnóstico puede realizarse mediante ECG, que muestra salvas de al menos 3 complejos QRS anchos con frecuencia en torno a los 150 l/min, disociación A-V (entre ondas P y QRS), complejos de fusión y capturas sinusales (con secuencia P-QRS normal). Puede requerir confirmación mediante EF y el tratamiento suele ser factible con mexiletina, amiodarona, difenilhidantoína, propranolol y propafenona. En casos críticos está indicado el choque eléctrico, estimulación electrofisiológica o lidocaína intravenosa (1 mg/kg). Y, si hay amenaza vital, puede recurrirse a la cirugía o a desfibriladores automáticos implantables.

DISRITMIAS CON FRECUENCIAS LENTAS

Bloqueo A-V de tercer grado o completo

Es la forma más representativa. Para algunos es sinónimo de congénito, aunque puede ser adquirido a consecuencia de procesos inflamatorios, tóxicos o quirúrgicos; incluso tener carácter familiar con aparición postnatal tardía. Las madres con enfermedad del tejido conectivo, en particular lupus, tienen más probabilidad de tener hijos con bloqueo y pueden detectarse a través de anticuerpos específicos IgG en suero a lo largo de los 6 primeros meses de vida (RO/SSA y La/SSB). En el síndrome de Kearns-Sayre se asocia a miopatía mitocondrial.

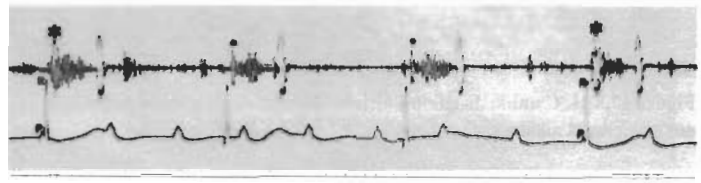


Figura 17.8.10. Bloqueo A-V de tercer grado, con disociación entre las P y QRS. Nótese el efecto "en cañón" del primer ruido en el fonocardiograma (asterisco grande), cuando coinciden la P y el QRS.

La expresión clínica más frecuente es el *síncope* o *ataques de Stokes-Adams* con convulsiones (15%), seguido de la IC por bajo gasto cardíaco. Ambos cuadros pueden tener un desenlace mortal, lo que le confiere importancia considerable a esta alteración de la conducción. Sin embargo, en un gran número de casos es asintomático y un hallazgo casual de la exploración, al detectar una frecuencia cardíaca extremadamente baja para la edad del niño. Particularmente, el hallazgo de una frecuencia inferior a 90 en el RN y a 50 en mayores de 3 años, obliga a la práctica inmediata de un registro ECG. En ocasiones se asocia a ciertas CC (ventrículo único, transposición corregida, CIA). La exploración permite constatar la baja frecuencia cardíaca, la intensidad cambiante del primer ruido cardíaco (ruido en cañón) y un soplo de llenado diastólico. La radiología y la ECO ponen de manifiesto la dilatación de cavidades, y el ECG la disociación entre la frecuencia de ondas auriculares (P) y ventriculares (QRS) (Fig. 17.8.10). La capacidad de respuesta y el riesgo pueden evaluarse a través de pruebas de índices del ECG, pruebas de esfuerzo o electrofisiológicas. Cuando la frecuencia basal se eleva más de un 15% con el ejercicio, el pronóstico se considera favorable. Generalmente, no necesitan tratamiento y se adaptan bien a la baja frecuencia. Son signos de mal pronóstico en el neonato, frecuencias inferiores a 55/min, signos de IC, prolongación del QT, extrasístoles y formas familiares.

Terapéutica médica: no se ha mostrado muy eficaz, pero el desarrollo tecnológico de marcapasos permite su implantación a cualquier edad, incluso neonatos. Constituyen indicaciones absolutas de marcapasos los mareos, disnea de esfuerzo y los casos secundarios a endocarditis bacteriana y síndrome de Kearns-Sayre. Y relativas, las localizaciones infra-His y la frecuencia cardíaca inferior a 45/min durante el día.

Formas singulares o especiales

Existen tipos de DRT que cursan con bradicardia o taquicardia y que pueden ser incluidas en los grupos precedentes, pero su singularidad merece comentario aparte. Unos porque participan alternativamente de los dos extremos (enfermedad del seno); otros, aunque resultan raros, porque su diagnóstico es sencillo con el recuerdo de escasos datos (síndrome QT largo); otros, finalmente, porque constituyen un nuevo campo a tratar (DRT prenatales).

Enfermedad del seno. Se conocen diferentes formas de disfunción del nódulo sinusal (bradicardia, pausas, bloqueos, etc.). La entidad más conocida clínicamente es la que asocia crisis de bradicardia y taquicardia, junto con diversas irregularidades del ritmo en períodos intercríticos (braditaquidisritmias). *Etiología:* la más frecuente en el niño es la de origen quirúrgico. También puede tener carácter genético, degenerativo, neurológico, yatrogénico o idiopático. Los síntomas más comunes son los mareos, fatiga, palpitaciones, angor y síncopes. Junto a ellos, los correspondientes a taquicardia o bradicardia, sobre todo en edades precoces, cuando el diagnóstico es más difícil, porque los signos ECG pueden aparecer tras una evolución más o menos larga, pasando de episodios de taquicardia al comienzo, a fases de bradicardia después. *Diagnóstico:* puede resultar de la conjunción clínica y ECG. En él puede comprobarse bradicardia, pausas sinusales, taquicardia, extrasístoles, escapes (Fig. 17.8.11). El valor del RH es inapreciable. La ergometría es muy valorable en el niño: cuando no hay respuesta taquicárdica al esfuerzo, el diagnóstico es muy probable. La EF es definitiva, mostrando tiempos de recuperación sinusal espontáneos y corregidos muy prolongados para la edad y frecuencia cardíaca. Dada la posibilidad de frecuencias extremas entre taquicardia y bradicardia, no hay tratamiento médico único; y en casos sintomáticos, se impone la implantación de marcapasos para proteger de

Figura 17.8.11. Cambio de ritmo juncional bradicárdico a taquicardia auricular en el mismo registro.

bradicardia extrema, combinado con tratamiento farmacológico de la taquicardia.

Síndrome QT largo. En el niño suele tener condición hereditaria, bien asociada a sordomudez (*síndrome de Jarvell-Lange-Nielsen*), o sin ella (*síndrome de Romano-Ward*). Se manifiesta por episodios de pérdida de conciencia, a veces con crisis convulsivas y recuperación espontánea, aunque existe riesgo de muerte y de daño cerebral permanente. El hecho más característico se refleja en el ECG, con bradicardia y prolongación anormal del espacio QT. Suele acompañarse de alteraciones de la repolarización y en las fases críticas muestra un trazado peculiar, similar a la taquicardia ventricular, con forma de husos que se conocen como torsiones de la punta. Los betabloqueantes (propranolol) parecen ser muy eficaces en la prevención de las crisis y, sobre todo, del síncope mortal. No han dado los mismos resultados las intervenciones quirúrgicas sobre el ganglio estrellado. Se evitará que el paciente reciba antihistamínicos tipo astemizol, que pueden producir anomalías del ECG similares (torsiones de punta o *torsades de pointes*).

Disritmias prenatales. Las variaciones de la frecuencia y el ritmo del corazón fetal se comunican con frecuencia creciente y no sólo en el trabajo del parto, sino a lo largo de la gestación. En ocasiones han motivado actitudes intempestivas y precipitadas, como indicación de cesárea ante una extrasistolia fetal benigna. Pueden cursar con frecuencias cardíacas altas que, de persistir, motivan insuficiencia cardíaca, la cual condiciona *hydrops*, con alta mortalidad fetal. Puesto que cabe un tratamiento eficaz, es exigible un diagnóstico precoz y seguro. A tal efecto, los clásicos métodos de registro ECG transabdominal, ruidos cardíacos fetales, etc., están sujetos a errores que les invalidan. La ecografía ha hecho posible el registro de la actividad mecánica de la contracción auricular y ventricular, así como el de los movimientos de las válvulas cardíacas, cuyo recuento electrónico hace seguro el diagnóstico de taquicardia o bradicardia. En caso de taquicardia es factible la administración de digoxina, betabloqueantes, verapamilo, flecainida y procainamida a la madre que, pasando la barrera placentaria, controlan la DRT y permiten el término normal de las gestaciones. En los casos de bloqueo que no tienen compromiso prenatal, debe obviarse el diagnóstico de sufrimiento fetal y con ello el empleo de medidas intempestivas. Al nacer se establecerá un control estricto. En caso necesario habría que implantar marcapasos transitorios o definitivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardura J. Tratamiento de las Enfermedades Cardiovasculares en niños y adolescentes. En: Colección de Terapéutica Pediátrica (M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 1999.
- Blaufox AD, Felix GL, Saul JP et al. Radiofrequency catheter ablation in infants ≤ 18 months old. *Circulation* 2001; 104: 2803-8.
- Brugada J et al.Tratamiento de arritmias cardíacas con radiofrecuencia en pediatría. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 385-88.
- Burri S, Hug MI, Bauersfield U. Efficacy and safety of amiodarone for incessant tachicardias in infants. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 880-5.
- Castro FJ. Arritmias de presentación neonatal. XI Curso Actualiz Cardiol Pediatr. Madrid: Hospital Gregorio Marañón, 2005. p. 101-9.
- Eronen M, Siren MK, Ekbland H et al. Short and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero as a newborn. *Pediatrics* 2000; 106: 86-91.
- Esberger D, Jones S, Morris F et al. Junctional tachycardias. *Br Med J* 2002; 324: 662-5.
- González de Dios J, Balaguer Santamaría A. Toma de decisiones en cardiología neonatal a través de las revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 413-21.
- Guia JM. Arritmias que requieren urgente tratamiento. VII Curso Actualiz Cardiol Pediatr. Madrid: Hospital Gregorio Marañón, 2001. p. 99-105.
- Maroto C, Maroto E, Zabala JI et al. Taquicardia supraventricular: Tratamiento y pronóstico. V Curso Actualiz Cardiol Pediatr. Madrid: Hospital Gregorio Marañón, 15-18 Marzo, 1999.
- Romero A et al. Manejo actual de las taquiarritmias supraventriculares en la infancia. *Acta Pediatr Esp* 2000; 58: 138-44.
- Solana R, Burgueros M, Pérez J et al. Taquicardia supraventricular en el neonato. Madrid: Libro Actas III Congr Nac Cardiol Pediatr, 2005. p. 22.
- Towbin JA, Wang Z, Li H. Genotype and severity of long QT syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 425: 116-21.

17.9a Miocardiopatía dilatada y displasia arritmogénica del ventrículo derecho

C. Maroto

En 1996, la OMS definió la miocardiopatía como enfermedad del miocardio asociada a disfunción cardíaca. Su *clasificación* es la siguiente:

I. Miocardiopatía dilatada. Caracterizada por dilatación y deterioro de la contracción del ventrículo izquierdo o derecho que, por su etiología o asociaciones, puede ser: idiopática, familiar/genética, viral o inmune, alcohólica/tóxica o asociada con enfermedad cardiovascular pero con disfunción miocárdica desproporcionada.

II. Miocardiopatía hipertrófica. Existe hipertrofia ventricular izquierda o derecha con volumen ventricular generalmente normal o disminuido, cuya etiología suele ser familiar con patrón AD y penetrancia incompleta, apareciendo desde mutaciones en genes para las proteínas contráctiles del sarcómero.

III. Miocardiopatía restrictiva. Presenta volumen diastólico disminuido con restricción al llenado del ventrículo izquierdo o derecho, con función sistólica prácticamente normal, cuya etiología puede ser idiopática, asociada con amiloidosis o con enfermedad endomiocárdica con o sin hipereosinofilia.

IV. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Su característica son las arritmias y la aparición de grasa en las células del ventrículo derecho o izquierdo de forma local o global, cuya etiología puede ser familiar con patrón AD de penetrancia incompleta, aunque se han descrito formas recesivas.

V. Miocardiopatías no clasificadas. La etiología o asociación puede ser: fibroelastosis, miocardio no compactado, disfunción sistólica con mínima dilatación y disfunción mitocondrial.

VI. Miocardiopatías específicas. Quedan definidas por su asociación con enfermedades cardíacas, pero el grado de afectación miocárdica no se explica por la enfermedad cardiovascular o bien por su asociación con enfermedades sistémicas y cuya etiología o asociación puede ser: isquémica; valvular; hipertensiva; inflamatoria (miocarditis); autoin-

mune; infecciosa; idiopática; metabólica: endocrina (diabetes, tirotoxicosis); enfermedades de depósito (glucógeno); deficiencia (selenio); enfermedades sistémicas: tejido conectivo, infiltraciones y granulomas (sarcoidosis, leucemia), distrofias musculares (Duchenne), desórdenes musculares (Friedreich); reacciones tóxicas (antraciclinas, radiación, alcohol) y periparto.

En este capítulo se exponen la miocardiopatía dilatada y la arritmogénica. Las restantes son revisadas en el capítulo siguiente.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

La miocardiopatía dilatada (MCD) representa un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes etiologías moleculares y una vía patogénica común que conduce a un daño miocárdico difuso, cardiomegalia y disfunción sistólica. En las del grupo VI, específicas, el marcador es la enfermedad base. En el grupo V se encuentra la fibroelastosis endocárdica y de más reciente comprensión el ventrículo izquierdo no compactado. Las del grupo I son las más frecuentes, sobre todo la denominada MCD idiopática.

La *incidencia* es de 0,65 a 2,4 casos por 100.000 niños anualmente.

Etiología

En estudios en niños con MCD idiopática hay resultados dispares, en cuanto a etiología, cuando se utilizan estudios anatomopatológicos variando entre el 2 y el 40% la incidencia de miocarditis aguda, quedando el resto como de causa desconocida. En un contexto de presentación aguda, la MCD idiopática se ha asociado a la *miocarditis* pues su clínica es similar (véase cap. 17.9b). La miocarditis aguda puede estar producida por agentes infecciosos (bacterias, virus, rickettsias, hongos, parásitos); reacciones alérgicas o inmunológicas y una amplia gama de agentes químicos. Las más frecuentes son las virales incluyendo gripe, rubéola, parotiditis, sarampión, poliomielitis, varicela, mononucleosis, hepatitis, virus ECHO y virus *Coxsackie* grupos A y B. Las manifestaciones de las miocarditis se incluyen, dentro de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, y aun existiendo inflamación miocárdica sus repercusiones son variables, desde evolución fatal, a alteraciones eléctricas o ecocardiográficas sin alteración de la función, que pueden curar sin secuelas o constituirse como MCD.

En la MCD idiopática deben tenerse en cuenta algunos factores etiológicos de interés, como inmunológicos, habiéndose encontrado autoanticuerpos cardíacos más frecuentemente que en otras enfermedades cardíacas y, aunque el componente inmune no sea definitivo, sí parece que condicionaría la respuesta inmune a otras agresiones; bases genéticas (entre el 33-50% tienen forma familiar) que va ligada al cromosoma X, y que pueden ser AD y, más raramente, recesivas. Se han investigado varios genes que codifican actina, miosina, troponina, laminina o distrofina, que son proteínas necesarias para la contractilidad cardíaca y es muy significativa la correlación entre miocarditis viral y MCD idiopática y crónica, detectando presencia de enterovirus en tejido miocárdico más elevada.

Anatomía patológica

En la miocarditis en su fase aguda, hay presencia inicial de infiltrados celulares con leucocitos polimorfonucleares, posteriormente linfocitos y monocitos y signos de lisis celular y, en la fase crónica, células plasmáticas, macrófagos y grados variables de fibrosis (hallazgos histológicos comunes en la MCD). En la MCD idiopática es importante la práctica de pruebas inmunohistológicas en las biopsias endomiocárdicas, de forma cualitativa y semicuantitativa, con PCR para la detección de fragmentos virales y anticuerpos específicos HLA.

Fisiopatología

Independientemente de la causa, existe anormalidad de la función contráctil de las células miocárdicas. La cavidad ventricular izquierda se dilata y se incrementan los volúmenes telesistólico y telediastólico. El mantenimiento del gasto cardíaco se hace mediante la utilización del mecanismo de la *ley de Frank-Starling* por el que la dilatación ventricular provoca un incremento del volumen de eyección a costa del aumento de la tensión de la pared y del consumo miocárdico de oxígeno. La estimulación simpática, con taquicardia secundaria, también contribuye a mantener el gasto cardíaco, especialmente en niños pequeños. Estos mecanismos compensan la función anormal sin provocar síntomas importantes. Si aumentan los mecanismos compensatorios iniciales se provoca disminución del volumen de eyección y del gasto cardíaco. El flujo renal reducido estimula el mecanismo renina-angiotensina con retención de agua y sodio que agrava el aumento de presión diastólica ventricular y como consecuencia congestión venosa pulmonar y sistémica. De la magnitud de estos mecanismos dependen los síntomas más o menos graves.

Clínica

Su presentación en el período de lactante suele ser brusca, apareciendo palidez, taquipnea, diaforesis exagerada, tos, irritabilidad y vómitos. En niños mayores es más solapada con disminución de la tolerancia al ejercicio, dolor abdominal (distensión hepática), tos nocturna y ortopnea. A veces existe un erróneo diagnóstico previo de bronquitis o asma. Algunos pacientes debutan con bajo gasto y edema pulmonar evidente y otros con arritmias, siendo rara la presentación con muerte súbita. La exploración clínica cardíaca suele revelar un corazón grande con latido normal o hipodinámico; el hígado también suele estar agrandado. No suelen existir soplos salvo en presencia de insuficiencia mitral y es muy frecuente un tercer tono o ritmo de galope.

Diagnóstico

La radiología de tórax suele mostrar cardiomegalia global con edema pulmonar, más o menos evidente, dependiendo del grado de fracaso ventricular izquierdo. El ECG aporta datos de hipertrofia ventricular izquierda con alteraciones de fase terminal e identifica eventuales arritmias. La *ecocardiografía es la exploración fundamental*, sirve para documentar dilatación y función y también para eliminar posibles factores etiológicos. Por su naturaleza no invasiva, es esencial para el seguimiento a corto, medio y largo plazo. Las cavidades cardíacas están dilatadas, sobre todo las izquierdas. El modo M permite calcular dimensiones y función. El Doppler pulsado, continuo y color, estudia las insuficiencias valvulares. El cateterismo cardíaco, casi nunca necesario, es diagnóstico cuando la ECO no es capaz de definir anomalías coronarias y sirve fundamentalmente para la medida de la presión telediastólica ventricular izquierda, así como las resistencias vasculares pulmonares y es imprescindible para la obtención de biopsia endomiocárdica. El laboratorio permite la búsqueda de marcadores virales en sangre y cultivos víricos (orina, heces, aspirado nasofaríngeo) en caso de sospecha de miocarditis aguda, además de las pruebas específicas en asociación con enfermedades sistémicas.

Diagnóstico diferencial. Deben ser tenidos en cuenta el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar, taquimiocardiopatías, enfermedad de Kawasaki, fístulas arteriovenosas sistémicas importantes e incluso coartación de aorta con fracaso ventricular izquierdo. Todas ellas cursan con dilatación y disfunción ventricular izquierda.

Pronóstico

El curso clínico de la MCD es incierto y los indicadores aislados de pronóstico son poco específicos. Dentro del primer año de diagnóstico se señala una mortalidad global del 29-37% y un 38% de enfermedad residual tolerable. A 5 años la mortalidad sería del 66%, algo más alta que la comunicada en adultos. Los primeros 6 meses tras el diagnóstico son los más críticos en cuanto a mortalidad. Lo ideal sería identificar precozmente a los pacientes con mal pronóstico, pero no se ha llegado a encontrar los factores inequívocamente válidos.

Son factores de mal pronóstico: a) *clínicos:* edad de presentación > 2 años, pues la supervivencia actuarial a los 12 meses es del 84% en menores de 2 años frente al 49% en mayores de 2 años; tiempo de evolución de la enfermedad > 2 años, ya que la evolución favorable hacia la recuperación de la función ventricular (si se produce) suele empezar 1 ó 2 meses después del inicio de la clínica y, aunque se han descrito casos de recuperación muy tardía, una evolución > de 2 años supone una menor posibilidad de mejoría; b) *electrocardiográficos:* desviación a la derecha

del QRS; c) *ecocardiográficos:* fracción de acortamiento al inicio < 15% y aspecto esférico y globuloso del ventrículo izquierdo; d) *hemodinámicos:* índice cardíaco < 3 l/min/m² o presión telediastólica > 25 Torr; e) *anatomopatológicos:* a veces sirven para localizar enfermedad inflamatoria activa o alteración inmunológica que puede indicar algún tratamiento específico.

Tratamiento

Es evidente que en algunos casos de MCD específicas tienen valor, como la retirada de tóxicos o aportes de elementos deficitarios.

Tratamiento etiológico.

1. *Terapia antiviral.* En las miocarditis agudas, si se identifica el agente causal, se debe instaurar el tratamiento específico. Si se demuestra ARN viral en las biopsias endomiocárdicas en la MCD idiopática, la administración de agentes antivirales puede representar una alternativa terapéutica.
2. *Inmunoterapia.* Comprende: a) inmunosupresión. La utilización de inmunosupresores (prednisona, azatioprina, ciclosporina) tiene como objetivo la disminución de la respuesta inflamatoria. No debe efectuarse de manera empírica y no debe estar basada su administración exclusivamente en diagnóstico histopatológico sino con estudios inmunohistológicos a partir de biopsias endomiocárdicas. b) Inmunomodulación. Su utilización está destinada a disminuir el proceso inflamatorio, que puede tener lugar en las primeras fases de la evolución, así como a la eliminación de los patógenos miocárdicos que eventualmente desarrollen autorreacción inflamatoria; se usan gammaglobulinas EV que han demostrado su eficacia en procesos de miocarditis si se administran antes de los 3 primeros meses de la aparición de la clínica; su acción es aumento de la síntesis de anticuerpos específicos frente a eventuales virus facilitando su eliminación del miocardio y disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias que, además, tienen efecto inotrópico negativo directo; su dosis es de 2 gramos por kilo en perfusión continua; la mitad de la dosis puede repetirse al cabo de una semana y la mejoría, si se produce, ocurre antes de las 3 semanas de la administración. Otros inmunomoduladores utilizados han sido interferón, hormonas tímicas o anticitocinas. c) Inmunoadsorción: extrayendo inmunoglobulinas del plasma de los pacientes con MCD.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve-moderada.

Digoxina oral. Aumenta las concentraciones de calcio y potasio intracelulares aumentando el inotropismo, mejorando la función sistólica; disminuye el tono simpático, aminorando la taquicardia y mejorando el llenado ventricular; debe ser utilizada con precaución por disminución de su aclaramiento y por la eventual inflamación o edema del miocardio y suele emplearse a dosis de mantenimiento o, incluso más bajas, evitando la digitalización rápida.

Diuréticos. La furosemida, en dosis habituales, suele mejorar el estado clínico de los pacientes; su administración, junto con espironolactona, se ha asociado con una mayor supervivencia en la MCD.

Vasodilatadores orales. Los IECA son los únicos agentes vasodilatadores que han demostrado una mejoría de los síntomas, de la clase funcional y un aumento de la supervivencia a largo plazo; debe individualizarse su dosis en cada paciente, según tolerancia.

Betabloqueantes. La insuficiencia cardíaca congestiva producida por la MCD pone en marcha mecanismos neurohormonales compensatorios como la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento de la actividad catecolaminérgica. El aumento de la actividad del sistema simpático produce un aumento de los niveles plasmáticos de norepinefrina que, a su vez, produce vasoconstricción, aumento de la fuerza contráctil y taquicardia. A largo plazo esto es perjudicial por aumento del consumo miocárdico de oxígeno, aumento mantenido de la poscarga e inducción de arritmias. Los beta-bloqueantes han demostrado una mejoría de la función sistólica, de la clase funcional y de la esperanza de vida; se usa el carvedilol a dosis progresivamente crecientes; se ha demostrado mejoría en la clase funcional, disminución de la frecuencia cardíaca, aumento de la fracción de acortamiento, descenso en el factor natriurético cerebral y disminución de diámetros telediastólicos; se emplea asociado con el resto de la medicación, existiendo discrepancias sobre si debe ser el primer tratamiento. Debe iniciarse a dosis bajas, subiendo paulatinamente para alcanzar entre 0,4 y 1 mg/kg/día.

Anticoagulación. La existencia de cavidades cardíacas dilatadas y la pobre contractilidad producen un estasis de sangre que favorece la aparición de trombos intracavitarios y el desarrollo de embolismos pulmonares y sistémicos (incidencia de hasta el 23%). Por su elevado riesgo se aconseja antiagregación plaquetaria en todos los niños desde el diagnóstico de MCD mediante AAS hasta una eventual recuperación de tamaño y función de las cavidades. Se indica anticoagulación en presencia de: trombos intracavitarios (antes debe intentarse fibrinólisis), fibrilación auricular, fracción de acortamiento < 20% y es dudosa la indicación cuando el paciente es incluido en lista de trasplante cardíaco.

Resincronización cardíaca. En casos de insuficiencia cardíaca avanzada puede utilizarse este procedimiento que, en el ámbito pediátrico, se encuentra en una fase incipiente. Su mecanismo de acción sería intentar un remodelado cardíaco inverso a la dilatación.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave. Se expone también en los capítulos 17.12 y 17.16, mostrando aquí un resumen práctico de los fármacos principales: *dopamina + dobutamina:* debe tenerse en cuenta que la dopamina a alta dosis puede producir vasoconstricción periférica y es proarrítmica. La dobutamina es menos arritmogénica aunque tiene efecto taquicardizante en niños. *Milrinona:* inhibe la fosfodiesterasa miocárdica; produce efecto inotrópico positivo y una reducción de la poscarga por vasodilatación y se utiliza cada vez más en asociación con los otros inotrópicos catecolaminérgicos. *Diuréticos EV:* el más utilizado la furosemida; su administración en perfusión continua produce una reducción más fisiológica y progresiva de la volemia. *Vasodilatadores EV:* producen disminución de las resistencias periféricas con disminución de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y mejoría del gasto cardíaco; los más utilizados son la hidralazina y, sobre todo, el nitroprusiato. Deben administrarse con una repleción suficiente del lecho vascular para evitar hipotensiones graves. *Antiarrítmicos:* si existen arritmias graves. Todos suelen tener efectos inotrópicos negativos pero, evidentemente, suelen ser de indicación clara. *Ventilación mecánica:* puede ser necesaria en los casos con edema pulmonar, mejora la ventilación y la oxigenación y desplaza el líquido fuera de los alvéolos mediante la presión espiratoria final positiva; la sedación con derivados mórficos ayuda a mejorar la congestión pulmonar. *Hipotermia inducida moderada:* a 32-34 °C, se disminuye el consumo de oxígeno celular, disminuye la frecuencia cardíaca mejorando la perfusión coronaria y disminuye la producción de radicales libres; el enfriamiento puede realizarse mediante manta térmica con circuito interno y servocontrol, control vesical de la temperatura, control continuo de la gasometría arterial mediante catéter intraarterial y hemofiltración veno-venosa continua, pudiéndose tolerar presiones arteriales medias del 50% del valor normal. *Asistencia mecánica circulatoria:* el balón de contrapulsación intraaórtico es un instrumento útil para manejar el fallo ventricular sistémico pediátrico refractario a las aminas; también se utiliza ECMO u otros sistemas mecánicos que sustituyen la función ventricular y, que además, dejan en reposo el miocardio dañado.

Indicaciones de trasplante cardíaco

Pacientes con MCD en fase inicial. a) Después de 5 a 15 días de soporte inotrópico EV, ventilación mecánica, hipotermia, asistencia ventricular, tratamiento etiopatogénico y criterios médicos de escasas posibilidades de recuperación del miocardio. b) Clase funcional inaceptable a pesar de tratamiento etiopatogénico y optimizado de la insuficiencia cardíaca.

Pacientes con MCD crónica. a) Agravamiento del síndrome de bajo gasto cardíaco hasta entonces controlado médicamente y necesidad de soporte inotrópico EV, ventilación mecánica, hipotermia o asistencia ventricular. b) Clase funcional inaceptable a pesar de tratamiento médico

óptimo. c) Evolución de 2 años con fracción de acortamiento < 15% y presiones telediastólicas del VI mayores de 20 mmHg y congestión pulmonar a pesar de tratamiento médico óptimo. d) Evolución de más de 2 años y falta de crecimiento con clase funcional no aceptable para el desarrollo de una actividad social/escolar adecuada a pesar de tratamiento médico óptimo. e) Incapacidad de caminar 300 metros en la ergometría de 6 minutos. f) Consumo de oxígeno inferior a 10 mL/kg/min. *Para más datos véase el capítulo 27.11.*

DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Es una miocardiopatía caracterizada por arritmias y atrofia muscular con ocupación del espacio por depósito graso en el VD o VI. Aunque no existen datos concluyentes, es conocido que representa el 24-30% de todos los pacientes con taquicardia ventricular derecha.

Etiopatogenia. Suele ser familiar y de origen genético, por lo que se recomienda el estudio de todos los familiares. El miocardio del VD está sustituido por fibrosis o aparición de grasa en las células miocárdicas de forma total, parcheada o focal.

Clínica. Lo más frecuente es el debut de síntomas antes de los 20 años. La muerte súbita puede ser el primer signo de la enfermedad. Pueden ocurrir episodios sincopales, palpitaciones o taquicardia ventricular desencadenadas frecuentemente con ejercicio. La exploración clínica es normal. La presentación con signos de fracaso ventricular derecho es rara.

Diagnóstico. La radiología de tórax suele ser normal. El ECG suele mostrar ritmo sinusal, hipertrofia auricular derecha, raramente disminución de voltajes ventriculares derechos y, como hallazgo más constante, inversión de la onda T desde V1 a V4. Las denominadas ondas épsilon o de postexcitación ventricular no suelen hallarse en niños. Las crisis de taquicardia ventricular son de frecuencia entre 170 a 300 l/min con morfología de bloqueo completo de rama izquierda. La ECO puede aportar datos cuando existen zonas de discinesia o acinesia ventricular derecha. Es más sensible la RM. El cateterismo cardíaco se utiliza para la obtención de biopsia endomiocárdica y la angiografía puede demostrar las zonas de discinesia. El estudio electrofisiológico contribuye a localizar el punto de inicio de la taquicardia y permite evaluar la eficacia del tratamiento médico. En *cuanto al diagnóstico diferencial*, resulta indistinguible de la enfermedad de Uhl y, por la incidencia de taquicardias supraventriculares y el aspecto del VD, con la enfermedad de Ebstein, aunque el ECO lo aclara.

Pronóstico. La muerte súbita ocurre en el 5% de los casos diagnosticados y publicados. Sin embargo, en los casos de muerte súbita en la población general se ha encontrado displasia arritmogénica hasta en un 20%.

Tratamiento. Incluye la administración de antiarrítmicos propranolol, sotalol, procainamida, disopiramida o amiodarona, siendo necesarias, a veces, asociaciones. Se ha usado la ablación con catéter, el aislamiento de la pared libre ventricular derecha y la implantación de desfibrilador. Tras el fracaso de estas terapéuticas estará indicado el trasplante cardíaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Azeka E, Franchini JA, Valler C. Delisting of infants and children from the Heart transplantation waiting list alter carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2034-8.
- Bowles NE. The molecular biology of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Supplements* 2002; 5 (Suppl I): 12-7.
- Caforio AL, Mahon NJ, Tona F et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 411-7.
- Felix SB, Staudt A, Baumann G. Immunoadsorption as a new therapeutic principle for treatment of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl I): 163-8.
- Frustaci A, Pieroni M, Chimenti C et al. Immunosuppressive therapy in inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl I): 169-72.
- Gajarski RJ, Mosca RS, Ohye RG et al. Use of extracorporeal life support as a bridge to pediatric cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 28-34.
- Gavazzi A, Repetto A, Saelsi L et al. Evidence-based diagnosis of familial non-X-linked dilated cardiomyopathy. Prevalence, inheritance and characteristics. *Eur Heart J* 2001; 22: 73-81.
- Jiménez R, Bartrons J. Miocardiopatías. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (autores del capítulo en la edición anterior con citas bibliográficas de años previos).
- Liu L, Li W, Sun NL et al. Relationship between HLA-DQA1 polymorphism and genetic susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chin Med J* 2004; 117: 1449-52.
- Maroto C (coordinador), Enríquez de Salamanca F, Herráiz J et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas más frecuentes. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 67-82.
- Pignatelli RH, Pieroni M, Chimenti C et al. Clinical characterization of left ventricular non compaction in children. A relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 2672-8.
- Tsirka AE, Trinkaus K, Su-Chiang C. Improves outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 391-7.

17.9b Otras enfermedades del miocardio

R. Jiménez, J. Bartrons

El miocardio puede afectarse por múltiples procesos, no sólo infecciosos, sino metabólicos, infiltrativos, isquémicos, además de otras series de enfermedades miocárdicas crónicas (véase cap. anterior). Las más frecuentes están motivadas por dilatación ventricular secundaria a disminución de la contractilidad de la musculatura cardíaca, con menor frecuencia por una hipertrofia de las paredes ventriculares, causando una disminución de aflujo sistólico y, en tercer lugar, la llamada cardiomiopatía restrictiva, que cursa con corazón pequeño y una función sistólica normal pero diastólica alterada. Se considera a las primeras de origen viral fundamentalmente, es decir, la conocida como miocarditis; en las segundas destacarán las causas genéticas por mutación de los genes que codifican las proteínas sarcoméricas; las últimas se asocian habitualmente a infiltración del miocardio. Aparte de la *cardiomegalia* y de la frecuente presentación familiar, destacan la falta de cianosis y soplos (o de poco relieve clínico), presencia habitual de arritmia cardíaca, hipotensión arterial y disnea, con alto riesgo de muerte súbita y de trombosis intracardíaca. Las afecciones del miocardio presentan un cuadro clínico bastante común, ya que los datos explorativos son la expresión del sufrimiento miocárdico. Lógicamente, cada tipo de cardiomiopatía tendrá, además, sus síntomas específicos. En el ECG, aparte de un bajo voltaje, son característicos los cambios en el segmento ST y onda T. La ecocardiografía mostrará las peculiaridades de cada miocardiopatía. Todo ello es lo que se denomina como síndrome miocardítico.

En otras épocas se ponía más énfasis en una clasificación etiológica, pero los datos de los métodos diagnósticos más modernos (ecocardiografía, angiocardiografía, cateterismo cardíaco e incluso biopsia muscu-

Cuadro 17.9b.1. Clasificación fisiopatológica de las miocardiopatías en el niño

Formas	*Tipos*
Hipertróficas	Obstructivas No obstructivas
Obliterantes o constrictivas	Fibroelastosis endocárdica
Congestivas, hipocinéticas o dilatadas	Primarias Secundarias (miocarditis, miocardosis)

lar cardíaca) aconsejan más una *sistemática fisiopatológica* (Goodwin y otros) adoptada por la OMS (Cuadro 17.9b.1).

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

Es la menos frecuente en niños. Se han descrito varias formas, pero el cuadro más conocido es el de la *fibroelastosis endocárdica*. Se caracteriza por una importante cardiomegalia, debida a la presencia de un tejido fibroelástico de aspecto lechoso que engrosa e infiltra el endocardio y subendocardio, ante todo del ventrículo izquierdo, disminuyendo progresivamente su cavidad y su *compliancia* (distensibilidad) diastólica. Las válvulas mitral y aórtica se afectan de forma secundaria. La histología demuestra la hiperplasia del tejido elástico, sin fenómenos inflamatorios. Esta afección es relativamente frecuente (4% de las cardiopatías congénitas) y hay una incidencia global de un caso por cada 5.000 nacimientos. Existe una *fibroelastosis endocárdica secundaria* o asociada a cardiopatías congénitas (síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo, coartación y estenosis de la aorta, atresia y estenosis de la pulmonar). *Su localización no es tan específica en ventrículo izquierdo* sino, en general, más difusa y progresiva. También hay una forma secundaria asociada a trastornos metabólicos y neuromusculares.

Fibroelastosis primaria del lactante o infantil genuina

Es difusa y podría justificarse por: trastornos transitorios de hiperpresión intracavitaria, por miocarditis fetal por virus *Coxsackie*, virus de la parotiditis y otros, o bien por un defecto enzimático, determinado genéticamente, con herencia AD y penetrancia incompleta o recesiva. El *cuadro clínico* suele aparecer entre los 4 y 10 meses, si bien se han descrito RN con fallo cardíaco intraútero, que nacen en situación hidrópica y de anasarca. En unos casos los signos de insuficiencia cardíaca, con predominio inicial de disnea, siguen un curso muy rápido e incluso con muerte súbita (formas agudas), pero frecuentemente el cuadro dura más y responde, al menos transitoriamente, al tratamiento (formas crónicas). La cianosis falta, los tonos cardíacos pueden ser normales o bien aparecen apagados por insuficiencia cardíaca y, más raramente, se ausculta soplo correspondiente a insuficiencia mitral. La cardiomegalia radiológica es importante, por crecimiento de cavidades izquierdas, y hay congestión venosa pulmonar. El ECG muestra hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones de repolarización con T invertidas en precordiales izquierdas y a veces bloqueos aurículo-ventriculares o arritmias. El hallazgo en V_6 de una Q profunda, R alta y T invertida es típico, aunque también pueden presentarse en mucopolisacaridosis, glucogenosis tipo Pompe, origen aberrante de la arteria coronaria izquierda y necrosis o calcinosis de la túnica media de las coronarias, entidades con las que, además de la miocarditis, debe efectuarse el diagnóstico diferencial. El *ecocardiograma* muestra una cavidad ventricular izquierda dilatada. El septo adelgazado muestra una convexidad hacia el ventrículo derecho y engrosamiento endocárdico y septal. A veces se han descrito ecos endocárdicos brillantes. Los hallazgos hemodinámicos confirman el diagnóstico: ausencia de saltos oximétricos, elevada diferencia arteriovenosa de oxígeno, hipotensión sistólica e hipertensión diastólica final en ventrículo izquierdo. La punción endomiocárdica permite el diagnóstico de seguridad.

Tratamiento. La digitalización continuada y el uso de diuréticos para la insuficiencia cardíaca consigue que un porcentaje variable de casos (hasta el 75%) respondan favorablemente y, al cabo de varios años, el paciente quede totalmente libre de síntomas. En fases finales o cuando la respuesta a la digital es mala, pueden utilizarse inotrópicos (dopamina, dobutamina, milrinona), diuréticos y vasodilatadores (captopril) que, por un lado, descienden las resistencias periféricas y, por otro, disminuyen la presión de llenado del ventrículo izquierdo, con lo cual mejora el efecto bomba del corazón. El empleo de inotrópicos sólo está indicado en fase terminal con la intención de mejorar el gasto cardíaco. Este pronóstico se ensombrece si la enfermedad aparece precozmente o presenta complicaciones, como tromboembolia, infarto, calcificación a nivel de las coronarias y anomalías valvulares, estando indicada la *prótesis valvular* o el *trasplante cardíaco*. Hay cuadros de aparición tardía, sobre todo en la edad de la adolescencia. En ellos el pronóstico es favorable, manteniéndose con digital, mientras que el ECO demuestra mala función ventricular. Suele quedar una cardiomegalia residual sin clínica aparente.

Fibroelastosis endocárdicas menos frecuentes

Incluyen la endocarditis parietal fibroplástica (Löffler), la colagenosis cardiovascular (Becker) y la fibrosis endomiocárdica (Davies) o enfermedad endomiocárdica, que es rara en los países occidentales y frecuente en África, cursando a veces con eosinofilia, lo que le aproxima al síndrome antes citado, descrito por Löffler. Clínicamente se presentan con fenómenos tromboembólicos, edemas y ascitis más intensa, que son habitualmente signos raros como expresión de insuficiencia cardíaca en el niño. Se ha descrito asociada a mucopolisacaridosis (Hurler) por acúmulo de mucopolisacáridos.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Es la segunda causa de miocardiopatía en niños. También conocida como *hipertrofia septal asimétrica*, *estenosis subaórtica hipertrófica idiopática* o *miocardiopatía hipertrófica obstructiva*, se observa en niños, con carácter familiar de herencia AD, o bien aislada, siguiendo un curso habitualmente prolongado. El origen parece congénito relacionado con la presencia de mutaciones en el gen de siete proteínas sarcoméricas (betamiosina de cadena pesada, troponina I, troponina T, tropomiosina, proteína C ligada a la miosina y las cadenas ligeras de la miosina esencial y reguladora), cada una localizada en su propio cromosoma. En su patogenia intervienen la hipertrofia del *septum* interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo (a veces también se afecta el derecho), lo que origina una obstrucción de la eyección sistólica ventricular. El estudio microscópico muestra fibras musculares desorganizadas con fibrosis, degeneración mitocondrial y exceso de lisosomas, lo que originaría secundariamente hipertrofia de las fibras y alteraciones en la contracción. Se han descrito igualmente *miocardiopatías hipertróficas no obstructivas*, que presentan una evolución lenta y pueden provocar muerte súbita.

Cuadro clínico. En formas graves, de aparición precoz en RN o lactantes, se caracteriza por brotes repetidos de insuficiencia cardíaca, con posibilidad de "muerte súbita", disnea, palpitaciones y dolor torácico o síncopes; los soplos son raros, en función de la obstrucción a nivel de la vía de salida, puede existir soplo de eyección sistólica en ápex, con chasquido mesosistólico; la cardiomegalia presenta participación dominante de las cavidades izquierdas; el ECG muestra hipertrofia ventricular izquierda o combinada, trastornos de conducción que pueden llegar a fibrilación auricular y cambios de la onda T. No obstante, existen formas de menor gravedad, incluso asintomáticas, en las cuales la hipertrofia septal se diagnostica al explorar la existencia de un soplo que es de tipo sistólico; en general, su aparición es en los niños mayores y suelen evolucionar sin progresión de la enfermedad. Aparte de separar los casos familiares, deben descartarse especialmente *afecciones causales* frecuentes o mejor conocidas como fibroelastosis endocárdica, miocarditis crónicas de etiología conocida, glucogenosis, miopatías, colagenosis, sarcoidosis y la fibrosis miocárdica de la mucoviscidosis. Se asocia al tratamiento corticoideo en los prematuros, evolucionando de forma transitoria y remite al suspender su administración.

Diagnóstico. Se realiza con la ECO mono y bidimensional (Fig. 17.9b.1), que demuestra diferentes grados de hipertrofia septal y de la pared posterior (grosor del septo: grosor pared posterior, relación > 1,5), así como la función miocárdica. Doppler (color, pulsado y continuo) permitirá detectar gradientes a nivel de los tractos de salida. Es frecuente

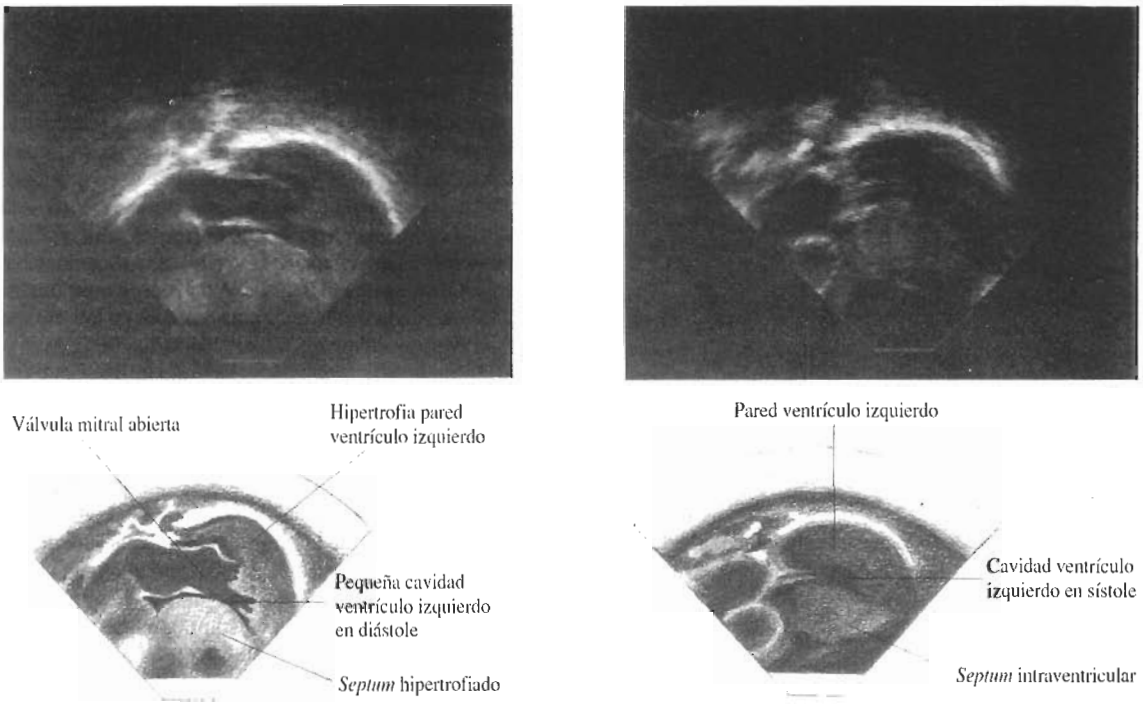


Figura 17.9b.1. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva. A) Ecocardiografía bidimensional en proyección paraesternal izquierda, siguiendo el eje longitudinal cardíaco. Diástole. B) La misma proyección en la sístole. Destaca la gran hipertrofia de la pared ventricular.

la insuficiencia mitral. Es importante detectar la presencia de estenosis subaórtica para la orientación terapéutica. La hemodinamia demuestra presiones de llenado altas, mide el gasto cardíaco y permite valorar la presencia de gradientes. El gasto cardíaco en la miocardiopatía hipertrófica puede estar conservado hasta fases muy avanzadas.

Tratamiento. Debido a la posibilidad de muerte súbita se desaconsejará todo tipo de esfuerzo. En los casos rebeldes al propranolol cabe considerar el tratamiento quirúrgico (miomectomía, en caso de obstrucción intensa de la salida del ventrículo izquierdo). Actualmente se han ensayado tratamientos con amiodarona y la implantación de marcapasos. En un estadio final hay la opción al trasplante cardíaco.

Miocardiopatías hipertróficas asociadas

Se han descrito en otras enfermedades, como los hijos de madre diabética mal controlada durante la gestación (cuadro similar, pero autolimitado y con buen pronóstico), en síndromes (Noonan, Leopard, ataxia de Friedreich, Beckwick-Wiedemann, miopatía mitocondrial), enfermedades metabólicas (déficit de carnitina, enfermedad de Pompe, síndrome de Hurler; síndrome de Hunter, enfermedad de Forbes, déficit de selenio, fucosidosis), transfusión feto-fetal en el feto receptor (junto a otras anomalías cardíacas), en pacientes afectos de hipertensión arterial y algunas cardiopatías congénitas, como coartación de aorta y estenosis pulmonar.

MIOCARDIOPATÍA CONGESTIVA (HIPOCINÉTICA O DILATADA)

La miocardiopatía dilatada es la *forma más frecuente* en la edad pediátrica. Puede presentarse en cualquier edad pediátrica. Se ha observado un patrón familiar con *diferentes tipos de herencia* (AD, AR, ligada a X, mitocondrial), hasta en el 20-25% de los casos. En la herencia AD el gen se localiza en el cromosoma 1p1-1q1 y en el 3p25, en la ligada al X en el Xp21 donde se encuentra el gen de la distrofina. *Se expone en el capítulo anterior, 17.9a.*

MIOCARDIOPATÍAS SECUNDARIAS

Incluyen los conceptos clásicos de miocarditis y miocardosis.

Miocarditis

Es la entidad de mejor conocimiento clínico, aunque en algunos estudios quede englobada y difuminada en el grupo antes revisado y en la MCD. Se define como inflamación generalizada del músculo cardíaco con los distintos elementos histológicos que lo constituyen. Puede ser debida a muy diversos *agentes etiológicos*, predominando los virales (enterovirus, echovirus y adenovirus), aunque pocas veces sean confirmados de forma satisfactoria. La *anatomía patológica* muestra una lesión inicial en el intersticio fuera de las fibras miocárdicas, caracterizándose por edema e infiltración de células redondeadas (linfocitos, monocitos) y, más raramente, polinucleares. Aparición secundaria de degeneración hialina, grasa y vacuolar a nivel de las fibras miocárdicas. En los casos de evolución aguda, predominan las lesiones intersticiales y las secundarias de las fibras miocárdicas; en los de evolución subaguda, destacan las lesiones de fibrosis, que es mucho más intensa en los casos de evolución crónica. En muchos casos se presenta como miopericarditis. La *miocardiopatía infantil con cambios histiocitoides* afecta a niños pequeños con predominio en el sexo femenino, cursando con arritmias recurrentes y evolución eventualmente fatal. En la histología cardíaca *post mortem* se encuentran focos de células musculares cardíacas muy alteradas. Se discute también una posible etiología viral.

Síndrome miocardítico. Es más frecuente en el lactante pequeño, incluso RN, aunque puede encontrarse en todos los períodos de la infancia. La edad de máxima frecuencia comprende los tres primeros años de vida. El comienzo es insidioso, a menudo precedido por signos de rinofaringitis, con anorexia intensa y disminución de apetencia por el pecho y biberón; el niño se cansa al succionar, toma poco alimento y en consecuencia pierde peso. Con frecuencia presenta disnea, cianosis peribucal, tos seca y vómitos, que afectan aún más al estado general. Conforme avanza la enfermedad se constituye un cuadro clínico miocárdico grave, con cianosis más importante, palidez acentuada, frialdad, disnea casi continua, tos persistente y vómitos. También el dolor abdominal es frecuente. No existe fiebre o es poco importante. En la exploración se comprueba aumento del área cardíaca, taquicardia, sonidos cardíacos muy débiles, ritmo de galope y un soplo sistólico suave, cuya intensidad puede llegar a 3/6 como máximo. Si hay descompensación cardíaca se encontrarán signos de edema pulmonar, estertores subcrepitantes de finas y medianas burbujas en ambos campos pulmonares, hepatomegalia, meteorismo y esplenomegalia, comportándose así como una

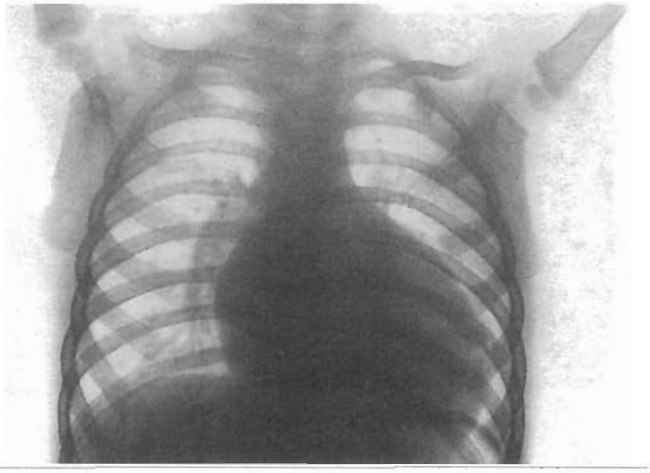


Figura 17.9b.2. Miocarditis aguda.

miocardiopatía congestiva. A veces destaca un estado de malnutrición e incluso de deshidratación aguda. En los niños pasados los tres años la instauración de la insuficiencia cardíaca congestiva es más lenta. Con frecuencia los primeros signos son como trastornos del ritmo cardíaco que aparecen de forma súbita.

Diagnóstico. El diagnóstico por la imagen encuentra, casi siempre, una dilatación global de la silueta cardíaca, aunque en las formas de evolución lenta suelen predominar las cavidades izquierdas. A veces existe un arco pulmonar pronunciado o un adelgazamiento del pedículo vascular motivado por enfisema concomitante. En la fase de descompensación, la estasis pulmonar es evidente, pudiendo aparecer un derrame pleural (Fig. 17.9b.2). El ECG muestra grandes y constantes alteraciones: onda T aplanada, nula o invertida, espacio ST deprimido, trastornos importantes del complejo ventricular, prolongación del espacio PR y alteraciones de la conducción; bajo voltaje y taquicardia. El ECO mostrará una pobre función ventricular y, con frecuencia, derrame pericárdico e insuficiencia mitral, en ausencia de cualquier otra anomalía cardíaca o coronaria. Las enzimas séricas, como en otras enfermedades miocárdicas, señalan en fases iniciales aumento de creatinfosfoquinasa (fracción MB) y, posteriormente, de la transaminasa glutámico-oxalacética y la lactodeshidrogenasa, en especial la isoenzima 1, de origen cardíaco. En el hemograma puede aparecer leucocitosis, con VSG poco elevada.

Los principales procesos a tener en cuenta en el *diagnóstico diferencial* son mencionados a propósito de la etiología de la insuficiencia cardíaca en el capítulo 17.12. Cabe resaltar aquí las neumopatías agudas, cardiopatías congénitas descompensadas y el resto de entidades que se incluyen en el concepto de "enfermedad miocárdica": glucogenosis cardíaca tipo II, origen anómalo de la arteria coronaria izquierda, necrosis medial de las arterias coronarias asociada a menudo a malformaciones congénitas y lesión de los vasos pulmonares, fibroelastosis endocárdica y miocardiopatía hipertrófica primaria. La *evolución* puede ser aguda (días u horas), o bien subaguda (1-2 meses) e incluso crónica (como máximo 6 meses). Lo habitual es que siga un curso rápido y, con frecuencia mortal.

Tratamiento. El esquema terapéutico adecuado está basado en la digitalización, diuréticos y antibióticos. Así se consigue la curación de algunos casos, en los que rara vez aparecen recidivas. En caso de presentar choque cardiogénico es de utilidad la ECMO.

Miocarditis virales. Tienen el mayor interés clínico. Dentro de ellas hay algunas producidas por los virus de las enfermedades exantemáticas (sarampión, varicela, rubéola), francamente raras, pero alguna vez responsables de su curso grave e incluso mortal. En la *parotiditis epidémica* son más frecuentes los signos mínimos (alteración de los ruidos cardíacos o arritmias), aparte su discutible intervención en la etiopatogenia de la fibroelastosis endocárdica. Al virus influenza A de la *gripe* se atribuye con mayor frecuencia la producción de miocarditis, también responsable de la muerte de algunos niños en epidemias graves. En la hepatitis epidémica y mononucleosis infecciosa es posible, asimismo, la afectación miocárdica, siempre excepcional. Pero los virus que lesionan con más frecuencia el miocardio son los enterovirus (*Coxsackie* A, *Coxsackie* B), *Echovirus* y adenovirus. El virus *Coxsackie* del tipo B es el responsable más frecuente de miocarditis del RN y lactante. El cuadro anatómico se caracteriza por una necrosis difusa de las fibras musculares del corazón, con infiltración secundaria intensa de linfocitos y monocitos. La clínica tiene a menudo un comienzo brusco y, como datos de más interés, destacan la existencia de una hepatomegalia ictérica (por la acción del virus sobre los hepatocitos) y a veces la asociación con meningoencefalitis. Otros agentes virales, como los de la poliomielitis, son raros en la actualidad dada la alta cobertura vacunal de la población. La miocarditis por el virus de la *encefalomiocarditis* (virus EMC) es una afección de difícil diagnóstico. Suele cursar con síntomas catarrales iniciales y, sobre todo nerviosos: hipertermia, agitación, paresias, convulsiones y signos meníngeos. El LCR presenta las características propias de las meningitis por virus, a lo que se debe añadir una sintomatología típica de miocarditis.

Tras la sospecha clínica el diagnóstico es confirmado por el estudio histológico a través de la biopsia endomiocárdica. En cuanto al mecanismo de acción parece ser de carácter autoinmune, ya que se han detectado autoanticuerpos contra estructuras de la miosina tras la infección por virus *Coxsackie* B y en pacientes con miocarditis aguda o crónica, sugiriendo todo ello mecanismos de autorregulación tras una infección viral no detectada. La utilización de la PCR puede identificar el ADN o ARN específico viral.

Miocarditis bacterianas. La miocarditis tóxica diftérica puede ser precoz o tardía. La primera es más grave y acompaña a menudo a la difteria faríngea maligna, siendo responsable de su curso mortal. Se caracteriza por la presencia de bloqueos o extrasístoles. La miocarditis de la escarlatina es más rara; en parte se le considera como una verdadera miocarditis bacteriana tóxica y en parte (cuando aparece tardíamente) como de mecanismo toxoalérgico. La miocarditis tífica es rara en el niño y parecida a la diftérica, pero más benigna. La miocarditis tuberculosa específica puede ser un hallazgo necrópsico con lesiones de tipo intersticial difuso, nodular o miliar, y a veces inespecíficas con granulomas de Aschoff. En las sepsis neumocócica, meningocócica o de otro tipo puede coincidir la miocarditis con endocarditis o pericarditis. En el caso de la tos ferina, neumonías y otras afecciones pulmonares, se suele sumar la existencia de un verdadero *cor pulmonale*. Mejor conocida, aunque también rara, es la miocarditis en la sífilis congénita, con zonas gomosas circunscritas, habitualmente un hallazgo de necropsia.

Miocarditis por protozoos. Las del paludismo y el kala-azar se consideran excepcionales; en cambio, se concede interés actual a la miocarditis primitiva de la toxoplasmosis, si bien el cuadro clínico suele estar enmascarado por las conocidas alteraciones neurológicas y viscerales. En la enfermedad de Chagas, difundida en América del Sur y Central, producida por el *Trypanosoma cruzi*, es bien conocida la forma cardíaca (véase cap. 10.14).

Miocarditis por parásitos intestinales. Aparte otras posibilidades de menor interés pediátrico, conviene señalar la afectación miocárdica en el curso de la triquinosis y de la toxocariasis, como manifestación del cuadro visceral de *larva migrans*.

Miocarditis por hongos. Tiene poco interés práctico. Sin embargo, las diferentes micosis generalizadas, como candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis, pueden cursar con miocarditis de tipo intersticial difuso o en focos granulomatosos característicos.

Miocarditis toxoalérgicas o inmunológicas. Agrupan las debidas a un mecanismo inmunológico como las propiamente tóxicas. El ejemplo más característico del primer tipo, con una denominación que, siendo olvidada, es la miocarditis reumática, en la que el estreptococo no anida en el miocardio, sino que actúa a distancia a través de un mecanismo inmunoalérgico. La miocarditis de la escarlatina, si bien ha sido citada

como bacteriana, cuando aparece en forma tardía es producida por este mecanismo toxoalérgico, es decir, inmunológico. Se admite que las vacunaciones preventivas habituales, dosis incorrectas de antígenos desensibilizantes (polvo de casa) y algunos fármacos pueden producir miocarditis mediante este mecanismo. Igualmente, se han descrito en la intolerancia a las sulfamidas, penicilina y sueros. También puede ser incluida la miocarditis descrita como rara complicación del eccema genuino del lactante. En términos generales, cuando un niño tiene un proceso bacteriano y al cabo de cierto tiempo presenta una miocarditis, se debe sospechar el mecanismo inmunológico. Histológicamente está caracterizada por infiltrados linfomonocitarios y eosinófilos.

El mayor interés de las *miocarditis tóxicas* está centrado hoy en las debidas a fármacos antineoplásicos. En el caso de la ciclofosfamida administrada a dosis altas parece que el daño miocárdico es precedido por lesión capilar y trombosis. La frecuente *miocardiopatía por daunomicina y adriamicina* deriva de su acción inhibidora de la síntesis de ácidos nucleicos, dando lugar a una miocardiopatía dilatada grave. Clínicamente aparece primero una cardiomegalia progresiva, a la que sigue una crisis de insuficiencia cardíaca aguda, a menudo fatal, en pacientes generalmente asintomáticos de su leucemia o tumor y sin sepsis ni otras anomalías. Es típico que el trastorno aparezca de forma diferida, cuando han pasado semanas o meses de la terminación del tratamiento antineoplásico, sobre todo en niños que han recibido dosis superiores a 500-600 mg/m^2. Si no se evitan tales dosis, la incidencia de miocardiopatía tóxica se estima en el 30% de los tratados. Tiene mal pronóstico, sobre todo cuando se asocia su administración con la radioterapia. Otros quimioterápicos, por ahora no utilizados en edad pediátrica, como la gemcitabina pueden producir pericarditis.

Miocardosis o miocardiopatías específicas

Se trata de enfermedades miocárdicas o miocardiopatías secundarias debidas, no a la inflamación del miocardio, sino a un trastorno degenerativo, consecutivo a una *alteración metabólica* global del organismo. Se comportan como miocardiopatías hipertróficas no obstructivas o como miocardiopatías congestivas con síntomas de insuficiencia congestiva crónica y, en ocasiones, dolor torácico y palpitaciones. La exploración revela cardiomegalia, soplos sistólicos inespecíficos y ritmo de galope. El diagnóstico es fácil con los datos clínicos y la ECO mono y bidimensional (Fig. 17.9b.3). Las posibilidades etiológicas son múltiples.

Miocardiopatías secundarias a endocrinopatías. El *hipertiroidismo* raramente produce alteraciones en el niño mayor, a veces taquipnea, soplo y cardiomegalia ligera con aumento del débito cardíaco. Más grave es en el RN. El *hipotiroidismo* puede dar lugar a un corazón grande, hipotónico, con ruidos muy débiles y, en las formas más graves, soplos e incluso ritmo de galope. En el ECG el voltaje será bajo y a veces hay inversión de T y prolongación del espacio ST. El tratamiento con hormona tiroidea consigue la normalización; en caso contrario, puede conducir al *exitus* con un cuadro de insuficiencia cardíaca global con edemas. En las *endocrinopatías hipofisarias* se describe la existencia de enfermedad miocárdica, siendo más importante en la acromegalia, aunque nunca llega a la fase final de descompensación propia del adulto. Tienen cierto interés las *miocardiopatías de las afecciones suprarrenales* (Cushing, Addison), caracterizadas por el cuadro clínico y ECG correspondiente a las alteraciones del potasio. En la *diabetes mellitus* se puede llegar, muy excepcionalmente en la edad pediátrica, a la fase degenerativa con alteraciones vasculares y miocárdicas (corazón de la diabetes).

Miocardiopatías de las hemopatías. Acompañan a las anemias graves, leucemias y policitemia. En toda *anemia grave* se produce un trastorno anoxémico del músculo cardíaco, al que se suma el esfuerzo mecánico de aumentar el volumen minuto y la hemosiderosis secundaria a las numerosas transfusiones necesarias en las anemias hemolíticas crónicas (talasemia) y aplásicas. Las alteraciones clínicas y electrocardiográficas afectan sobre todo a las cavidades izquierdas. En las *leucemias* existen alteraciones miocárdicas motivadas por la anemia, por infiltraciones leucémicas, a veces por trastornos humorales (disproteinemia) y por la acción de fármacos, según se indicó a propósito de las miocardiopatías tóxicas. En la *policitemia* vera y otras poliglobulias puede exis-

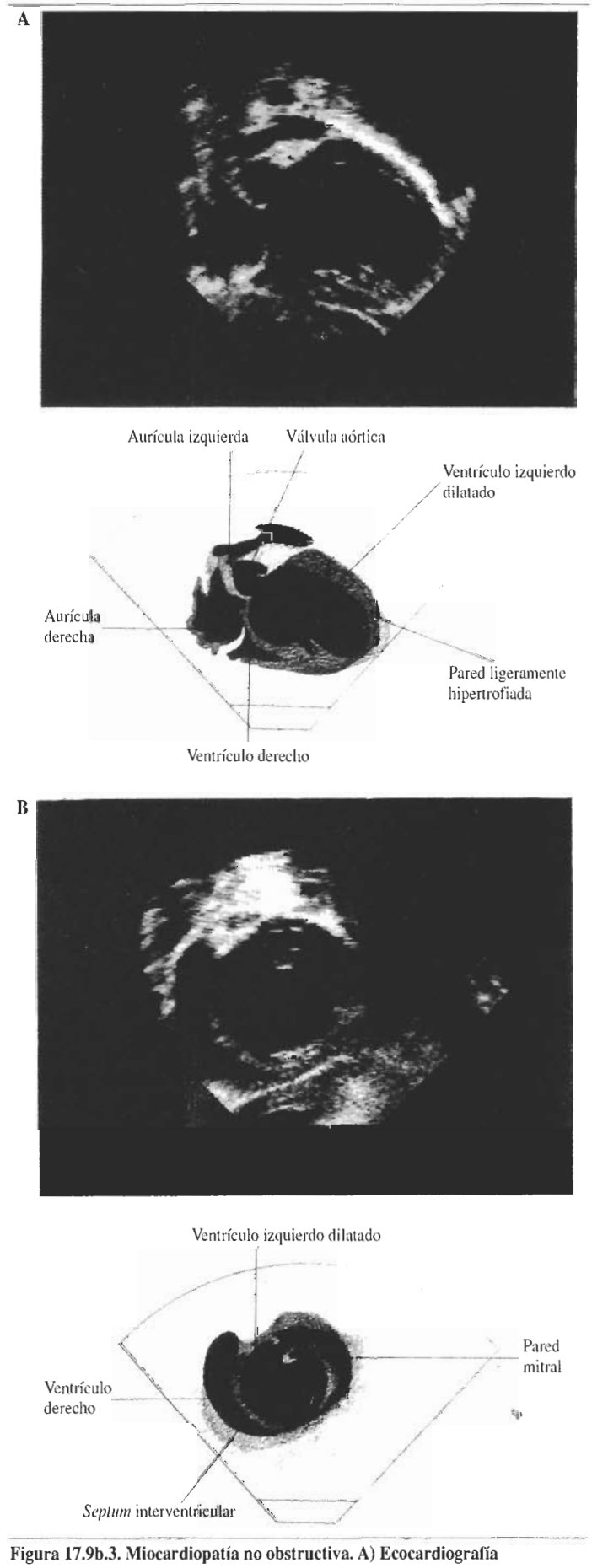


Figura 17.9b.3. Miocardiopatía no obstructiva. A) Ecocardiografía bidimensional en proyección subcostal anteroposterior. B) El mismo caso en proyección subcostal lateral. Se aprecia la dilatación ventricular izquierda con ligera hipertrofia de su pared.

tir miocardiopatía motivada por el mayor volumen sanguíneo movilizado por el corazón, por el aumento de la viscosidad hemática y, a veces, por hipertensión. Ha sido descrita la lesión miocárdica primaria de la enfermedad de Hodgkin.

Glomerulonefritis aguda. Cursa con miocardiopatía en el 5-25% de los casos, debido en parte a la *hipertensión* arterial. Sin embargo, alteraciones del ECG (depresión de ST, inversión de T, a veces prolongación de QT) aparecen hasta en el 75% de los pacientes en edad pediátrica.

Miocardiopatía en enfermedades heredodegenerativas. La afectación miocárdica en la distrofia muscular progresiva y ataxia de Friedreich corresponde ecocardiográficamente a una miocardiopatía de tipo obstructivo. Aproximadamente un tercio de los casos de ataxia de Friedreich presentan anomalías del espacio ST y onda T, cardiomegalia, arritmias diversas, isquemia miocárdica y derrame pericárdico. La miocardiopatía de la distrofia muscular progresiva se refleja en las frecuentes anomalías del ECG (taquicardia, arritmia, modificaciones de las ondas T y Q) y se justifica por la asociación de hipoventilación pulmonar y trastornos distróficos en el músculo cardíaco. En este grupo deben citarse también la esclerosis tuberosa, la lentiginosis, algunas cromosomopatías, enfermedad de Noonan (hipertrófica), la progeria y, sobre todon las miopatías mitocondriales.

Miocardiopatía en metabolopatías

Metabolismo hidroelectrolítico, ácido-básico y mineral. Como alteraciones de *predominio hídrico*, interesa recordar la afectación miocárdica en la deshidratación del lactante y en el síndrome de hiperhidratación (intoxicación acuosa). La miocardosis por trastorno del *metabolismo del sodio* se refiere, fundamentalmente, a la producida en los síndromes de retención de sodio y, consecutivamente, de agua en el curso de procesos con hiperfunción cortical suprarrenal, como consecuencia de tratamientos con DOCA, cortisona o ACTH. Entre las *alteraciones del cloro* se pueden recordar el coma hipoclorémico de los lactantes con estenosis hipertrófica de píloro y otros cuadros emetizantes con deshidratación grave, donde a veces destacan alteraciones del ECG (QT prolongado). Tiene más interés la miocardiopatía por alteración del *metabolismo del potasio* consecutiva a numerosas enfermedades, como la deshidratación del lactante, los procesos suprarrenales, nefropatías y, a veces consecuencia de tratamientos cortisónicos o diuréticos (véase cap. 12.22). En el caso de hipokaliemia se encuentra el llamado "patrón electrocardiográfico bajo", con afectación, sobre todo, de la onda T, que se deprime, se aplana e incluso se invierte, al mismo tiempo que surge la onda U. Por el contrario, en la hiperpotasemia las alteraciones son opuestas y aparece un "patrón electrocardiográfico alto", sobre todo una onda T elevada y picuda; cuando el trastorno se acentúa, aparecen anomalías de conducción, la onda P se aplana, el espacio QT se acorta y, finalmente, se instaura un cuadro de fibrilación ventricular. La *hipocalcemia* da un ECG parecido al de la hiperpotasemia: onda T alta, picuda, con prolongación del espacio QT. En la hipercalcemia idiopática se conocen algunas perturbaciones cardíacas en forma de cardiomegalia discreta y soplo diastólico en punta, a veces acompañado de frémito. En el ECG aparecen ondas P y T de elevado voltaje. El miocardio tiene un aspecto de tejido conectivo mixedematoso, y degeneración, que afecta también a las válvulas. Las *alteraciones del equilibrio ácido-básico* producen afectación miocárdica, aunque suelen quedar ocultas por otras manifestaciones del proceso, como ocurre en diabetes, vómitos acetonémicos y deshidratación. En el ECG de la acidosis aparece una onda T alta, mientras que en la alcalosis se aplana. Más recientemente se ha descrito un tipo de miocardiopatía dilatada secundaria al *déficit de selenio*, denominada *enfermedad de Keshan* (véase cap. 12.22).

Miocardiopatía por avitaminosis. Destaca el corazón del beriberi congénito y del lactante pequeño, que cura con la administración de vitamina B_1. En el raquitismo la afectación miocárdica acompaña a la miopatía raquítica o a las complicaciones pulmonares (afectación predominante del corazón derecho) y en el, hoy excepcional, escorbuto infantil puede ocurrir muerte súbita por hemorragia pericárdica o miocárdica.

Miocardiopatía por lipidopatía. Se ha comprobado infiltración grasa en algunas enfermedades por acúmulo, sobre todo del colesterol (véase cap. 12.13.a). El síndrome de Kugel-Stoloff es una miocarditis grasa primitiva, posiblemente muy grave, pues todos los casos han sido diagnosticados en la necropsia. Tal vez se deba a varias causas. Actualmente se señala la motivada por una *deficiencia de carnitina*, que perturba el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a las mitocondrias.

Miocardiopatía en patología de las proteínas. La hipoproteinemia cursa con posible dilatación del corazón por miocardosis, edemas y otros síntomas de insuficiencia cardíaca. En este grupo se incluyen también las alteraciones cardíacas en las enfermedades diarreicas crónicas, en especial celiaquía y mucoviscidosis, aunque el mecanismo patogénico es múltiple.

Miocardiopatía en la patología hidrocarbonada. Constituye el grupo más interesante, con cuadros clínicos muy específicos, aunque no frecuentes. La *enfermedad de Pompe* (véase cap. 12.17) motiva manifestaciones clínicas dependientes de la afectación cardíaca y muscular en general mostrando, en ausencia de tratamiento, una gran cardiomegalia, ruidos cardíacos débiles, posibles soplos sistólicos de obstrucción, crisis de disnea y cianosis y demás signos de la enfermedad. El ECG muestra complejos de gran voltaje, PR corto y cambios de la onda T, con predominio izquierdo de preferencia, similar al de la fibroelastosis endocárdica. En el ECO se constata engrosamiento de la pared ventricular izquierda y del *septum*, lo que lleva a una disminución de la dimensión ventricular en diástole. Para más datos, véase el capítulo 12.17. La *enfermedad glucogénica circunscrita* es más rara. Se puede observar en lactantes con el cuadro clínico de la enfermedad de Pompe, pero la afectación miocárdica, en vez de ser global, es en forma de nódulos. Corresponde a los casos descritos clásicamente como "rabdomiomatosis" del corazón. También existe miocardiopatía, aunque leve, generalmente en *otras glucogenosis*. En ocasiones los hijos de madre diabética mueren por una miocardosis de tipo glucogénico, originada por su alteración metabólica. No se confundirá esta afectación con la posible miocardiopatía hipertrófica, ya citada. La miocardosis secundaria a la enfermedad hemolítica del RN por incompatibilidad Rh o de otros factores tiene también un fondo glucogénico, aparte de otros factores patogénicos conocidos. En las *mucopolisacaridosis* puede presentarse el acúmulo de sustancia mucoproteica en el miocardio (véase cap. 12.19). Junto a las alteraciones morfológicas, óseas o hepatoesplenomegálicas, existe a menudo una cardiomegalia con signos de miocardosis con diferentes grados de insuficiencia mitral o aórtica.

Terapéutica de las miocarditis y miocardiopatías específicas

Si bien sus posibilidades etiopatogénicas son muy numerosas, las manifestaciones clínicas son menos variadas e igual sucede con las normas terapéuticas, que se basarán, ante todo, en eliminar la causa y aplicar las medidas sintomáticas comunes. El *tratamiento etiológico* comprenderá la terapéutica de los procesos bacterianos y algunos intentos de quimioterapia antiviral. El tratamiento general se refiere, en especial, a la insuficiencia cardíaca y coinciden en líneas generales con lo expuesto en el capítulo 17.12: *tónicos cardíacos*, *reposo*, *oxigenoterapia*, *dieta* a menudo sin sodio, con vigilancia del ionograma, diuréticos y vasodilatadores indicados en la insuficiencia cardíaca grave, *sedantes* y *otras medidas*, entre los que cabe recordar la administración de antibioterapia profiláctica, en especial en las formas graves y los corticoides en casos seleccionados de miocarditis. Cuando se demuestre una anemia importante, se corregirá con transfusión de concentrado de hematíes a un ritmo lento para evitar hipervolemias y hemorragias pulmonares. En casos de edema agudo pulmonar grave es útil instaurar presión positiva continua, además del tratamiento inotrópico y diurético. *Para otros datos véase el capítulo 17.9a.*

Isquemia miocárdica

De presentación infrecuente en Pediatría, va adquiriendo actualmente mayor importancia, sobre todo en la adolescencia, debido al abuso de cocaína, aparte la conocida posibilidad de alteración por enfermedad de Kawasaki, embolismo en las sepsis, LED, hipercolesterolemia familiar,

homocistinuria y anomalías congénitas. Debe sospecharse ante un cuadro clínico de arritmia, disnea y dolor precordial en niños de riesgo como los citados. También se describen en casos de accidentes por electrocución y disbalances iónicos secundarios a estudios con contraste radiológico salino (enemas). Desde un punto de vista patogénico, en la fase inicial hay disminución del flujo sanguíneo con la consiguiente disminución de aporte de oxígeno y conversión del metabolismo de la zona afecta en anaerobio y, por tanto, con disminución de la contractilidad, apareciendo las primeras alteraciones electrocardiográficas. Hay liberación por las células de diferentes sustancias, alguna de las cuales, como la adenosina, estimulan las terminaciones nerviosas y aparece el dolor. En el ECG, que en fase inicial de isquemia transitoria puede ser normal, lo característico es el descenso del espacio ST y las alteraciones de la onda T. La práctica de un ECO permite apreciar las zonas de menor contractilidad que corresponderán con las de isquemia. En casos graves se recurrirá al estudio isotópico y cateterismo cardíaco.

La actitud terapéutica depende de la causa y de la evolución controlada por ECG. Inicialmente se hará un aporte adecuado de oxígeno, corrección de la acidosis, hipoglucemia y se vigila la TA por la frecuente hipotensión acompañante. Si ya existe fallo cardíaco, se recurrirá a las medidas adecuadas, sustituyendo el digital, contraindicado en estos enfermos, por la dopamina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Batra AS, Lewis AB. Acute myocarditis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 234-9.
- Betrián Blasco P, Girona Comas J, Albert Brotons DC. Transfusión fetal y complicaciones cardiovasculares. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 551-4.
- Cava JR et al. Exercise recommendations and risk factors for sudden cardiac death. *Pediatr Clin N Amer* 2004; 51: 1401-20.
- Friedberg MK, Silverman NH. Cardiac ventricular diastolic and systolic duration in children with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 1: 101-5.
- Guillén-Ortega F, Soto ME, Reyes PA. Primary acute myocarditis. A 10-years institutional experience. *Arch Cardiol Mex* 2005; Suppl 3: 81-8.
- Jiménez R, Bartrons J. Miocardiopatías. Cardiopatías adquiridas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con bibliografía de años anteriores).
- Lipshultz SE, Lipstiz SR, Sallan SE et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol* 2005; 12: 2629-36.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 1305-46.
- Maron BJ. Hypertrophic myocardiomyopathy. *JAMA* 2002; 287: 1308-20.
- Munro K, Croxson MC, Thomas S et al. Three cases of myocarditis in childhood associated with human parvovirus (B19 virus). *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 473-5.
- Richard P et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes spectrum of mutation and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-32.
- Ro A, Frishman WH. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2005; 14: 35-42.
- Robledo-Carmona J, Ortega-Jiménez MV, García-Pinilla JM et al. Severe cardiomyopathy associated to cocaine abuse. *Int J Cardiol* 2005; 21: 1637-42.
- Scgalia F, Towbin JA, Craigen WJ et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004; 114; 4: 925-31.
- Shwat T, Elliot P, Mc Kenna WJ. Dilated cardiomyopathy: A genetically heterogeneous disease. *Lancet* 2002; 360: 654-5.
- Soongswang J, Sanfatawesin C, Durongpisitkul K et al. The effect of coenzyme Q10 on idiopathic chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol* 2005; 4: 361-6.
- Subash V, Jayranganth M, Shenoy AR. Non-surgical septal reduction for hypertrophic cardiomyopathy in childhood. *Int J Cardiol* 2006; 106: 355-9.
- Villain E. Cardiac syncope in children. *Arch Pediatr* 2004; 2: 169-74.
- Wernovsky G, Rubenstein SD. Cardiovascular disease in the neonate. *Clin Perinat* 2001; 28: 1-265.
- Wernovsky G. From fetous to young adult: contemporary topics in Pediatric Cardiovascular disease. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 1489-1748.

17.10 Endocarditis infecciosa

P. Malo-Concepción, B. Insa-Albert

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección microbiana de la superficie endotelial del corazón (endocarditis) o de las arterias (endarteritis). Las estructuras implicadas con mayor frecuencia son las válvulas cardíacas, nativas o protésicas, pudiendo afectar también al endocardio mural o de los defectos septales, al endotelio arterial (coartación aórtica, ductus arterioso, fístulas sistémico-pulmonares quirúrgicas, fístulas arteriovenosas) o a cuerpos extraños intracardíacos. Habitualmente se desarrolla en pacientes en los que existe una cardiopatía previa u otros factores predisponentes. Su incidencia es baja, pero su significación en la práctica clínica está condicionada por su elevada mortalidad y la frecuencia con que produce secuelas importantes.

Los cambios recientes en el conocimiento de esta enfermedad hacen referencia, tanto a aspectos diagnósticos como terapéuticos. El desarrollo de las técnicas de análisis microbiológico y de la ecocardiografía han propiciado la elaboración de criterios diagnósticos, de gran utilidad en el manejo clínico de los pacientes y en los estudios retrospectivos, que han puesto de manifiesto variaciones en los microorganismos causales y en los factores predisponentes. Por otra parte, la mayor experiencia clínica y la disponibilidad de nuevos antibióticos han modificado las pautas de tratamiento médico, al tiempo que el desarrollo de la cirugía cardiovascular ha hecho que, en la actualidad, forme parte del tratamiento en la fase aguda de la enfermedad en casos con mala evolución.

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad poco frecuente: 1-4 casos/100.000 personas/año, lo que supone 0,75-1,35 casos por 1.000 ingresos hospitalarios pediátricos. La incidencia parece haber aumentado ligeramente en las últimas décadas, en relación con la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatías congénitas y con el desarrollo de los cuidados intensivos. La presencia de cardiopatía es el factor predisponente más importante para la EI, estando presente en al menos el 70% de los casos. Frente a épocas anteriores en que predominaban las cardiopatías reumáticas, en la actualidad predominan las cardiopatías congénitas, en las que el riesgo de padecer EI y la indicación de profilaxis antibiótica varía en función del tipo de malformación. Las cardiopatías intervenidas con material protésico suponen aproximadamente el 50% del total de casos, considerándose EI protésica precoz aquella que ocurre en el primer año tras la intervención. En los pacientes sin cardiopatía previa es habitual la existencia de otros factores favorecedores (enfermedades sistémicas, prematuridad, inmunodepresión, adicción a drogas intravenosas, etc.), que tienen en común la utilización de procedimientos invasivos y el uso prolongado de un catéter venoso central, con riesgo de lesión endotelial y bacteriemia.

En la edad pediátrica es excepcional el antecedente de endocarditis infecciosa y en algunos casos no se observa en la historia clínica ningún factor condicionante previo. Tan sólo en un tercio de los pacientes existe un factor desencadenante (deficiente higiene dental, manipulación en cavidad oral, cirugía sobre focos sépticos) al que atribuir la bacteriemia causante de la EI.

MICROBIOLOGÍA

Determinadas bacterias se asocian más que otras a endocarditis, lo que se explica, al menos en parte, por diferencias en su capacidad de

adhesión a las válvulas cardíacas, así como por su tendencia a producir agregados de plaquetas y fibrina. Los cocos grampositivos constituyen hasta el 80% de las bacterias aisladas. En la población general los estreptococos son los microorganismos más frecuentes y el segundo gran grupo lo forman los estafilococos, que son predominantes en algunas poblaciones de riesgo (cardiopatías intervenidas, neonatos y adictos a drogas por vía parenteral). Los estreptococos más habituales son los α-hemolíticos o grupo *viridans* (*S. mutans, S. mitis, S. sanguis*) frente a β-hemolíticos, neumococo, enterococo y otros, que incluyen variantes nutricionales del *viridans* (*Abiotrophia*). Entre los estafilococos predominan los *S. aureus*, apreciándose un aumento en la incidencia de estafilococos coagulasa negativos (*S. epidermidis* y otros), sobre todo en EI protésica precoz.

Los microorganismos gramnegativos causan menos del 10% de EI en niños, siendo más frecuentes en neonatos, pacientes inmunodeprimidos y adictos a drogas intravenosas. Incluyen bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), bacilos entéricos, *Pseudomonas*, *Brucella*, *Legionella* y cocos gramnegativos. Otros gérmenes, excepcionales en la población pediátrica, son: bacterias anaerobias, difteroides y *Rickettsias* (*Bartonella*, *Coxiella*, *Chlamydia*). La endocarditis fúngica se asocia a postoperatorio de cirugía cardíaca, neonatos e inmunodeprimidos. Está producida en un 75% por *Candida* y el resto por otras especies (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Torulopsis*). En un 5-10% de los casos los hemocultivos son persistentemente negativos, debido a tratamiento antibiótico previo o bien a microorganismos de difícil cultivo.

PATOGENIA

La endocarditis es consecuencia de la infección de trombos estériles producidos sobre alteraciones endoteliales previas. La lesión fundamental es la *verruga* o *vegetación*. El daño endotelial se puede desarrollar por efecto mecánico en el área inmediatamente distal a un gradiente de presión o por trauma directo debido a dispositivos intracardíacos o a la cirugía. En la lesión endotelial se produce depósito de fibrina, plaquetas, eritrocitos y células inflamatorias (endocarditis trombótica no bacteriana), que en presencia de bacteriemia, puede infectarse y formar una vegetación endocardítica. La *bacteriemia* es indispensable para el desarrollo de la endocarditis, pero se requiere una cantidad suficiente de bacterias circulantes con capacidad para adherirse al endocardio y propagarse. Una vez que las bacterias se implantan en el trombo estéril, se depositan más plaquetas y fibrina, aumentando el tamaño de la vegetación. Los gérmenes allí atrapados están protegidos de los mecanismos de defensa del huésped y proliferan alcanzando gran densidad bacteriana.

La vegetación, por sí misma, puede ocasionar repercusiones hemodinámicas (disfunción de válvula nativa o protésica, obstrucción de fístulas sistémico-pulmonares). Por otra parte, la extensión local de la infección puede provocar perforación de una valva, ruptura de cuerdas valvulares o generar abscesos y trayectos fistulosos hacia cámaras cardíacas, pericardio o estructuras vasculares. En pacientes con prótesis valvulares, puede producirse dehiscencia parcial o total de la misma con fuga perivalvular. Todas estas alteraciones anatómicas tienen repercusiones funcionales que, dependiendo de la estructura afectada, pueden conducir a insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, hipoxemia, etc.

El paciente con EI puede sufrir las *complicaciones embólicas*, secundarias a la migración de fragmentos de vegetaciones, cuya frecuencia depende de la localización de la vegetación y del tamaño de la misma. La EI izquierda produce embolización en la circulación sistémica y el cuadro clínico será específico del órgano afectado. En el lado derecho del corazón se manifiesta como embolia o absceso pulmonar. Los aneurismas micóticos son una complicación que puede ocurrir en cualquier arteria sistémica, como consecuencia de la embolización séptica en la pared arterial o por extensión de la infección desde el tejido contiguo a la misma.

En los pacientes con EI existe una *respuesta inmunológica*, que se evidencia por la presencia de factor reumatoide e inmunocomplejos circulantes y que explica algunas de las manifestaciones periféricas (glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Están relacionadas con la infección, las lesiones cardiológicas preexistentes o secundarias, la embolización de las vegetaciones o la reacción inmunológica del huésped. Por ello son muy variadas, llegando a confundirse con otras enfermedades sistémicas y, por otra parte, pueden faltar todos o algunos de los signos clínicos clásicos, por lo que para el diagnóstico es fundamental un alto grado de sospecha.

La *fiebre* es la manifestación más frecuente, a excepción de la EI neonatal. La forma de presentación depende del agente causal y ha permitido clasificar la EI en aguda y subaguda. En la subaguda, habitualmente causada por estreptococo α-hemolítico, el curso es insidioso con fiebre de bajo grado y lenta afectación del estado general. Por el contrario, la aguda, más frecuente en los pacientes de menor edad y asociada a *S. aureus*, cursa con fiebre en picos de hasta 40 °C, cuadro séptico y rápido deterioro hemodinámico. Los niños con evolución subaguda tienen, a menudo, síntomas inespecíficos, que incluyen mialgias, artralgias, cefalea, malestar general y pérdida de apetito.

Hasta un 35% de pacientes cursan con *insuficiencia cardíaca*, que puede presentarse de manera aguda, por cambios estructurales abruptos (perforación de una valva, disfunción protésica aguda), o progresiva, generalmente asociada a regurgitación valvular. En pacientes con cardiopatía hipoxémica portadores de fístula sistémico-pulmonar, la asociación de fiebre sin foco y aumento en la cianosis debe hacer pensar en EI sobre la fístula.

Las *manifestaciones periféricas* son menos frecuentes en el niño que en el adulto y son más comunes cuanto mayor es la duración del proceso. En el pasado se atribuyeron a fenómenos embólicos, pero en la actualidad se reconocen mecanismos adicionales implicados y muchas se relacionan con la respuesta inmunológica del paciente a la infección. Las petequias (en piel, conjuntiva o mucosa bucal) son las más frecuentes pero, al igual que las hemorragias subungueales en astilla, son muy inespecíficas. Las *lesiones de Janeway* son pequeñas máculas eritematosas o hemorrágicas, no dolorosas, de localización palmo-plantar. Los *nódulos de Osler* consisten en pequeños nódulos subcutáneos, de color rojo-purpúreo, dolorosos, que aparecen en los dedos. Las *manchas de Roth* en el fondo de ojo describen hemorragias retinianas con fondo blanquecino. Los hallazgos neurológicos aparecen en aproximadamente el 20% de los pacientes, y el agente más común es el *S. aureus*. Incluyen embolia, absceso y hemorragia cerebrales, aneurisma micótico y, con menor frecuencia, meningitis. Pueden presentarse con cuadros focales específicos o con manifestaciones inespecíficas, como alteración del estado de conciencia o convulsiones. En las endocarditis derechas pueden desarrollarse embolias pulmonares sépticas, frecuentemente con formación de abscesos pulmonares y, rara vez, masivas. Las manifestaciones renales más frecuentes son hematuria e insuficiencia renal y están en relación con la presencia de embolias renales, el desarrollo de glomerulonefritis por inmunocomplejos o las alteraciones hemodinámicas. Hasta un 50% de los casos presentan esplenomegalia, sobre todo los de curso subagudo, que está asociada a infartos sépticos y activación del sistema inmune. Ocasionalmente pueden darse artritis y osteomielitis.

En el RN las manifestaciones clínicas son poco específicas, incluso falta la fiebre, y pueden estar enmascaradas por la enfermedad de base, por lo que es frecuente el diagnóstico tardío. Puede estar causada por estafilococos o gramnegativos, cursando como cuadro séptico con afectación hemodinámica, o en el seno de una candidiasis sistémica con evolución tórpida.

La *auscultación cardíaca* dependerá de la presencia o no de cardiopatía previa. Pueden apreciarse, a lo largo de la evolución, soplos cardíacos de nueva aparición o modificaciones en los preexistentes, por lo que es indispensable la valoración continuada. El ECG depende inicialmente de la patología subyacente, pudiendo añadirse durante la evolución alteraciones de la conducción aurículo-ventricular, en general por formación de absceso perianular aórtico, o arritmias como signo de afectación miocárdica.

LABORATORIO

La identificación del agente causal es fundamental para el tratamiento, pues permite la elección del antibiótico adecuado y tiene significado pronóstico. En presencia de fiebre de origen desconocido, en los pacientes

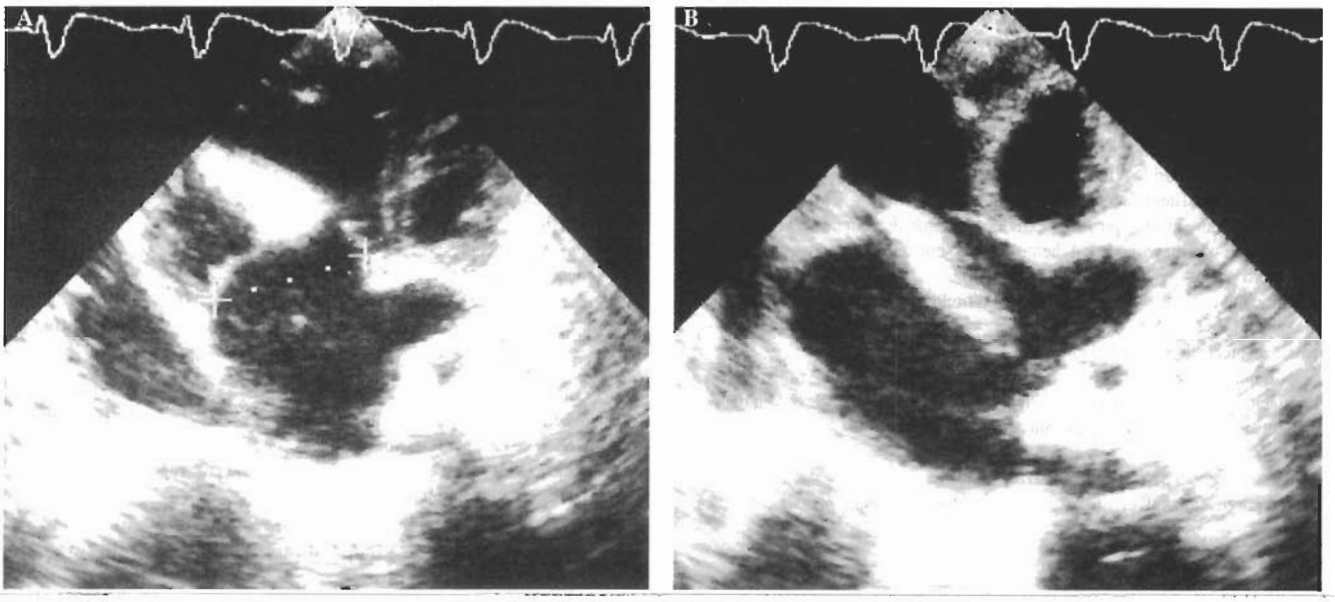


Figura 17.10.1. Gran vegetación sobre válvula tricúspide que en diástole (A) prolapsa hacia el ventrículo derecho y en sístole (B) hacia la aurícula derecha.

con soplo cardíaco patológico, cardiopatía o historia de endocarditis infecciosa previa deben realizarse *hemocultivos*. Habitualmente se realizan 3 extracciones a lo largo del primer día por punciones venosas independientes y, posteriormente, otras 2 en caso de no haber crecimiento en el segundo día de incubación. Dado que la bacteriemia es habitualmente continua, no es preciso extraer las muestras en ningún momento específico del ciclo febril. En general, salvo tratamiento antibiótico previo, no es necesario obtener más de 5 hemocultivos en dos días. Alternativamente, en presencia de compromiso clínico, pueden realizarse 3 punciones independientes en una hora y comenzar el tratamiento antibiótico empírico. En los pacientes previamente tratados con antibióticos, si el estado clínico lo permite, deben suspenderse éstos durante 3-4 días y continuar la toma de hemocultivos. En los cultivos debe realizarse antibiograma y determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antibiótico y, en casos excepcionales, se requiere estudio del poder bactericida del suero. En los casos con resultados negativos debe consultarse con el laboratorio de microbiología, con el fin de utilizar medios especiales, prolongar los tiempos de incubación y realizar estudios serológicos específicos para gérmenes no habituales (*Brucella*, *Legionella*, *Coxiella*, *Chlamydia*, *Bartonella*). Pese a todo, en un 5-10% de los casos los hemocultivos son negativos. Alternativamente, el germen causal puede identificarse a partir del cultivo de las vegetaciones, material protésico o embólico obtenido por cirugía, o utilizando técnicas de PCR.

Otros hallazgos de laboratorio: reactantes de fase aguda suelen estar elevados, de hecho una proteína C reactiva normal va contra el diagnóstico de EI. VSG aumenta conforme la enfermedad progresa y tiende a normalizarse en la fase de curación, si bien puede mantenerse relativamente alta durante cierto tiempo después de documentada la curación bacteriológica. Niveles de procalcitonina mayores de 2,3 ng/mL tienen valor en el diagnóstico diferencial con otras infecciones y enfermedades sistémicas. La leucocitosis existe en la mayoría de casos de EI bacteriana, pero no es significativa en EI fúngica. Como consecuencia de la infección crónica aparece anemia, en general de grado ligero, pudiendo ser más acentuada en casos de anemia hemolítica inmune o por disfunción protésica. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen factor reumatoide o inmunocomplejos en suero, que tienden a normalizarse en la fase de curación, por lo que tiene valor evolutivo. La hematuria macro o microscópica, con o sin proteinuria, puede indicar tanto embolismo renal como glomerulonefritis por inmunocomplejos.

ECOCARDIOGRAFÍA

Tiene un papel muy importante en el diagnóstico y tratamiento de la EI. En el aspecto diagnóstico permite: valorar la presencia, tamaño y movilidad de las vegetaciones (Fig. 17.10.1), estudiar la posible extensión local (abscesos, seudoaneurismas, fístulas, dehiscencias protésicas), identificar otras complicaciones (rotura de cuerdas valvulares, derrame pericárdico) y definir la significación hemodinámica de las lesiones presentes. Por otra parte, la identificación de las complicaciones y su repercusión ayudan en el seguimiento del tratamiento médico, e influye en la indicación y el momento del tratamiento quirúrgico. En la población pediátrica sin cardiopatía previa o con cardiopatías simples, la sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica en la detección de vegetaciones es alta (80-85%), parecida a la de la transesofágica. Con esta última mejora sensiblemente el rendimiento diagnóstico en el estudio de: pacientes con mala ventana acústica, portadores de prótesis, cardiopatías complejas sometidas a reparación, valoración de complicaciones y en casos de alta sospecha clínica con ecografía transtorácica negativa. La ecocardiografía puede ser negativa en presencia de endocarditis (vegetaciones pequeñas, cardiopatías complejas, material protésico, etc.). En caso de persistir la sospecha clínica, debe repetirse en un plazo de 7-10 días. El tamaño y localización de las vegetaciones tienen valor predictivo respecto a la embolización, con mayor riesgo en las de más de 1 cm de diámetro y las de localización mitral. La extensión perivalvular de la infección es más frecuente en la endocarditis valvular aórtica. Las vegetaciones pueden disminuir o incluso desaparecer durante el tratamiento, pero en muchos casos persisten tras un tratamiento efectivo, lo que no influye en el pronóstico, en ausencia de disfunción valvular significativa.

DIAGNÓSTICO

La dificultad del diagnóstico clínico ha inducido a la elaboración de *protocolos* basados en datos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos para facilitar el manejo del paciente, los estudios epidemiológicos y la investigación clínica de la enfermedad. El más utilizado, en la actualidad, es el de la Universidad de Duke (Cuadros 17.10.1 y 17.10.2), que alcanza una sensibilidad diagnóstica superior al 80% con especificidad y valor predictivo negativo superior al 95%. Pese a todo, el juicio clínico permanece como un componente fundamental en la valoración del paciente con sospecha de EI.

TRATAMIENTO

La base fundamental es la antibioterapia, pero deben tenerse en consideración una serie de medidas generales. El estado clínico de los pacientes debe revisarse a diario, vigilando la posible aparición de signos de insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo o la conducción, embolias,

Cuadro 17.10.1. Criterios para el diagnóstico de endocarditis infecciosa*

Criterios mayores
- Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa
  - Microorganismos típicos de EI en 2 hemocultivos separados
    - *S. viridans*, *S. bovis*, *HACEK*, *S. aureus* o
    - *Enterococcus* adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario
  - Hemocultivos persistentemente positivos
    - Al menos 2 hemocultivos positivos extraídos con más de 12 h de separación o 3/3 positivos o la mayoría de ≥ 4 hemocultivos separados (siempre que entre el primero y el último haya al menos una hora)
  - Un hemocultivo positivo a *Coxiella burnetii* o título de anticuerpos IgG frente al antígeno en fase I > 1:800
- Evidencia de afectación endocárdica
  - Ecocardiografía positiva
    - Vegetación en válvula o estructuras adyacentes o en el choque del *jet* o en material implantado, en ausencia de otra explicación anatómica
    - Absceso
    - Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica
  - Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente)

Criterios menores
- Predisposición: cardiopatía predisponente, adicto a drogas por vía parenteral o portador de catéter venoso central prolongado
- Fiebre > 38 °C
- Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide
- Evidencia microbiológica:
  - Hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores (excluyendo un solo hemocultivo con *S. coagulasa* negativo o microorganismos no asociados con EI) o
  - Serología positiva de infección por un microorganismo que produce EI

*Criterios de U. Duke modificados (Li J, et al. Clin Infect Dis 2000; 30: 633-8).

Cuadro 17.10.2. Definición de endocarditis infecciosa*

Definitiva
- Criterios patológicos
  - Microorganismos demostrados por cultivo o histología en la vegetación o en un émbolo periférico o en un absceso intracardíaco
  - Vegetación o absceso intracardíaco confirmados por histología
- Criterios clínicos
  - 2 criterios mayores; o
  - 1 mayor y 3 menores; o
  - 5 menores

Posible
- 1 criterio mayor y 1 menor; o
- 3 criterios menores

Descartada
- Diagnóstico distinto que justifique los hallazgos
- Resolución de las manifestaciones clínicas con ≤ 4 días de tratamiento antimicrobiano
- Sin evidencia histológica de endocarditis infecciosa en cirugía o en autopsia tras ≤ 4 días de tratamiento antibiótico
- No cumple los criterios de EI posible definidos arriba

*Criterios de U. Duke modificados (Li J, et al. Clin Infect Dis 2000; 30: 633-8).

clínica neurológica o disfunción renal, que requerirán tratamiento específico. La anticoagulación no está indicada como norma en estos pacientes, pues no previene los fenómenos embólicos e incrementa el riesgo de hemorragia cerebral. Cuando se hace indispensable por la cardiopatía de base (prótesis), deben sustituirse los dicumarínicos por heparina y suspender si aparecen complicaciones neurológicas.

Tratamiento antibiótico

Depende del germen causal, su sensibilidad a los antibióticos y la presencia o no de material protésico. Como norma general, deben usarse antibióticos bactericidas, a dosis elevadas, por vía preferentemente EV y en tratamientos de duración prolongada (habitualmente 4 semanas o más). En función de los diferentes ambientes epidemiológicos, debe tenerse en cuenta el incremento de cepas de estreptococos resistentes a penicilina, de estafilococos resistentes a meticilina, incluso parcialmente resistentes a vancomicina, y enterococos multi-resistentes. Siempre que se empleen aminoglucósidos o vancomicina se determinarán las concentraciones séricas de fármaco y se vigilará la aparición de toxicidad. En algunas ocasiones puede ser adecuado iniciar un tratamiento empírico antes de conocer el agente causal, pero siempre tras la toma de al menos 3 hemocultivos no simultáneos. Este tratamiento está justificado cuando la sospecha diagnóstica es muy fuerte y la forma de presentación aguda, ya que en estos casos no es infrecuente la aparición de complicaciones graves en las primeras horas o días. Las pautas antibióticas a utilizar en este contexto dependerán de cada caso. Se utilizará una pauta para estreptococos resistentes a penicilina o enterococos, en casos de endocarditis sobre válvula nativa de presentación subaguda; y se cubrirá la posibilidad de infección estafilocócica meticilin resistente en todas las formas de presentación aguda, en las endocarditis protésicas precoces y en los portadores de catéteres venosos permanentes. Existen unas recomendaciones de la *American Heart Association* de regímenes de tratamiento adaptados a la situación clínica y al microorganismo productor (Cuadro 17.10.3). Sobre cada microorganismo, se pueden consultar también las secciones de Enfermedades infecciosas.

Cuadro 17.10.3. Tratamiento de la endocarditis infecciosa por cocos grampositivos (en ausencia de material protésico)

	Antibiótico	*Dosis*[1] *(kg/día)*	*Intervalo dosis (horas)*	*Duración (semanas)*
	Estreptococos o enterococos			
Sensible a la penicilina (CMI[2] ≤ 0,1 µg/mL)	Penicilina G[3] o	200.000 U EV	4-6	4
	ceftriaxona o	100 mg EV	24	4
	Penicilina G[3] o	200.000 U EV	4-6	2
	ceftriaxona	100 mg EV	24	2
	+ gentamicina	3 mg EV/IM	8	2
Sensibilidad intermedia a la penicilina (CMI[2] 0,1-0,5 µg/mL)	Penicilina G[3] o	300,000 U EV	4-6	4
	ceftriaxona	100 mg EV	24	4
	+ gentamicina	3 mg EV/IM	8	2
Resistentes a penicilina (CMI[2] > 0,5 µg/mL) o Enterococo o *Abiotrophia* spp.	Penicilina G[3]	300.000 U EV	4-6	4-6[4]
	+ gentamicina	3 mg EV	8	4-6[4]
Alérgicos a β-lactámicos				
Estreptococos	Vancomicina[5]	40 mg EV	6-12	4-6[4]
Enterococo o	Vancomicina[5]	40 mg EV	6-12	6
Abiotrophia spp.	+ gentamicina	3 mg EV/IM	8	6
	Estafilococos			
Sensible a meticilina	Cloxacilina	200 mg EV	4-6	6
	± gentamicina	3 mg EV/IM	8	3-5 días
Resistente a meticilina	Vancomicina[5]	40 mg EV	6-12	6
Alérgico a β-lactámicos	Cefazolina[6]	100 mg EV	6-8	6
	± gentamicina o	3 mg EV/IM	8	3-5 días
	Vancomicina[5]	40 mg EV	6-12	6

[1]Dosis recomendadas en pacientes con función renal y hepática normales; IM: intramuscular; EV: intravenosa. [2]CMI: concentración mínima inhibitoria. [3]La ampicilina (300 mg/kg/día en 4-6 dosis) puede ser usada como alternativa a la penicilina. [4]La duración del tratamiento depende de la duración de la sintomatología, utilizándose pautas de 4 ó 6 semanas dependiendo de si hay menos o más de 3 meses de sintomatología, afectación mitral o una endocarditis protésica. [5]Puede emplearse teicoplanina (6-10 mg/kg/12 h x 9 dosis, seguido de 6-10 mg/kg/24 h, EV o IM) como alternativa a la vancomicina. [6]No deben emplearse cefalosporinas si existe antecedente de anafilaxis a la penicilina por la potencial alergia cruzada entre cefalosporinas y penicilinas.

Endocarditis estreptocócica. En pacientes con estreptococos sensibles, la penicilina G sódica durante 4 semanas es el tratamiento adecuado. Dado el sinergismo entre penicilina y aminoglucósidos para estreptococos no enterococos, en casos no complicados, se emplea cada vez más un régimen corto combinando ambos durante 2 semanas. Ocasio-

nalmente, se aíslan estreptococos relativamente resistentes a penicilina en los que es apropiado un régimen de 4 semanas de penicilina con asociación de 2 semanas de gentamicina. Pueden emplearse ampicilina o ceftriaxona como alternativas a la penicilina. La EI por enterococo no es frecuente en niños. El tratamiento estándar combina ampicilina o penicilina y gentamicina durante 4 o, preferiblemente, 6 semanas. Con frecuencia este tratamiento debe modificarse debido a la existencia de cepas resistentes a penicilinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. Los pacientes alérgicos a penicilina pueden ser tratados con vancomicina EV 4 semanas, y para estreptococos resistentes y enterococos con una combinación de vancomicina y gentamicina. Como alternativa a la vancomicina puede emplearse teicoplanina.

Endocarditis estafilocócica. El tratamiento debe incluir una penicilina penicilasa-resistente (cloxacilina) durante 6 semanas. La asociación de gentamicina conduce a una más rápida esterilización, por lo que algunos esquemas la incluyen en los primeros días. Las cefalosporinas de primera generación (cefalotina, cefazolina) pueden emplearse como alternativa a la cloxacilina en pacientes con alergia a β-lactámicos que no sean del tipo de hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxis). Los *S. aureus* y los coagulasa negativos resistentes a meticilina deben tratarse con vancomicina o teicoplanina. Igualmente, la vancomicina es el tratamiento de elección en individuos con alergia de tipo inmediato a penicilina. La rifampicina es efectiva frente a la mayoría de estafilococos, pero no debe emplearse sola por el rápido desarrollo de resistencia. Se asocia a los antibióticos indicados en EI prótesica precoz, respuesta lenta al tratamiento o formación de abscesos.

Endocarditis por gérmenes gramnegativos. Las bacterias gramnegativas más frecuentes son las del grupo HACEK, que deben ser tratadas durante 4-6 semanas guiándose por el antibiograma, con una cefalosporina de tercera generación apropiada (cefotaxima, ceftriaxona) o asociación de ampicilina y gentamicina. En la EI por gérmenes entéricos el tratamiento será individualizado según antibiograma; la mayor experiencia se tiene con asociación, durante al menos 6 semanas, de penicilina de amplio espectro (piperacilina) o cefalosporina (cefotaxima, ceftazidima) y con aminoglucósido.

Endocarditis fúngica. El pronóstico de la EI fúngica es malo, con elevadas morbilidad y mortalidad. El tratamiento con agentes antifúngicos solos no siempre es suficiente, requiriéndose en muchos casos cirugía y reemplazo valvular. La anfotericina B o su forma liposómica (1 mg/kg/día) sigue siendo el antifúngico de primera elección, pudiendo asociarse en la fase aguda 5-fluorocitosina (100-150 mg/kg/día en 4 dosis, VO). La duración mínima del tratamiento debe ser de 6 a 8 semanas. El fluconazol se ha utilizado como tratamiento a largo plazo para evitar recidivas o en los pacientes que no sean tributarios de cirugía curativa.

Endocarditis protésica. La antibioterapia debe adecuarse al germen implicado con duración mínima de 6 semanas. En la EI por estreptococos se emplean las mismas asociaciones que en la de válvula nativa prolongando el tratamiento. En caso de germen susceptible, 6 semanas de penicilina, asociada a gentamicina las 2 primeras semanas y, si el germen es relativamente resistente, 6-8 semanas de penicilina y gentamicina. Como alternativa a la penicilina puede emplearse ampicilina o ceftriaxona y en los alérgicos a β-lactámicos, vancomicina. En la EI por enterococo, variantes nutricionales de estreptococo y estreptococos resistentes a penicilina, se utiliza la combinación de penicilina y gentamicina durante un mínimo de 6 semanas. En caso de intolerancia a β-lactámicos el tratamiento es vancomicina y gentamicina, no debiendo emplearse cefalosporinas dada la resistencia de los enterococos a las mismas. En caso de cepas de enterococo resistentes a vancomicina y aminoglucósidos, debe valorarse la sensibilidad a teicoplanina o el empleo de otros antibióticos (oxazolidionas, nuevas quinolonas). La endocarditis estafilocócica se tratará durante 6 semanas con penicilina semisintética penicilasa-resistente o cefazolina (susceptibles a meticilina) o vancomicina (resistentes a meticilina), asociando rifampicina en ambos casos y añadiendo gentamicina en las 2 semanas iniciales. En muchas ocasiones se precisará cirugía. En el tratamiento de EI protésica por gramnegativos se prolongará el tratamiento indicado para la válvula nativa durante 6-8 semanas.

EI con cultivo negativo. El tratamiento debe incluir gentamicina y vancomicina. En EI protésica precoz se asocia rifampicina al tratamiento base. En EI sobre válvula nativa en la población general, puede valorarse la alternativa de utilizar ceftriaxona y gentamicina. El tratamiento debe mantenerse 6 semanas, suspendiendo la gentamicina tras los primeros 15 días si la respuesta es adecuada. Deben realizarse estudios serológicos para gérmenes no habituales y mantener revisión continua de los hemocultivos y vigilancia clínica del paciente.

Tratamiento quirúrgico

Alrededor de un 25% de los enfermos requieren intervención quirúrgica en la fase aguda. Los motivos habituales son: repercusiones hemodinámicas graves, control de la extensión local del proceso infeccioso, persistencia de cuadro séptico a pesar del tratamiento antibiótico y embolismo de repetición con evidencia de vegetaciones móviles en ECO. Debe considerarse el tratamiento quirúrgico en las endocarditis protésicas precoces que no respondan rápidamente al tratamiento antibiótico y en endocarditis debidas a microorganismos para los que no se dispone de antibióticos eficaces (fúngicas, *Coxiella*, *Brucella*).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En la fase aguda se realizarán ecocardiogramas periódicos y hemocultivos tras la primera semana de tratamiento, en función de la evolución clínica y, en todo caso, al finalizar el tratamiento. Tras la resolución de la fase aguda deben tomarse hemocultivos de control, antes de asegurar la curación bacteriológica, siendo recomendable realizar el último a los 2 meses de completado el ciclo antibiótico, por ser el período con mayor riesgo de recidiva. Si recidiva la infección se tratará de nuevo médicamente, valorando la aparición de nuevas resistencias a antibióticos y se considerará la indicación quirúrgica si se trata de gérmenes de tratamiento difícil o muy virulentos.

A pesar de los progresos en el diagnóstico y tratamiento de la EI, la mortalidad es importante, oscila entre el 12 y el 26% y no se ha observado reducción significativa en la última década. Son *factores de mal pronóstico*: edad menor de 2 años, presencia de material protésico, endocarditis por *S. aureus*, hongos o gérmenes inhabituales, pobre respuesta al tratamiento antibiótico o aparición de complicaciones. Además de la elevada mortalidad inicial, la EI es causa de importante morbilidad a largo plazo, como consecuencia de la afectación directa de estructuras cardiovasculares o de lesiones a distancia por fenómenos embólicos o immunológicos, con afectación neurológica, pulmonar o renal. Un número significativo de pacientes necesitan intervenciones cardiovasculares diferidas.

PROFILAXIS

La profilaxis antibiótica de la EI se basa en que determinados procedimientos diagnóstico-terapéuticos producen bacteriemia y en el riesgo especial que presentan algunas lesiones cardiovasculares para ser colonizadas por gérmenes. No existen estudios controlados y aleatorizados de su eficacia y, por otra parte, muchas bacteriemias pueden ocurrir espontáneamente o complicar infecciones locales, por lo que la profilaxis antibiótica no puede realizarse en estos casos. A pesar de estas salvedades, y de que los estudios retrospectivos muestran resultados a veces contradictorios respecto a su eficacia, existe un amplio consenso médico respecto a su aplicación en poblaciones de riesgo y ante procedimientos que ocasionen bacteriemia. En las recomendaciones de la *American Heart Association* se definen con precisión la población de riesgo, los procedimientos que condicionan bacteriemia y la pauta antibiótica recomendada (Cuadros 17.10 .4 a 17.10.6), sin olvidar que en pacientes de riesgo la primera línea de prevención es una esmerada higiene buco-dental.

Cuadro 17.10.4. Cardiopatías asociadas con endocarditis infecciosa

Cardiopatías en las que la profilaxis antibiótica está recomendada

- Cardiopatías de riesgo elevado:
  - Prótesis valvulares mecánicas, bioprótesis y homoinjertos
  - Endocarditis previa (aun en ausencia de cardiopatía)
  - Cardiopatías congénitas cianóticas (transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot o cardiopatías con ventrículo único, entre otras)
  - *Shunts* quirúrgicos sistémico-pulmonares
  - Lesiones intracardíacas corregidas con anomalías hemodinámicas residuales
- Cardiopatías de riesgo moderado:
  - La mayoría de las cardiopatías congénitas, excepto las citadas anteriormente y las del próximo apartado
  - Valvulopatías adquiridas (p. ej., cardiopatía reumática o conectivopatías)
  - Miocardiopatía hipertrófica
  - Prolapso mitral con insuficiencia mitral y/o valvas engrosadas
  - Cardiopatías operadas sin secuelas en los primeros 6 meses tras intervención

Cardiopatías en las que la profilaxis NO está recomendada

- Cardiopatías con riesgo bajo o nulo (similar al de la población general):
  - Comunicación interauricular tipo *ostium secundum*
  - Tras cirugía reparadora de comunicación interauricular, comunicación interventricular o ductus arterioso (a partir de los 6 meses)
  - Pontajes aortocoronarios
  - Prolapso mitral sin insuficiencia mitral ni valvas engrosadas
  - Soplos cardíacos funcionales, fisiológicos o inocentes
  - Enfermedad de Kawasaki previa sin afectación valvular
  - Marcapasos (intravasculares o epicárdicos), desfibriladores y *stents*

Cuadro 17.10.5. Procedimientos en los que se indica profilaxis de la endocarditis

Procedimientos en los que la profilaxis antibiótica está recomendada[1]

- Cavidad oral:
  - Extracción dental
  - Procedimientos periodontales
  - Colocación de implantes dentales y reimplantación de dientes avulsionados
  - Instrumentalización endodóntica o cirugía apical
  - Anestesia local intraligamentosa
  - Colocación subgingival de fibras o tiras de antibiótico
  - Colocación de bandas de ortodoncia
  - Limpieza con sangrado
- Tracto respiratorio:
  - Amigdalectomía
  - Adenoidectomia
  - Cirugía de mucosa respiratoria
  - Broncoscopia con broncoscopio rígido
- Tracto gastrointestinal[2]:
  - Esclerosis varices esofágicas
  - Dilatación esofágica
  - Colangiografía retrógrada endoscópica con obstrucción vía biliar
  - Cirugía de tracto biliar
  - Cirugía sobre musosa intestinal
- Tracto genitourinario:
  - Cistoscopia
  - Dilatación uretral

Procedimientos en los que la profilaxis antibiótica NO está recomendada

- Cavidad oral:
  - Odontoestomatología reparadora
  - Anestesia local no intraligamentosa
  - Quitar puntos de sutura
  - Ajustes de prótesis ortodónticas
  - Obtención de impresiones dentales
  - Extracción primera dentición
  - Cualquier procedimiento en el que no se prevea sangrado
- Tracto respiratorio:
  - Intubación
  - Broncoscopia con broncoscopio flexible con/sin biopsia[3]
  - Inserción drenaje timpánico
- Tracto gastrointestinal:
  - Ecocardiografía transesofágica[3]
  - Endoscopia con/sin biopsia[3]
- Tracto genitourinario:
  - Sonda uretral en tejido no infectado
  - Circuncisión
  - Parto vaginal[3], aborto terapéutico, dispositivo intrauterino, cesárea
- Otros procedimientos:
  - Cateterismo cardíaco, incluida angioplastia con balón
  - Implante de marcapasos, desfibriladores y *stents*
  - Incisión o biopsia en un campo quirúrgico no infectado

[1]La profilaxis antibiótica va dirigida a los estreptococos del grupo viridans en los procedimientos dentales, orales o que afecten al tracto respiratorio o al esófago y a enterococo en los procedimientos genitourinarios y digestivos (que no incluyen al esófago). [2]La profilaxis antibiótica está recomendada en pacientes con cardiopatías de riesgo elevado y es opcional en pacientes con cardiopatía de riesgo moderado. [3]La profilaxis es opcional en pacientes con cardiopatía de riesgo elevado.

Cuadro 17.10.6. Pautas de profilaxis antibiótica de endocarditis en diferentes procedimientos[1,2]

Procedimientos dentales, cavidad bucal, aparato respiratorio y esófago	
Profilaxis estándar	Amoxicilina 50 mg/kg VO 1 h antes del procedimiento
Intolerancia a la vía oral	Ampicilina 50 mg/kg IM o EV 30 min antes del procedimiento
Alérgicos a penicilina	Clindamicina 20 mg/kg VO 1 h antes del procedimiento o cefalexina o cefadroxilo 50 mg/kg VO 1 h antes del procedimiento[3] o azitromicina o claritromicina 15 mg/kg VO 1 h antes del procedimiento
Alérgica a penicilina e intolerancia a la vía oral	Clindamicina 20 mg/kg EV 30 min antes del procedimiento o cefazolina 25 mg/kg IM o EV 30 min antes del procedimiento[3]
Procedimientos genitourinarios y gastrointestinales (excluyendo esófago)	
Paciente de alto riesgo	Ampicilina 50 mg/kg IM o IV más gentamicina 1,5 mg/kg IV 30 min antes del procedimiento; y ampicilina 25 mg/kg IM o EV o amoxicilina 25 mg/kg VO 6 h después
Pacientes de alto riesgo alérgicos a ampicilina/amoxicilina	Vancomicina[4] 20 mg/kg EV durante 1-2 h más gentamicina 1,5 mg/kg EV o IM; terminando la perfusión 30 min antes del procedimiento
Pacientes con riesgo moderado	Amoxicilina 50 mg/kg VO 1 h antes del procedimiento, o ampicilina 50 mg/kg IM o EV 30 min antes del procedimiento
Pacientes con riesgo moderado alérgicos a ampicilina/amoxicilina	Vancomicina[4] 20 mg/kg EV en 1-2 h, terminando la infusión 30 min antes del procedimiento
Cirugía cardíaca[5]	
Primera elección	Cefazolina o cefuroxima EV 25-50 mg/kg, 1 ó 2 dosis[6]
Alternativa[7]	Vancomicina[4] EV 20 mg/kg EV en 1-2 h, 1 ó 2 dosis

[1]VO: vía oral; IM: intramuscular; EV: intravenosa. [2]Dosis máximas: amoxicilina y ampicilina: 2 g, clindamicina: 600 mg; cefalexina y cefadroxilo: 2 g, azitromicina y claritromicina: 500 mg, cefazolina: 1 g, gentamicina: 120 mg, vancomicina: 1 g. [3]En ausencia de hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxia). [4]Puede sustituirse la vancomicina por teicoplanina en bolo 6 mg/kg. [5]La profilaxis va dirigida a prevenir infecciones por *S.epidermidis*, *S.aureus*, *Corynebacterium* spp y bacilos gramnegativos entéricos. [6]El antibiótico debe administrarse en la inducción anestésica, debiéndose repetir la dosis en intervenciones prolongadas (> 3 horas) y al finalizar la cirugía extracorpórea en los casos de cirugía cardíaca valvular. [7]Se recomienda en pacientes alérgicos a las penicilinas o cefalosporinas y en aquellos hospitales con una alta prevalencia de infección estafilocócica resistente a meticilina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carceller A. Endocarditis infecciosa. Editorial. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 383-9.
- Carceller A, Lebel MH, Larose G et al. Nuevas tendencias de la endocarditis pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 396.
- Coward K, Tucker N, Darville T. Infective endocarditis in Arkansas children from 1990 through 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1048-52.
- Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA et al. From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Circulation* 2002; 105: 2115-27.
- Fisher MC. Changing risk factors for pediatric infective endocarditis. *Curr Infec Dis Report* 2001; 3: 333-6.

- Fowler VG, Miro JM, Hoen B et al. Staphylococcus aureus endocarditis. A consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293; 3012-21.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. The Task Force on infective endocarditis of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-76.
- Humpl T, McCrindle BW, Smallhorn JF. The relative roles of transthoracic compared with transesophageal echocardiograohy in children with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2068-71.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8.
- Milazzo AS Jr, Li JS. Bacterial endocarditis in infants and children. *Pediatr Inf Dis J* 2001; 20: 799-801.
- Rech A, Loss JF, Machado A et al. Infective endocarditis in children receiving treatment for cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 159-63.
- Stock JH, Sahn DJ. Endocarditis in the pediatric population. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2000; 2: 481-7.
- Tissiers P, Gervaix A, Beghetti M et al. Value and limitations of the Von Reyn, Duke, and modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children. *Pediatrics* 2003; 112: e467-e71.
- Valente AM, Jain R, Scheurer M et al. Frecuency of infective endocarditis among infants and children with Staphylococcus aureus bacteremia. *Pediatrics* 2005; 115: 15-9.
- Vallés F, Anguita M, Escribano MP et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1384-96.

17.11 Enfermedades del pericardio

J.I. Zabala-Argüelles

El pericardio es una membrana serosa que envuelve el corazón y el origen de los grandes vasos. Consta de dos capas, parietal y visceral, y se puede afectar por distintos agentes infecciosos, traumáticos, físicos, inflamatorios o, de forma secundaria, por enfermedades metabólicas o sistémicas. La reacción de la membrana pericárdica ante estas agresiones se va a traducir en unas manifestaciones inespecíficas como son los síntomas de la pericarditis, el derrame pericardio, el taponamiento y la constricción del pericardio. Todas estas manifestaciones no son excluyentes entre sí y frecuentemente se solapan durante el curso de la misma afectación pericárdica.

PERICARDITIS AGUDA

Es una inflamación del pericardio parietal y del miocardio superficial que se caracteriza por dolor, roce pericárdico, alteraciones electrocardiográficas y, en ocasiones, fiebre y derrame pericárdico. El dolor torácico es la principal manifestación de la pericarditis. Se localiza en la zona retroesternal o precordial izquierda y se irradia al cuello o al hombro izquierdo. En raras ocasiones puede localizarse en epigastrio y simular un abdomen agudo. Es frecuente que el dolor aumente en decúbito supino, con la tos, la deglución o la inspiración profunda y que mejore sentado. No es raro que exista dolor pleurítico asociado, por afectación simultánea de la pleura. El *roce pericárdico* es patognomónico; incluso cuando existe aislado, es diagnóstico de pericarditis. Se han descrito tres componentes del roce que se relacionan con los movimientos del corazón durante la sístole auricular, la sístole ventricular y el llenado rápido ventricular. En la mayor parte de los casos existe variabilidad del roce y éste cambia de una auscultación a otra.

El ECG es muy útil para confirmar el diagnóstico y se han descrito cuatro fases. Fase I: elevación difusa del ST de forma cóncava, salvo en las derivaciones aVR y V1. Las ondas T son positivas en las derivaciones con ST elevado. También puede observarse depresión del segmento PR por lesión del pericardio auricular. Fase II: ocurre unos días después, produciéndose un aplanamiento de la onda T y descenso de ST a la línea isoeléctrica. Fase III: inversión de la onda T en la mayoría de las derivaciones. A diferencia del infarto de miocardio no existe pérdida de la R ni aparición de ondas Q. Fase IV: es la última fase, puede tardar semanas o meses, y se caracteriza por la reversión de las ondas T a su patrón normal.

La *radiografía de tórax* en la pericarditis aguda, en ausencia de derrame pericárdico, no muestra alteraciones de la silueta cardíaca. Puede existir derrame pleural asociado hasta en el 25% de los pacientes, siendo más frecuente en el hemitórax izquierdo. La *ECO puede revelar la presencia de derrame pericárdico*, pero el diagnóstico de pericarditis no se debe basar sólo en ella, ya que existen muchas causas de derrame pericárdico distintas de la pericarditis y la ausencia de derrame no excluye el diagnóstico de pericarditis (Fig. 17.11.1). Los exámenes de laboratorio muestran una elevación de los reactantes de fase aguda y de la VSG. En algunos casos existe una discreta elevación de la AST y CPK por la afectación del miocardio superficial.

Diagnóstico. Se realiza cuando existen dos de los tres criterios (dolor, roce y alteraciones en el ECG), teniendo en cuenta que la presencia de roce tiene por sí misma valor diagnóstico. El diagnóstico etiológico es complicado (Cuadro 17.11.1). En niños la causa más frecuente es la idiopática seguida de las virales. Esto es debido, probablemente, a la baja rentabilidad diagnóstica de la serología viral. Como valoración inicial se deben solicitar ANA para descartar un lupus eritematoso. En pericarditis de evolución tórpida y de más de una semana de evolución, siempre debe excluirse la tuberculosis. Deben tomarse muestras de esputo, lavado gástrico y, si existe líquido pleural, conviene realizar una toracocentesis para determinar los niveles de ADA en el líquido pleural. La pericardiocentesis en ausencia de taponamiento cardíaco no está indicada, ya que tiene muy poco valor diagnóstico.

Tratamiento. Se inicia con reposo mientras persistan los síntomas. La primera elección de fármacos es AAS, durante dos semanas, a razón de 80-100 mg/kg/día en tres o cuatro dosis. Se deben alcanzar niveles en sangre entre 150 a 300 µg/mL. Si no existe una respuesta adecuada, se puede asociar indometacina, 1-4 mg/kg/día en dos o cuatro dosis, sin exceder los 200

Figura 17.11.1. Ecografía en proyección subxifoidea. Importante derrame pleural que rodea el pulmón derecho. DP: derrame pleural.

Cuadro 17.11.1. Etiología de la pericarditis

Pericarditis idiopática* (probablemente viral)
Infecciosas
- Virales: *Coxsackie A y B**, echovirus, adenovirus, paramyxovirus, influenza, herpes, varicela, CMV, Epstein Barr, rubéola, VIH
- Bacterianas: estafilococo*, *Haemophilus**, *neumococo**, meningococo, estreptococo, salmonela, mycobacteria
- Micoplasma
- Protozoos: ameba, toxoplasma
- *Rickettsia: Coxiella burnetii*

Agentes físicos*
- Hemopericardio: pericarditis postraumáticas o tras cirugía cardíaca*
- Pericarditis serosa o serohemática tras cirugía cardíaca, infarto de miocardio, o por mecanismo autoinmune (síndrome postpericardiectomía)*
- Perforación de catéteres epicutaneos (neonatos)
- Radiación torácica

Infecciones crónicas
- Tuberculosis*, actinomicosis, nocardiosis
- Hongos: histoplasmois, coccidiomicosis, aspergilosis, candidiasis, blastomicosis
- Hidatidosis
- Asociado a anasarca por insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica o cirrosis
- Hemodiálisis*
- Enfermedades metabólicas: mixedema, gota
- Neoplásica
- Enfermedades reumáticas: lupus eritematoso*, artritis reumatoide, fiebre reumática, esclerodermia, panarteritis nodosa y otras vasculitis
- Cardiopatías congénitas
- Miocarditis
- Enfermedades hematológicas: anemia falciforme, talasemia, anemia aplásica
- Fármacos: hidralazina, procainamida, fenitoina, isoniazida, metisergida, penicilina, anticoagulantes orales, minoxidilo
- Miscelánea: enfermedad de Kawasaki*, colitis ulcerosa, pancreatitis, mieloma múltiple, sarcoidosis, amiloidosis, aneurisma aórtico

*Causas más frecuentes.

mg día. Los corticoides no son fármacos de primera elección y su uso sólo se debe considerar en pacientes en los que la sintomatología no responde a los AINE o cuando los síntomas se prolongan más de siete días. Antes de iniciar la terapia con esteroides siempre se debe descartar la tuberculosis. La dosis es de 1-2 mg/kg/día para la prednisona o su equivalente con otros corticoides, durante dos a cuatro semanas y deben retirarse de forma paulatina. La pericardiocentesis se debe realizar en casos de taponamiento cardíaco y también ante infección aguda grave asociada (neumonía, sepsis, peritonitis), ya que puede tratarse de una pericarditis purulenta.

FORMAS ETIOLÓGICAS DE PERICARDITIS

Pericarditis viral o idiopática. La mayor parte de las pericarditis idiopáticas son de origen viral, aunque no puedan ser identificadas. La enfermedad tiene un comienzo brusco con fiebre y dolor y, en la mayor parte de los casos, se autolimita en pocos días, aunque puede llegar a durar cuatro semanas. En el 50% de los casos presenta derrame de pericardio y un 15% pueden evolucionar hacia el taponamiento cardíaco. En la mayoría de los casos la enfermedad no tiene secuelas, salvo la pericarditis constrictiva que ocurre en el 1-2% de los pacientes.

La *pericarditis aguda benigna recidivante* se produce en un 15-20% de los casos, tras el primer brote de pericarditis. Es una forma insidiosa que en ocasiones tiene difícil control y puede llegar a ser muy invalidante. Los brotes deben tratarse con AINE y se deben evitar los corticoides. En los pacientes que presentan dos o más recurrencias, debe asociarse de forma crónica colchicina (0,5-2 mg/día). La pericardiectomía total sólo debe plantearse en casos muy excepcionales, debido a que no es totalmente eficaz y la enfermedad es autolimitada.

Pericarditis tuberculosa. La afectación tuberculosa del pericardio es una enfermedad de comienzo insidioso, con fiebre, malestar general, pérdida de peso y derrame pericárdico persistente (véase cap. 8.3). El diagnóstico se realiza aislando el bacilo en el líquido pericárdico, lo que ocurre en menos del 50% de los casos. El aislamiento del bacilo en el esputo, en el lavado gástrico o en líquido pleural en presencia de derrame pericárdico también se considera diagnóstico. Como ya se ha señalado, ADA es útil en el diagnóstico. Valores superiores a 45 UI en líquido pericárdico o pleural son muy sugestivos de tuberculosis, mientras que los valores bajos la descartan. El tratamiento se realiza con tres fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida). La mortalidad es baja actualmente, pero la mitad de los casos evolucionan hacia pericarditis constrictiva. Debido a esta alta incidencia, algunos autores recomiendan asociar corticoides durante 6-8 semanas.

Síndrome postpericardiectomía. Aparece de una a cuatro semanas tras la realización de una intervención cardíaca en la que se ha abierto el pericardio o simplemente el tórax (postoracotomía). Los niños presentan fiebre, derrame pericárdico y pleural. Es muy frecuente en los lactantes sometidos a circulación extracorpórea, ocurriendo hasta en un 30% de los casos. La patogenia no está bien aclarada y se ha relacionado con infecciones virales y con mecanismos inmunológicos. El 70% presentan títulos elevados de anticuerpos frente a virus *Coxsackie*, adenovirus y citomegalovirus. Se debe administrar AAS a dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg/día) durante seis semanas. Los corticoides deben reservarse para los casos en los que no exista repuesta al tratamiento.

Pericarditis purulenta. Puede ser debida a neumococo, estreptococo, estafilococo, *Haemophilus influenzae* y gramnegativos. Es frecuente la presencia de taponamiento cardíaco y más del 30% de los casos evolucionan a una pericarditis constrictiva. En niños es una afectación rara y casi siempre se asocia a infecciones tras cirugía cardíaca. El tratamiento consiste en antibióticos de amplio espectro y siempre se debe realizar un drenaje quirúrgico con limpieza asociada de la cavidad pericárdica y del mediastino.

Pericarditis asociada a colagenosis. Muchas conectivopatías y vasculitis pueden presentar derrame pericárdico o pericarditis. El LED puede asociarse a pericarditis con derrame y, ocasionalmente, taponamiento cardíaco. En la artritis idiopática juvenil la fiebre y el derrame pericardio pueden preceder a la afectación articular.

PERICARDITIS CONSTRICTIVA

La constricción pericárdica se caracteriza por la dificultad del llenado diastólico secundario al engrosamiento del pericardio parietal o visceral. A diferencia del taponamiento en el que existe una dificultad al llenado durante toda la diástole, en la pericarditis constrictiva la dificultad a la repleción ocurre sólo en los dos tercios finales, dejando libre la protodiástole. La etiología de la pericarditis constrictiva es idiopática en la mayor parte de los casos. Otras causas son la pericarditis tuberculosa, purulenta y post cirugía cardíaca.

Clínica. Los síntomas que predominan son los de insuficiencia cardíaca derecha con edemas, ingurgitación yugular, hepatomegalia y ascitis. La auscultación cardíaca es característica presentando un ruido diastólico 0,1 segundos tras el 2º ruido, llamado chasquido pericárdico. Este ruido corresponde a la detención brusca del llenado ventricular por el pericardio no distensible. Esto se va a traducir en el pulso yugular que presenta un descenso diastólico muy rápido (colapso Y), debido a la rápida entrada de la sangre en el ventrículo derecho durante el inicio de la diástole (protodiástole). En la curva de presión ventricular aparece el típico patrón de raíz cuadrada o signo de la meseta.

Diagnóstico. Son fundamentales las pruebas de imagen. En la radiografía de tórax existe calcificación en el 50% de los casos y puede existir cardiomegalia. Las calcificaciones pericárdicas se localizan más frecuentemente en la cara anterior del VD y en el surco aurículo-ventricular, por tanto se visualiza mejor en la proyección lateral que en la postero-anterior. Cuando no existen calcificaciones el diagnóstico es más complicado. La TC puede mostrar el engrosamiento pericárdico pero la RM

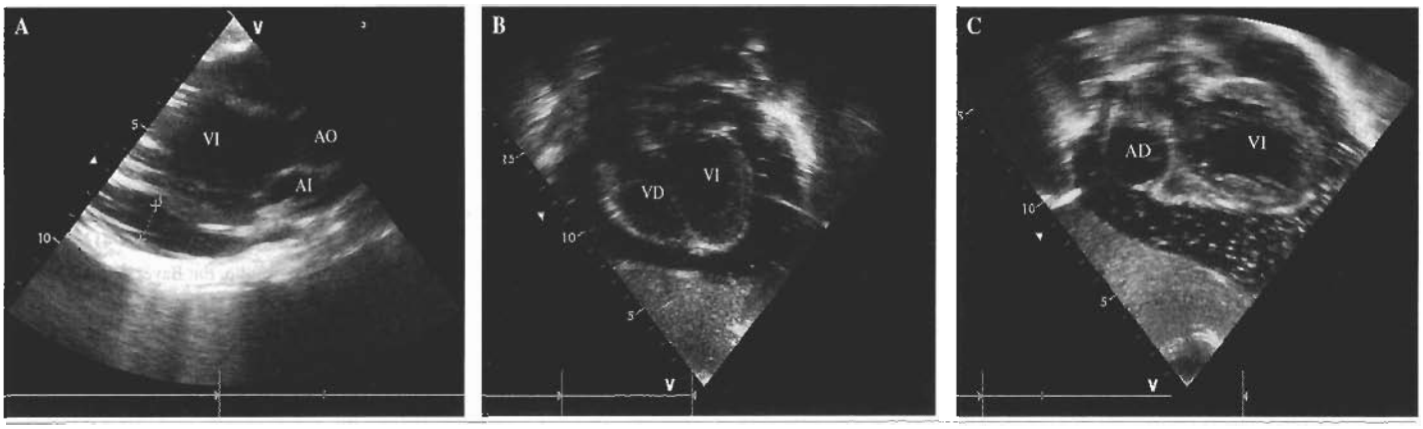


Figura 17.11.2. A) Ecocardiografía en proyección paraesternal del eje largo. Derrame pericárdico de 1 cm que sólo afecta a la pared libre del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo; AO: aorta; AI: aurícula izquierda. B) Ecocardiografía en proyección subxifoidea. Derrame pericárdico severo que rodea el ápex cardíaco; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho. C) Ecocardiografía en proyección subxifoidea durante una pericardiocentesis. Derrame pericárdico severo que rodea todo el corazón. El derrame fue hemático. Las zona más ecogénicas que flotan en el derrame corresponden a suero fisiológico inyectado en la cavidad pericárdica para comprobar que no se había puncionado alguna cavidad cardíaca. AD: aurícula derecha; VI: ventrículo izquierdo.

es la técnica más sensible e incluso puede identificar la atrofia del miocardio adyacente. El diagnóstico diferencial se debe realizar siempre con la miocarditis restrictiva, en esta entidad es típico el gran aumento de tamaño de ambas aurículas.

Tratamiento. Es conservador con diuréticos y restricción hidrosalina en los casos en que la constricción es ligera. En los casos graves, cuando existen síntomas congestivos, pericardiectomía.

DERRAME PERICÁRDICO

Es el acúmulo de líquido en la cavidad pericárdica entre las hojas parietal y visceral. Puede ser seroso, purulento o hemático y estar causado por múltiples causas infecciosas, mecánicas, traumáticas que se superponen con las causas de pericarditis. El pericardio es muy distensible en condiciones normales. La aparición de los síntomas se relaciona con el aumento de la presión intrapericárdica, que depende del volumen de líquido, de la velocidad con la que el líquido se acumula y de las características de éste. En ocasiones, derrames de lenta acumulación pueden provocar pocos síntomas. La duración depende de la causa y se considera crónico cuando dura más de tres meses.

Clínica. Los síntomas se deben a compresión mecánica de las estructuras adyacentes. Puede existir disfagia por compresión esofágica, tos (tráquea), hipo (nervio frénico), afonía (nervio recurrente) o disnea (pulmón). La exploración puede ser normal y sólo cuando la presión intrapericárdica aumenta aparecen los síntomas del taponamiento cardíaco.

Diagnóstico. En la radiografía de tórax suele existir cardiomegalia. El método diagnóstico de elección es la ECO, ya que permite la cuantificación del derrame. En la ECO bidimensional, cuando el derrame provoca una separación posterior en diástole y sístole, se considera ligero. Si además el derrame rodea el ápex y ocupa la cara anterior del VD y la cara lateral del VI se considera grave (Fig. 17.11.2A y B).

Tratamiento. Depende de la enfermedad causal. La pericardiocentesis no está indicada salvo que exista taponamiento cardíaco (Fig. 17.11.2C).

TAPONAMIENTO CARDÍACO

Se produce por la compresión del corazón por el líquido pericárdico. Como se señaló previamente, cualquier derrame pericárdico puede finalizar en un taponamiento y éste puede ocurrir con poco líquido si el pericardio es poco distensible o si el líquido se acumula con rapidez. Cuando esto ocurre, la presión intrapericárdica aumentada dificulta la relajación cardíaca y el llenado de los ventrículos. Las presiones diastólicas de ambos ventrículos y las presiones auriculares prácticamente se igualan, provocando un aumento marcado de la presión venosa yugular y estasis hepática. Se produce una disminución del gasto cardíaco que provoca hipotensión, taquicardia y disminución de la perfusión periférica, con extremidades frías y pálidas.

Clínica. Las manifestaciones más frecuentes son la disnea y el dolor torácico. La aparición de taquicardia e hipotensión son signos de gravedad y necesitan atención urgente, ya que representan un gasto cardíaco disminuido. En la exploración destaca la presencia de una distensión venosa yugular con un aumento del colapso sistólico (onda x) y una ausencia de colapso diastólico (onda y). Otro signo característico, aunque no patognomónico, es el *pulso paradójico*. Se caracteriza por una disminución mayor de 10 mmHg en la presión arterial sistólica durante la inspiración. El pulso paradójico es la exageración de un fenómeno fisiológico descrito por Kussmaul y también puede observarse en la miocardiopatía restrictiva, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el embolismo pulmonar masivo y en los pacientes obesos.

Diagnóstico. La ECO es una ayuda importante, ya que demuestra el derrame pericárdico. Se han descrito muchos signos ecocardiográficos, como el colapso diastólico de la aurícula y del ventrículo derecho. No obstante, el diagnóstico de taponamiento cardíaco siempre debe basarse en la clínica.

Tratamiento. Es el drenaje urgente de la cavidad pericárdica. Puede ser mediante pericardiocentesis o drenaje quirúrgico. La pericardiocentesis resuelve más del 70% de los taponamientos. Cuando no es eficaz o recidiva, está indicado el drenaje quirúrgico con biopsia pericárdica.

LESIONES CONGÉNITAS DEL PERICARDIO

Ausencia congénita de pericardio. Esta rara anomalía puede ser completa o parcial y en general se asocia a otras malformaciones congénitas, como la CIA, la válvula aórtica bicúspide, el quiste broncogénico o el secuestro pulmonar. Afecta con más frecuencia al pericardio del lado izquierdo (70% de los casos). La ausencia de pericardio en general no provoca síntomas. En ocasiones puede existir dolor precordial por movilidad excesiva de las estructuras cardíacas o de características isquémicas por torsión del pedículo vascular y de las arterias coronarias. Una complicación potencialmente mortal de la ausencia parcial de pericardio es la estrangulación de la aurícula izquierda o del ventrículo izquierdo a través del defecto. El diagnóstico se realiza mediante TC o RM. Cuando el defecto es completo no es necesario el tratamiento. En los defectos parciales se debe realizar escisión de la orejuela izquierda con pericardioplastia o pericardiectomía.

Quistes pericárdicos. Son malformaciones raras que se localizan de forma característica en el ángulo costofrénico derecho. Son uniloculares y están llenos de líquido claro. No provocan síntomas y en general son hallazgos al practicar una radiografía de tórax. La ECO o la TC confirman el diagnóstico. El tratamiento es conservador, ya que en los estudios a largo plazo los pacientes permanecen asintomáticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cakir O, Gurkan F, Balci AE et al. Purulent pericarditis in childhood: ten years of experience. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1404-8.
- Karam SE, Haddad J, Abou Charaf C et al. Pericardial effussion in the neonate a complication of umbilical catheters. *Arch Pediatr* 2003; 10: 550-1.
- Mok GC, Menahem S. Large pericardial effusions of inflammatory origin in childhood. *Cardiol Young* 2003; 13: 131-6.
- Nowlen TT, Rosenthal GL. Pericardial effussion and tamponade in infantrs with central catheters. *Pediatrics* 2002; 110: 137-42.
- Raatikka M, Pelkonen PM, Karjalainen J et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents: report of 15 cases. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 759-64.
- Rheuban KS. Pericardial diseases. En: Moss and Adam's. Heart Disease in infants, children, and adolescents. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott-Willians & Wilkins, 2001. p. 1287-96.
- Sagristà J, Almenar L, Ferrer JA et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en patología pericárdica. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 394-412.
- Sagristà J, Mercé J, Soler J. Enfermedades del pericardio. En: Bayés de Luna A. Cardiología Clínica. Barcelona: Masson, 2003. p. 662-73.
- Sagristà Sauleda J. Diagnóstico y guía terapéutica del paciente con taponamiento cardíaco o constricción pericárdica. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 195-205.
- Vermeylen D, Hennequin Y, Pardou A. Acute neonatal collapse resulting from pericardial effusion. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 689-91.

17.12 Insuficiencia cardíaca

J. Ardura

En la edad infantil, la insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo, no una enfermedad, y tiene peculiaridades y características que plantean dificultades en el diagnóstico y tratamiento de la complicación más frecuente de las enfermedades cardíacas. El aparato cardiovascular satisface las necesidades metabólicas del organismo, en condiciones basales, mediante el transporte de nutrientes, regulado por un conjunto de órganos y sistemas que se encuentran interrelacionados. En esta relación, aparentemente sencilla, existen puntos oscuros en su explicación: el corazón como bomba, el sistema vascular arteriovenoso, la sangre, el riñón, el sistema neuroendocrino y los mecanismos reguladores del volumen líquido del organismo. En las situaciones de mayor exigencia, por esfuerzo o sobrecarga, la referida organización dispone de mecanismos de reserva funcional que le permiten afrontarlas con eficacia.

Contractilidad cardíaca. La contracción miocárdica se produce por interacción de la actina y la miosina a través de puentes químicos, y es regulada por un sistema que implica el movimiento del calcio en la célula. En estado de reposo, el complejo proteico tropomiosina-troponina impide la formación de los puentes químicos entre actina y miosina, manteniendo la relajación del estado basal. Con la llegada del potencial de acción a la membrana celular, se abren los canales del calcio y se activa la bomba sodio-calcio (saca iones sodio y mete iones calcio). El calcio y la despolarización producen gran liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico al citosol y el aumento de la concentración de calcio en el sarcoplasma; un cambio de conformación en el sistema regulador tropomiosina-troponina, que permite la interacción entre actina y miosina, dando lugar a la contracción muscular. Mediante consumo de ATP, el calcio pasa de nuevo al retículo sarcoplásmico o al exterior celular y se produce la relajación como proceso activo con gasto energético.

El proceso de contracción-relajación es regulado, entre otros moduladores, por el receptor adrenérgico beta$_1$, a través del estímulo de la enzima adenilatociclasa y la producción consecuente de AMP cíclico (AMPc). El aumento intracelular de AMPc estimula proteincinasas que determinan la entrada de calcio por los canales de la membrana, así como el movimiento de liberación y captación en las organelas. La secuencia sigue con la inactivación del AMPc por la enzima fosfodiesterasa que antagoniza la contracción. Muchos fármacos inotrópicos tienen, como mecanismo final de acción, la modificación del AMPc o del calcio intracelular. Los simpaticomiméticos (dobutamina, dopamina, noradrenalina), a través del receptor beta1 adrenérgico, estimulan la adenilatociclasa. Los inodilatadores del grupo amrinona y milrinona inhiben la fosfodiesterasa, con lo que se frena la degradación del AMPc y, por un camino contrario, mantiene elevados sus niveles citosólicos. Los digitálicos inhiben la bomba sodio-potasio (ATP-asa) de membrana, con lo que se frena su capacidad de expulsión de sodio, dando lugar a un aumento de su concentración intracelular, que activa la bomba sodio-calcio, incrementa el calcio intracelular y, finalmente, produce la contracción. La administración conjunta de algunos fármacos permite utilizar los diferentes mecanismos de acción para potenciar los efectos inotrópicos, o bien la combinación de sus efectos miocárdicos y vasculares de forma simultánea.

Sistemas de compensación. Para alcanzar el objetivo de mantener un gasto cardíaco adecuado a las necesidades, se ponen en marcha mecanismos de adaptación que conciernen al corazón en cuanto bomba; a la circulación y al riñón como reguladores del flujo, y a sistemas neurohumorales que interaccionan con ambos. Con los *primeros signos de compromiso hemodinámico*, se activan los mecanismos fisiológicos que conservan el líquido extracelular para preservar la variabilidad de los parámetros hemodinámicos en el rango normal (presión arterial y de llenado, volumen/minuto). A través de los receptores aferentes en aurículas, circulación pulmonar, hígado, sistema nervioso central, etc., el riñón activa sus mecanismos eferentes a través de la filtración glomerular, la respuesta simpática y neurohumoral. El resultado final es la retención de agua y sodio, con el fin de aumentar la precarga y, secundariamente, el gasto cardíaco y el rendimiento contráctil.

Con la vasoconstricción de las arteriolas eferentes renales, se libera angiotensina I y, mediante la hormona convertidora, da lugar a la angiotensina II, que aumenta la retención de sodio y agua en los túbulos proximales por acción coloidosmótica y directa en el transporte. Al mismo tiempo, la angiotensina I incrementa la secreción de aldosterona para favorecer la retención de sodio en los túbulos colectores. Los niveles de hormona antidiurética también se encuentran elevados en la IC, provocando disminución de la eliminación de agua por el riñón y respuesta vasoconstrictora que determina el descenso del flujo en los territorios esplácnicos, en particular hígado y riñón. El *péptido natriurético auricular* se libera con la distensión de las aurículas y tiende a contrarrestar los efectos precedentes, produciendo vasodilatación y natriuresis por aumento de la filtración glomerular. Sin embargo, la subida en su concentración plasmática solamente se ha relacionado con alteraciones de la función ventricular en casos de IC por afectación del miocardio; y su infusión en casos de IC no ha producido efectos beneficiosos de relieve. Las *prostaglandinas renales* PGE_2, PGI_2 y PGF_2-alfa también están implicadas en estos mecanismos, con efectos favorables y son inducidas por los agentes previamente citados como vasoconstrictores, a modo de efecto compensador, pero no se ha determinado un papel concreto de aplicación clínica.

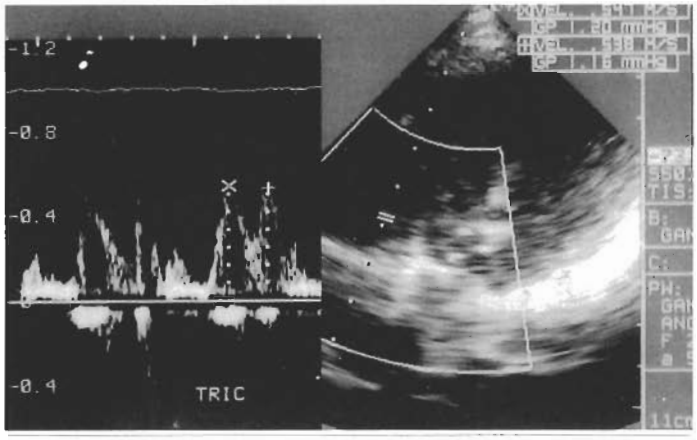


Figura 17.12.1. ECO-Doppler pulsado del llenado auriculoventricular. Los picos corresponden a la velocidad de flujo de llenado precoz (E) y tardío (A). Obsérvese que alcanzan la misma velocidad (0,54 y 0,53 m/seg), como testimonio de inadecuada distensibilidad ventricular, que obliga a un mayor impulso de la sístole auricular para acelerar la repleción.

De forma que la *insuficiencia cardíaca no es el resultado del fallo exclusivo del corazón*, ni las manifestaciones clínicas sintomáticas dependen sólo del fallo de la contractilidad. La función cardiovascular se expresa por el *gasto*, que se toma como el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca. El volumen sistólico depende de factores como la precarga, contractilidad y postcarga que, a su vez, dependen de otros (tamaño cardíaco, presión y contractilidad auricular, inotropismo, tensión de la pared cardíaca, resistencias arteriales). Por tanto, deben evaluarse las circunstancias que les conciernen y las variables que los expresan, para alcanzar el objetivo final de mantener el gasto.

La traducción fisiopatológica de los mecanismos patogénicos referidos se puede resumir en los *hechos compensadores* que a continuación se detallan: 1) *reserva del oxígeno venoso,* que se utiliza al aumentar la extracción de oxígeno por parte de los tejidos, dando lugar a mayor diferencia arterio-venosa respecto al estado normal, a lo que se suma el incremento de la capacidad de metabolismo anaerobio; 2) *máxima frecuencia cardíaca eficaz* que, al incrementar el gasto o volumen minuto cardíaco, ofrece mayor volumen de sangre y de oxígeno a los tejidos, en la unidad de tiempo; 3) *reserva de volumen/latido sistólico y diastólico,* que también dan lugar a un mayor gasto cardíaco, a expensas del aumento de la capacidad de recepción diastólica y de mayor grado de reducción de la luz ventricular en la sístole; 4) *trabajo cardíaco,* propiamente dicho, mejorando la contractilidad, la eficacia o trabajo útil, sin aumento paralelo en el consumo de energía; 5) *reserva vascular de la circulación coronaria,* que facilita el trabajo cardíaco, gracias a un mayor grado de la ya notable extracción tisular de oxígeno por el miocardio. La caída tensional de oxígeno, así provocada, da lugar a una reducción en las resistencias del sistema coronario, originando un aumento del flujo y, consecuentemente, de la oferta sanguínea al miocardio; 6) *aumento del tamaño cardíaco* que, según la teoría de Frank-Starling, determina un aumento en la tensión de la fibra miocárdica a medida que se distiende; 7) *hipertrofia,* que parece contribuir a mantener la compensación de la función alterada en períodos prolongados. En la IC se produce una *inducción de genes* que conducen a la hipertrofia; la sobrecarga de presión determina el aumento de expresión de oncogenes celulares y de protooncogenes de crecimiento, que producen el aumento de miosina y la hipertrofia.

Existen técnicas hemodinámicas, isotópicas y ecocardiográficas, que permiten *explorar los mecanismos funcionales y de reserva*, pero no existe ningún parámetro capaz de cuantificar, por sí mismo, la función ventricular sistólica y diastólica. En el 30-40% de casos de IC se anticipan anomalías diastólicas por alteración de la relajación, antes de que se presenten los síntomas y cuando todavía se conserva la función sistólica. Situación que puede ser explorada mediante Doppler pulsado de las válvulas auriculoventriculares, a través de los índices de deceleración, relajación isovolumétrica, tiempo de pico de flujo de diástole precoz (E) y de sístole auricular (A), y relación E/A. Esto hace posible un diagnóstico y tratamiento más precoces y con mejores resultados (Fig. 17.12.1). Un ejemplo es el seguimiento ecográfico para detectar fallo diastólico en los pacientes tumorales sometidos a quimioterapia con efectos cardiotóxicos. Cuando esta reserva se agota, o no puede suplir el grado de sobrecarga impuesta, porque ya viene siendo utilizada debido a la existencia de enfermedad cardíaca previa, se produce la *descompensación del sistema o insuficiencia cardíaca*. Es decir, el gasto cardíaco es insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo en estado basal, dando lugar a un síndrome clínico sintomático, en un contexto de síndrome hemodinámico que incluye la propia caída del gasto, junto con el aumento de presión capilar pulmonar y de llenado auricular. La anormalidad fundamental reside en la *depresión de la contractilidad del miocardio*, pero la IC constituye la expresión del *fallo de los procesos compensadores y de reserva*, activados por diversos mecanismos y tipos de sobrecarga cardiovascular, por lo que constituye una situación sindrómica.

Cuadro 17.12.1. Causas más comunes de insuficiencia cardíaca (por orden de frecuencia)

Cardiopatías congénitas	Miocardiopatías
Afecciones pulmonares	Afecciones inflamatorias
Afecciones pericárdicas	Tóxicos
Infecciones	Hemangiomas y fístula A-V
Anemias	Hipocalcemia
Hipertensión arterial	Taquicardia
Disritmias	Hipoglucemia
Enfermedades musculares	Tumores
Patología fetal	

ETIOLOGÍA

Las causas que llevan a IC son numerosas y pueden relacionarse directamente con alguno de los mecanismos fisiopatológicos enunciados, aunque en la práctica personal predominan las que se ordenan por su cuantía en el Cuadro 17.12.1. Del mismo se desprende que no todas las situaciones de IC se producen en niños con afectación cardíaca previa, lo que puede motivar retraso en el diagnóstico y una orientación terapéutica distinta. Se hará el diagnóstico del síndrome de IC cuando concurran los criterios imprescindibles, con independencia de los factores etiológicos. Es muy demostrativo el predominio de las CC como factor causal (hasta el 93% en lactantes, según Engle). Todas estas causas pueden actuar de acuerdo con cinco mecanismos clásicos: 1) *sobrecarga de volumen* por aumento de la precarga (cortocircuito, fístula arteriovenosa, regurgitación valvular); 2) *disminución de la precarga* con dificultad al llenado ventricular (taponamiento pericárdico, adiastolia por taquicardia extrema); 3) *sobrecarga de presión a la eyección* por aumento de la postcarga (estenosis sigmoideas aórtica y pulmonar, coartación aórtica, hipertensión arterial); 4) *alteraciones de la contractilidad* por afectación intrínseca o específica del miocardio (miocarditis, miocardiopatías, depósito miocárdico en las alteraciones metabólicas); 5) *perturbaciones del ritmo y de la frecuencia cardíaca* en el caso de taquicardia, bradicardia y disritmia en general.

SINTOMATOLOGÍA

Por contraposición al adulto, en el que la IC es con frecuencia de evolución crónica, con mayor implicación de factores neurohumorales, en el niño predomina la IC aguda con mayor relieve de los factores hemodinámicos, y las manifestaciones clínicas son de urgencia vital. En los primeros predomina la etiología médica (miocardiopatías, hipertensión arterial, isquemia coronaria), mientras que en los niños es más frecuente la etiología de solución quirúrgica (CC). Los síntomas y signos clínicos de IC, como se sabe, no sólo dependen del fracaso intrínseco del corazón, sino de los restantes factores reguladores. Así, el estado contráctil del miocardio, principal factor de rendimiento cardíaco, ya se encuentra reducido al 50% de su función cuando aparecen los primeros sínto-

Cuadro 17.12.2. Síntomas y signos observados al ingreso (excluída cardiomegalia)

Sudoración	24%
Cianosis	42%
Tiraje	59%
Latido ventricular derecho	60%
Disnea	70%
Soplo	84%
Hepatomegalia	100%
Taquicardia	100%
Polipnea	100%

mas. Tampoco la caída del gasto cardíaco es factor inicial, por otra parte adecuado en su cuantía cuando decae el estado contráctil, ya que va ligado a condicionantes periféricos preferentemente, y antes que la caída del gasto y de la contractilidad, ya hay signos de alteración de la función diastólica en el 30% de los casos. Son los mecanismos de reserva, en su intento de sostener la función deteriorada los que, a través de los efectos secundarios, provocan la aparición de las *primeras nanifestaciones*: disnea, taquicardia, sudoración, palidez, frialdad, edemas. Posteriormente, hacen su aparición los síntomas que traducen la caída del gasto cardíaco: hipotensión, oliguria, debilidad, fatiga, confusión mental.

En el Cuadro 17.12.2 se agrupan los *síntomas y signos* obtenidos en la experiencia propia en el momento de su ingreso en el hospital. A continuación se comentan los de mayor valor:

Edad. Es un hecho clínico primordial, ya que la mayor incidencia de IC se produce en los primeros meses de la vida, sobre todo en el primer trimestre. Para algunos, el 90% de los casos de IC ocurre en el primer año (la mayor parte durante el primer semestre y un 20% en la primera semana). Además, existe un predominio de los varones (1,6/1). Se vienen considerando como datos cardinales para establecer el diagnóstico de IC: taquicardia, polipnea, hepatomegalia y cardiomegalia.

Taquicardia. En su intento por mantener el volumen/minuto y gasto cardíaco, los mecanismos de reserva producen un aumento de la frecuencia de los latidos. En principio el mecanismo es eficaz pero, posteriormente, resulta agravante, por el acortamiento del período diastólico que conlleva, planteando dificultades al llenado ventricular. Debe buscarse este síntoma en condiciones de calma y reposo, para que tenga valor. Es significativa una frecuencia superior a 160 l/min. A veces es tan elevada, que se requiere el concurso del trazado eléctrico para su recuento exacto. Nuestro promedio ha sido de 158 l/min, con extremos en 48 y 214 l/min. Es raro comprobar en edad pediátrica una frecuencia cardíaca inferior a 50 l/min, pero en el lactante puede condicionar IC, si se mantiene de forma prolongada.

Polipnea. La frecuencia respiratoria superior a 60 movimientos/min se considera dato con valor diagnóstico, en condiciones de exploración similares a las del recuento de los latidos cardíacos. Junto a la taquipnea, es casi constante el tiraje y en niños mayorcitos los estertores húmedos de burbujas, dato que no se obtiene, sin embargo, en los lactantes con fallo del ventrículo izquierdo. Esto parece debido al predominio del edema intersticial sobre el alveolar. La disnea es condicionada por elevación de las presiones telediastólicas de VI, que se transmiten al campo pulmonar, dando lugar a encharcamiento y disminución de la distensibilidad del parénquima.

Hepatomegalia. Es franca, rebasando con frecuencia los límites del ombligo; algunos han dicho que «se le ve crecer». El borde es más bien romo y a veces, difícil de palpar. Conviene precisar el tamaño en cm y distinguirla de otras etiologías, por ejemplo, RN sano o síndrome de taquipnea con enfisema. El dolor que aqueja al niño mayor en la palpación no suele ser objetivable en el lactante. La congestión hepática traduce el edema y la ingurgitación yugular tampoco fácil de comprobar en el niño pequeño, aunque la presión venosa central se muestre elevada.

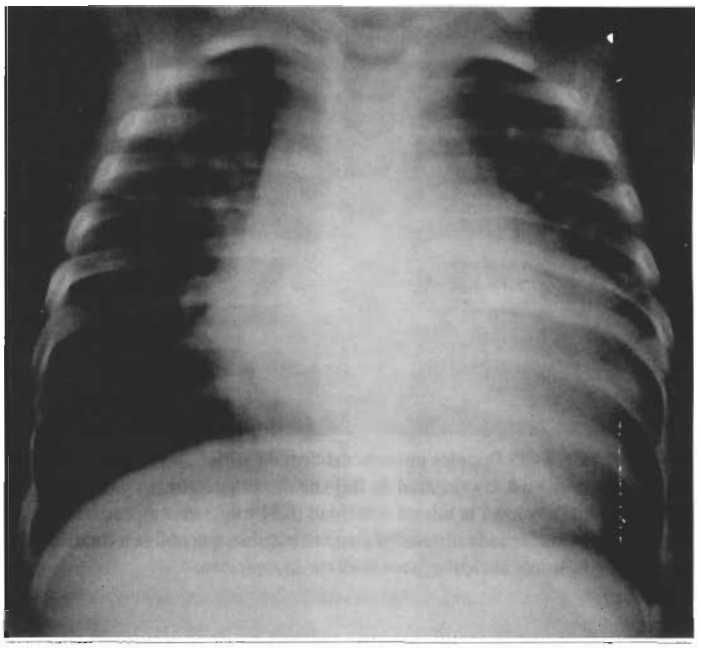


Figura 17.12.2. Insuficiencia cardíaca por fibroelastosis endocárdica en un lactante. Además del aumento de volumen cardíaco, se aprecia distribución circulatoria en vértices.

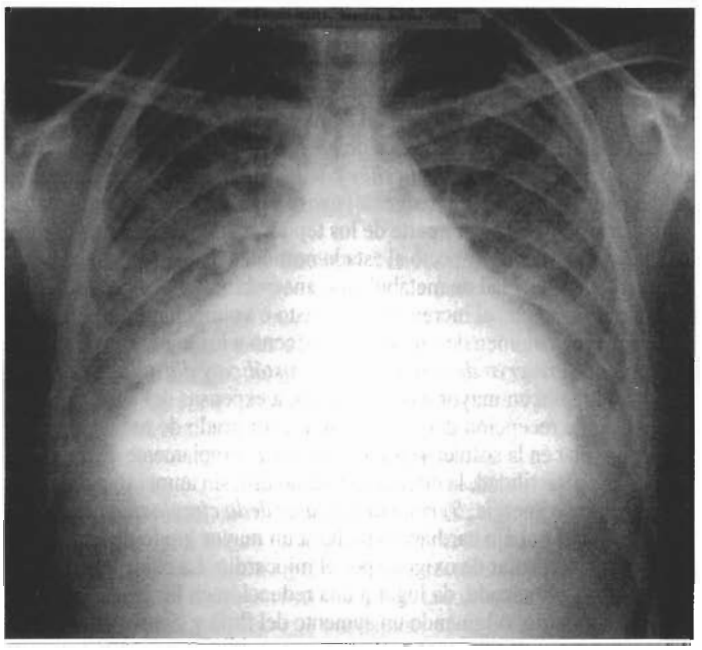


Figura 17.12.3. Insuficiencia cardíaca por carditis reumática. Dilatación global del corazón con estasis pulmonar y edema en la circulación pulmonar apical y contorno hiliar.

Cardiomegalia. Sin cardiomegalia no hay insuficiencia cardíaca, salvo en algunas excepciones: miocarditis en la fase inicial, retorno venoso anormal con obstrucción al flujo, otros tipos de obstrucción al llenado ventricular. Conviene confirmarla con el índice cardiotorácico, siendo normal el 60% en el primer mes, 55% hasta 2 años y 50% después de 2 años. Aunque la silueta del corazón puede informar sobre las características de la cardiopatía subyacente, las modificaciones del volumen afectan al contorno y dificultan posibles apreciaciones en sentido diagnóstico (Fig. 17.12.2).

También sufren cambios las *imágenes radiológicas pulmonares*. La estasis y la hipertensión venocapilar se traducen por tractos hiliofugales marcados, opacificación de los vértices y engrosamiento y borrosidad de los hilios (Fig 17.12.3); y, con el edema, aparecen líneas correspondientes a los vasos linfáticos ingurgitados. Asimismo, las modificacio-

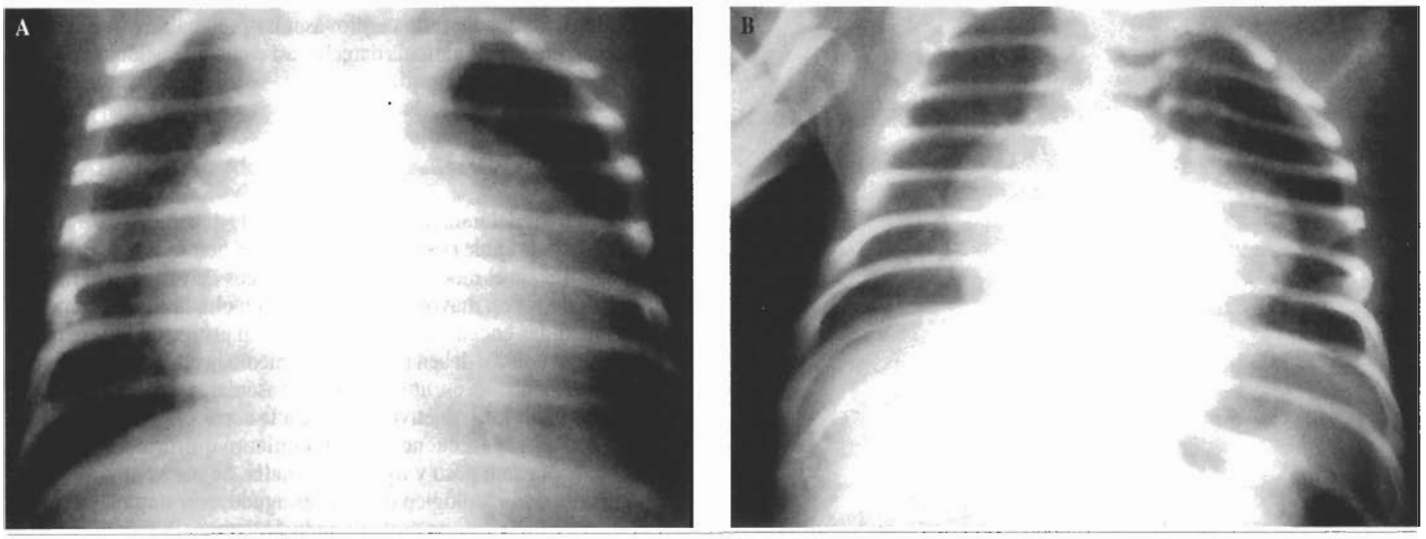


Figura 17.12.4. Insuficiencia cardíaca por hipoglucemia en RN. A) En el momento del diagnóstico es patente la cardiomegalia global. B) Disminución a las 24 horas del tratamiento con glucagón.

nes de posición y volumen del hígado resultan apreciables en la radiografía. Según el mecanismo de Frank-Starling, el aumento del volumen cardíaco es una medida de reserva, que trata de compensar el fallo de la bomba. La distensión excesiva de las miofibras llevará a la disrupción de los sarcómeros y a la pérdida de efectividad en su intento de compensación. En la evolución, la radiografía es un documento estático que constituye una guía útil para valorar la respuesta al tratamiento (Fig 17.12.4).

Otros síntomas. No ofrecen el mismo valor en cuanto a criterios de IC, bien por su menor constancia, o por las dificultades que entraña su obtención:

Galope. Se debe a un ruido producido por la distensión brusca del corazón en la diástole, y aparece antes de que se produzca la descompensación. De ahí que se le haya dado valor de signo de alarma o alerta en el miocardio que pide ayuda. Es casi constante, pero difícil de obtener cuando la taquicardia es muy elevada, o cuando se oyen ruidos diastólicos motivados por la anomalía cardíaca subyacente. El fonocardiograma puede ser de ayuda.

Fatiga. No debe confundirse con la disnea. Tiene su origen en la caída del gasto cardíaco y aparece cuando fallan los mecanismos compensadores. La disnea es efecto secundario de los mismos, la fatiga, consecuencia de su fracaso. Es, sobre todo, patente cuando se trata de realizar un trabajo o acción física. En el lactante aparece en la toma de alimento, con reiteradas detenciones, rechazo o falta de interés por la misma. Debe indagarse de forma inquisitiva ya que, para el entorno familiar, puede no ser dato de interés o atribuirlo a rinitis o a una circunstancia banal.

Edemas. En esta ocasión tienen más valor negativo que positivo, por su rareza en el lactante, donde el acúmulo de agua se traduce más por la hepatomegalia y la ganancia ponderal. Suponen un fallo del corazón derecho y cuando pueden hacerse objetivables deben buscarse en la región sacra y a veces en los párpados, dorso de las manos o de pies (edema pseudonefrótico del RN en IC). El peso del niño en el momento del ingreso, incluso con grave afectación, no debe ser omitido.

Sudoración. Sobre todo cefálica. Es consecuencia de la excesiva secreción de catecolaminas, que tratan de mejorar la dinámica cardíaca, o bien como mecanismo para reducir la inflación hidroelectrolítica.

Oliguria. Como la fatiga y la sudoración, puede pasar desapercibida si no se pregunta expresamente por su presencia. La colocación de una bolsa para la recogida de orina va a ser de gran utilidad para comprobar el momento en que se restablece un gasto cardíaco adecuado (motivo de la oliguria), y como la luz verde que autoriza al empleo de potasio, en caso de que fuera necesario.

Más síntomas y signos ofrecen *información adicional*: características de los pulsos y de la tensión arterial (disminuidos a consecuencia del bajo gasto cardíaco), color gris-cianótico de las extremidades (estasis periférica y mayor extracción de oxígeno por los tejidos), frialdad de la piel (caída del gasto, vasoconstricción por catecolaminas); elevación de temperatura (falta de riego cutáneo e irradiación consecuente), apatía y confusión (bajo riego cerebral), excitabilidad (casi siempre por acidosis).

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Cabe la utilización de «criterios», con ventajas sustanciales sobre algunos inconvenientes. Por ejemplo, permiten establecer el diagnóstico de IC en un caso cuya etiología sea anemia aguda con corazón sano, situación más difícil de conocer si se apoya en aspectos parciales, como el etiológico, que más bien llevaría a confusión. Para abordar el aspecto diagnóstico parece útil la siguiente *sistemática*: a) criterios para el diagnóstico positivo de IC; b) pruebas complementarias; c) diagnóstico etiológico; d) diagnóstico diferencial, ampliable a la edad prenatal.

Diagnóstico. Con algunas limitaciones excepcionales, se considera el diagnóstico de IC cuando concurren conjuntamente: taquicardia, polipnea, hepatomegalia y cardiomegalia, conocidos hechos clínicos, que son expresión de los efectos secundarios de los mecanismos de compensación del fallo cardíaco. Por tanto, pueden llevar al diagnóstico con alguna precocidad, incrementando las posibilidades terapéuticas. Al ser fácilmente reconocibles, vienen a constituir verdaderos signos de alarma. Como se sabe, otros síntomas y signos clínicos tienen menor valor por su inconstancia o captación cuestionable. Hay métodos de valoración basados en la respuesta sintomática a la actividad física, como la clasificación en cuatro estadios (I-IV) de la *New York Heart Asociation* (NYHA), matizada desde 1994 por la asociación o no a cardiopatía (a-d), pero no es un sistema aplicable a la mayor parte de los niños, que experimentan el fallo cardiovascular en los primeros meses de vida.

Pruebas complementarias. En primer lugar, la cuantificación de la cardiomegalia mediante radiología. Otras precisan, con mayor o menor fineza, el grado y exactitud del fallo cardíaco (relación fuerza-velocidad, medición de intervalos sistólicos, velocidad de acortamiento máxima), pero son parámetros que escapan al alcance y comprensión del pediatra y, por tanto, su conocimiento y empleo no ofrecen la misma ayuda que la clínica y otras exploraciones sencillas; por ello es suficiente dejar constancia. Los índices Doppler de función diastólica, mediante el estudio de los flujos en las válvulas aurículo-ventriculares, ofrecen una alternativa más cercana a la práctica clínica. En particular el tiempo de relajación isovolumétrica, velocidad de llenado precoz (E), llenado por sístole auricular (A) y su relación E/A (normal 1,5 ± 0,4) (Fig 17.12.1), aunque tienen la dificultad de la correcta medición. Los parámetros de función sistólica medidos en eco modo TM (Fig 17.12.5) son también asequibles (valores normales: fracción de eyección > 50%; fracción de acortamiento > 25%), pero no tienen la precocidad de la función diastólica.

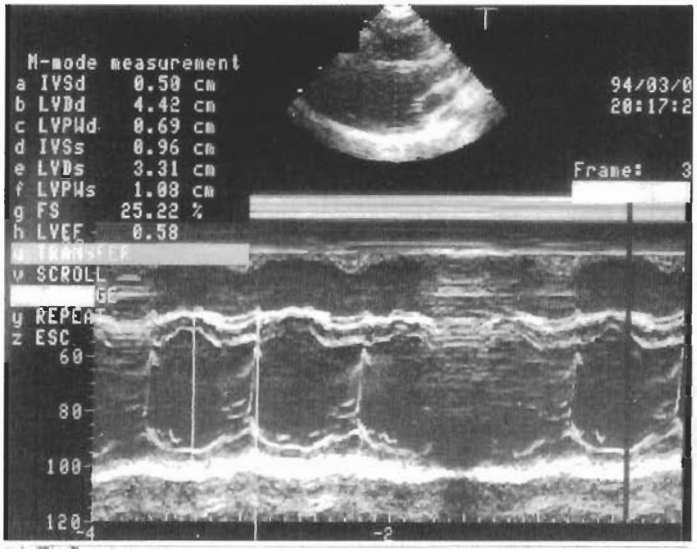


Figura 17.12.5. Ecocardiograma modo TM. El corte de estructuras en ECO bidimensional permite obtener un corte lineal, para medir las variaciones de diámetro en sístole y diástole y por la fórmula de Teicholtz deducir las fracciones de eyección (LVEF 58%) y de acortamiento (FS 25%).

La mayor parte de las pruebas citadas a continuación no ofrecen tanta ayuda en el diagnóstico, como en la guía y control de la efectividad de las medidas terapéuticas (laboratorio, ECG), o para precisar el grado de afectación del paciente (pH, gases en sangre), ya que exploran la intensidad del fracaso hemodinámico y la utilización al máximo de los mecanismos de reserva. De entre ellas, el ECG es el medio más asequible para detectar precozmente un excesivo aporte de digital o la saturación óptima del miocardio. El valor hematocrito, natremia, kaliemia, calcemia y proteínas séricas, permite juzgar la disminución de perfusión renal y dilución por retención hídrica. La balanza para control del peso y la bolsa de orina para cuantificar la diuresis son de valor en cuanto al control de la restitución funcional cardíaca. Equilibrio ácido-básico, presión parcial de oxígeno y carbónico en sangre arterial y pulsioximetría transcutánea son imprescindibles en la valoración del fracaso hemodinámico, indicadores de medidas terapéuticas y parámetros para su vigilancia y control.

Diagnóstico etiológico. La anamnesis, la exploración y, sobre todo, los exámenes complementarios, además de la ecocardiografía, permiten conocer la etiología en la mayor parte de los casos, por ejemplo, si se trata de una CC por cortocircuito a nivel del tabique interventricular, IC por anemia, por hipocalcemia, hipoglucemia, hipertensión arterial o por bradicardia. Algunas medidas terapéuticas serán condicionadas en ciertos casos por la causa del fallo cardíaco (aporte de glucosa, glucagón, calcio, concentrado de hematíes).

Diagnóstico diferencial. Se establece ante dos síntomas guía comunes: la dificultad respiratoria y el edema. Por insuficiencia respiratoria o excesivo trabajo respiratorio se expresan una serie de problemas que deben tomarse en consideración: neumonía, asma, obstrucción de vías respiratorias altas y, en el período neonatal, distrés respiratorio, sepsis, anemia, lesión neurológica, hipoglucemia e hipocalcemia. En cuanto al edema, se tendrán en cuenta: síndrome nefrótico, insuficiencia renal, enfermedad pierde proteínas, malnutrición, edema angioneurótico, mixedema, triquinosis y tratamiento con corticoides.

Diagnóstico prenatal. Existen situaciones que pueden causar fallo cardiocirculatorio prenatal, como disritmias por taquicardia o bradicardia, corioangioma placentario y diversas malformaciones cardíacas. La IC puede ser diagnosticada en el feto, sobre todo durante los últimos dos tercios de la gestación, por ecocardiografía. Pueden identificarse las causas y efectuarse tratamiento con fármacos administrados a través de la madre, valorando el efecto por ultrasonidos. El ECO fetal ha contribuido a ampliar el conocimiento de las condiciones y evolución natural de la IC prenatal, así como al desarrollo de nuevos fármacos para su tratamiento. Son criterios de fallo cardiovascular prenatal: *hydrops fetalis*, dilatación cardíaca y de aurícula derecha, así como alteraciones de la frecuencia y el ritmo.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Los objetivos del tratamiento contemplan: 1) disminución de la mortalidad; 2) mejoría clínica sintomática; 3) mejoría hemodinámica; 4) curación etiológica. En el niño, los métodos médicos constituyen el tránsito a los quirúrgicos con mayor frecuencia que en el adulto. Por tanto, las primeras medidas encaminadas al soporte vital crítico de la fase aguda son comunes a ambos; deben realizarse en medio hospitalario, si es posible en cuidados intensivos, utilizando vías vasculares y con vigilancia de las variables vitales. El objetivo se dirige a la corrección etiológica, que depende con mayor frecuencia del tratamiento quirúrgico, matizado por los factores edad, peso y tipo de anomalía. Según se advirtió, en el niño el cuadro fisiopatológico de la IC es agudo, con síntomas expresivos y amenaza de la vida en corto período de tiempo. Por tanto, necesita una acción urgente, para normalizar la situación hemodinámica (gasto, presión capilar pulmonar). Si fracasa el tratamiento médico urgente, se recurre a la cirugía. Las medidas terapéuticas deben ir orientadas al restablecimiento de la propia función cardiovascular, en sus distintos aspectos. En este sentido, se centrará en: 1) reducción de las exigencias del organismo; 2) suplir y mejorar la función propia del corazón y corregir las perturbaciones derivadas de su fracaso; 3) tratamiento etiológico, en ocasiones de prioridad absoluta.

Reducir las necesidades y demandas del organismo

Las medidas se concretan como sigue:

Posición corporal adecuada. Reclinar al niño en un ángulo aproximado de 30°, mediante una simple elevación de la cabecera de la cuna, con lo que se disminuye el retorno venoso y así la congestión pulmonar y el trabajo respiratorio.

Alimentación. Debe evitarse el esfuerzo que supone, a veces mediante perfusión EV, hasta que desaparezca la taquipnea, fraccionando las tomas en volumen e intervalos, o con sonda nasogástrica y nutrición enteral a débito continuo. El aporte hídrico ha de reducirse a no más de 60 mL/kg en las primeras 24 horas, evitando si es posible el aporte de sodio. No obstante, deben suministrarse las calorías necesarias, correspondientes a la situación basal y al trabajo cardiorrespiratorio.

Sedación suave. Para atenuar la agitación, malestar y angustia, que son motivos de más sobrecarga, mediante los fármacos habituales en la práctica pediátrica, salvo en casos de franca insuficiencia respiratoria, que podría agravarse. En general, deben restringirse al máximo todas las maniobras asistenciales (toma de muestras, alimentación, higiene, exploraciones reiteradas), que pueden constituir sobrecarga y agravar al niño. La mejor ubicación asistencial es el área de cuidados intensivos, en particular si necesita ventilación asistida o el uso de fármacos inotrópicos o vasodilatadores, que exigen monitorización de las variables vitales.

Suplir el fallo cardíaco

Se deben corregir las perturbaciones derivadas y mejorar el rendimiento del corazón (volumen/minuto, contractilidad, presión de llenado), lo que requiere atender a los siguientes aspectos:

Aporte de oxígeno. Humedecido y guiado por los valores de la PaO_2 y saturación de oxígeno en sangre arterial o mediante pulsioximetría transcutánea, dada la intensidad de la extracción del oxígeno venoso como mecanismo de reserva cardíaca. Conviene emplear medios (sonda, mascarilla, carpas) que, manteniendo concentraciones de oxígeno adecuadas, son fáciles de conseguir y vigilar mediante monitorización de FiO_2 y de la saturación de oxígeno a través de pulsioximetría. Además, no interfieren con exploraciones y maniobras asistenciales y permiten utilizar aerosol o nebulizador en caso necesario. En muchos casos, puede estar indicada la intubación traqueal para ventilación mecánica. No suele ser

necesario administrar oxígeno en las cardiopatías con plétora pulmonar, puesto que puede promover vasodilatación arterial pulmonar, con aumento de volumen en las cavidades izquierdas y mayor congestión.

Diuréticos. Interesan los que incrementan el grado de filtración o disminuyen la reabsorción tubular, reduciendo la retención hídrica y la precarga aumentada, que es consecuencia de la insuficiencia renal funcional por bajo débito y de la respuesta neurohumoral. Aunque existen algunas discrepancias, resulta útil la furosemida a dosis de 1-3 mg/kg, que puede repetirse en 2-3 aplicaciones, ofreciendo las ventajas de su posible empleo por vía oral, endovenosa o intramuscular. Es conveniente vigilar la kaliemia y aportar potasio simultáneamente, ya que la expoliación del ion puede alcanzar al 30% del filtrado glomerular. Clorotiazida e hidroclorotiazida juegan un papel coadyuvante cuando se requiere un tratamiento sostenido, empleándose a dosis de 25 y 2-5 mg/kg, respectivamente. Lo mismo ocurre con la espironolactona, como antagónico de la aldosterona, que produce excreción de sodio y retención de potasio al interferir el intercambio sodio-potasio en el tubo distal. Se emplea a dosis de 3-5 mg/kg. No debe usarse como tratamiento de la fase aguda, ya que tarda en producir efecto 3 días, pero es de elección en tratamientos de mayor duración o que requieran incrementar la dosis de diuréticos. El uso de diuréticos no debe ser sistemático en todo caso de IC, sino de acuerdo con su gravedad y situación fisiopatológica.

Alcalinizantes. La caída tensional que conlleva bajo débito da lugar a un estado de acidosis que, en menor o mayor grado, está siempre presente e incluso, si es intensa, puede hacer ineficaces las restantes medidas terapéuticas. En consecuencia, son recomendables los preparados de bicarbonato sódico a concentración molar o semimolar, diluidos al 50% en suero glucosado, de forma que en un reducido volumen líquido aportan considerable cantidad de tampón. La carga adicional que supone el ion sodio de este compuesto es menos preocupante que el estado de acidosis.

Aporte de sales: sodio, potasio y calcio. Será condicionado por las normas que rigen para su problemática general. Deben mantenerse las necesidades basales, con abstención de sodio en las primeras 24 horas y esperando la reanudación de diuresis para el uso de potasio. El calcio y la digital pueden conjuntarse en la terapéutica, siempre y cuando se evite la creación de gradientes bruscos del nivel sanguíneo del ion.

La mayoría de los autores recomiendan la utilización de un *antibiótico* de amplio espectro, que es preceptivo siempre que se sospeche infección, ya que puede jugar un papel similar al comentado a propósito de la acidosis.

Digital

Además de suplir la función cardíaca desfalleciente y corregir las perturbaciones que se originan, permite mejorar el rendimiento cardíaco. Existen otros diversos productos, pero se expone en principio el que goza de mayor experiencia, la digoxina. Son conocidos sus efectos inotropopositivos, cronotropo y dromotropo negativos, con variable respuesta batmotropa, según la dosis; propiedades que se traducen en incremento de la contractilidad, disminución de la frecuencia y conducción del estímulo y comportamiento variable respecto a la excitabilidad. La dosis elevada incrementa la excitabilidad y aparecen disritmias; la dosis correcta mejora el rendimiento. Es de elección en la IC marcada por disfunción ventricular, con disminución de contractilidad y cardiomegalia, mejorando los parámetros hemodinámicos y clínicos. Por otra parte, tiene efectos complementarios para el tratamiento de la IC con los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), sobre variables como frecuencia cardíaca, presión arterial y movimiento de potasio, por lo que la suma de ambos constituye una buena asociación, en particular, en formas evolutivas con tratamiento ambulatorio vía oral, obteniendo mejoría en más del 50% de los casos refractarios al tratamiento clásico digital-diuréticos. Conviene insistir en el estrecho margen que ofrece la zona manejable entre dosis efectiva y tóxica, así como en la variabilidad de la respuesta a una misma dosis, dependiendo de características individuales. De ello se desprende la necesidad de llegar a una "dosis individual" para cada paciente, y la conveniencia de manejar productos bien conocidos por el médico, a ser posible siempre los mismos.

Cuadro 17.12.3. Dosificación empírica de la digital para vía oral, en función de la edad

Prematuros y neonatos	30-40 µg/kg
De 1 mes a 2 años	60-80 µg/kg
Más de 2 años	40-60 µg/kg

Vía de administración. Con la excepción de las formas de IC latente, en las que es recomendable la vía oral, debe utilizarse la endovenosa por su rapidez de acción y seguridad de aprovechamiento.

Dosis. Está influenciada por la fase del tratamiento (ataque o mantenimiento), el peso y la edad del paciente y la vía de administración. Como punto de partida, hay cifras determinadas empíricamente que es necesario adaptar a cada niño (Cuadro 17.12.3). La vía oral tiene un coeficiente de absorción aproximado del 75% y se pierde un 25%; por tanto, la dosis para la vía endovenosa se reduce en un 25%, ya que el aprovechamiento es total.

Técnica. Se fracciona la dosis total en tres partes: 50-25-25%, para su aplicación a intervalos de 8 horas. Si con esta pauta se consigue el efecto deseado, se pasa a la dosis de mantenimiento o sostén. En otro caso, se reconsideran todos los pasos precedentes y, si son correctos, se aumenta el aporte con fracciones del 10% del total, bajo estrecha vigilancia. Por otra parte, dada la condición de "dosis individual", puede ocurrir que sea suficiente con la primera fracción del 50% para controlar el fallo cardíaco, prescindiendo entonces de completar la pauta con los aportes pendientes, para pasar a la dosis de mantenimiento. En cualquiera de los supuestos, logrado el objetivo de controlar la IC (valoración clínica, pruebas complementarias), se pasa a la *dosis de sostén* para mantener en el organismo la cantidad de digital que fue capaz de controlar el fallo cardíaco, a expensas de reponer cada día la cantidad eliminada. Para la digoxina, el coeficiente de eliminación viene a ser del 25% al día, cantidad que se calcula sobre la administrada hasta entonces y se aplica fraccionada en dos tomas, a intervalos de 12 horas. Para un niño de 3 meses y 4 kg de peso, se puede superar su IC con una dosis de ataque de 280 µg en 24 horas (70 µg/kg). En los días inmediatos, se consigue mantener la compensación, reponiendo la cantidad de 35 µg cada 12 horas (70 µg/día = 25% de 280, que era la dosis de ataque). El tratamiento digitálico debe mantenerse hasta que desaparezcan los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca y se reduzca el volumen cardíaco que, en caso de cardiopatía congénita, no suele producirse en menos de 6 meses.

Vigilancia de la digitalización. Se lleva a cabo valorando las modificaciones hacia la normalidad de los síntomas y signos utilizados como criterios de diagnóstico y con la ayuda de algunas exploraciones complementarias (radiología, laboratorio, ECG, niveles de digoxina en sangre). El radioinmunoensayo permite valorar la digitalización con gran exactitud, resultando normales en la infancia los valores comprendidos entre 0,8-2 ng/mL. Menos importante es el papel que le corresponde al ECG, aunque resulta sencillo practicar registros de algunos centímetros en una misma derivación (D2), de forma simultánea a la valoración clínica, que se efectúa previamente a la administración de cada nueva dosis. El trazado eléctrico puede mostrar la reducción de la taquicardia, signos de impregnación o saturación óptima del miocardio, o bien signos de intoxicación detectables con este registro antes de que tengan traducción clínica, lo que permite adelantar en su tratamiento. Parece bastante buena la correlación entre los datos del radioinmunoensayo y los signos del ECG. Las modificaciones más comunes como *indicio de hiperdosificación* son: bradicardia excesiva, alargamiento del espacio PR, extrasistolia, taquicardia juncional, disociación auriculoventricular de alto grado y disritmias de diverso tipo y grado, a veces graves y mortales. Especialmente, en la edad infantil, si bien el niño tolera dosis elevadas, la respuesta inicial a la intoxicación puede ser la muerte súbita por taquicardia ventricular.

Cuadro 17.12.4. Pautas de dosificación para inotrópicos y vasodilatadores

Dobutamina	EV	2-20 µg/kg/min
Dopamina	EV	2-10 µg/kg/min
Nitroprusiato	EV	0,5-6 µg/kg/min
Amrinona	EV	0,75 mg/kg* + 5-10 µg/kg/min
Milrinona	EV	50 µg/kg* + 0,5 µg/kg/min
Captopril	VO	0,1-0,6 mg/kg/d en 2 dosis; mayores: 12 mg/kg/día
Enalapril	VO	0,04-09 mg/kg/d en 2 dosis

EV: intravenoso; VO: oral; *bolo previo a perfusión continua.

Cuando aparezcan *signos de intoxicación* en el ECG, se suspende la administración y se mantiene vigilancia monitorizada o controles frecuentes, hasta que la eliminación de la digital haga desaparecer el riesgo, manteniendo la dosis correspondiente al sostenimiento del efecto terapéutico. Si la amenaza vital es patente o las complicaciones disrítmicas incontrolables, puede estar indicado el tratamiento con *anticuerpos antidigoxina*, a través de las fracciones Fab. Además, conviene recordar algunas situaciones de compromiso funcional que *contraindican el uso de digital*. Entre otras, las cardiopatías cianógenas con situación Fallot, la miocardiopatía hipertrófica dinámica obstructiva y el derrame pericárdico.

Fármacos no digitálicos

En la vertiente de mejorar el rendimiento cardíaco, además de la digital, de creciente controversia, existen otros productos (dopamina, dobutamina, milrinona y amrinona, isuprel, glucagón, nitroprusiato, IECA) que constituyen una alternativa muy valiosa. Cuando el cuadro es más grave, con elevación de postcarga, hiponatremia, necesidad de elevar la dosis de diuréticos, o bajo gasto y cardiomegalia con depresión de contractilidad, pueden ser fármacos de elección los inotrópicos de acción inmediata, vasodilatadores o productos que actúan en el acoplamiento miocardicovascular, es decir, sobre la contractilidad del corazón y la vasodilatación arterial simultáneamente. En fase aguda, la dobutamina intravenosa con bomba de perfusión (2-20 µg/kg/min). Si hay hipotensión arterial, dopamina (2-10 µg/kg/min). Otros vasodilatadores pueden ser complementarios del tratamiento convencional, tanto en fase aguda y vía venosa (nitroprusiato), como de forma mantenida y vía oral (IECA como captopril, enalapril) (Cuadro 17.12.4). Para isuprel, la pauta es entre 0,1-0,2 µg/kg/min en una dilución de 30 mL de suero glucosado al 20%, y 20 mL de bicarbonato sódico, aplicado mediante infusión continua. El glucagón parece de fácil manejo y rinde los mejores servicios en los casos de IC por hipoglucemia. *Consúltese también el capítulo 17.9a).*

Terapéutica etiológica

Puede resultar imprescindible el abordaje directo de la causa, por ejemplo, cardiopatía congénita refractaria al tratamiento médico, que requiere cirugía inmediata; bradicardia por bloqueo que se trata con atropina o marcapasos; y taquicardia supraventricular con ATP. La puesta en marcha de medidas con orientación etiológica médica comprende: reposición de calcio en hipocalcemia, de glucosa y glucagón en hipoglucemia, concentrado de hematíes, en anemia, evacuación pericárdica en taponamiento cardíaco. Como terapia causal de tipo especial cabe señalar: beta-bloqueantes en miocardiopatía por depósito en el hijo de madre diabética, o en el hipertiroidismo; prostaglandinas en IC con cianosis en neonatos menores de 15 días (mientras se concreta el diagnóstico o si requieren traslado sin haberlo efectuado); y el tratamiento a través de la madre en el caso de IC fetal por taquicardia. En la IC por afectación inflamatoria del corazón, el edema miocárdico hace difícil la función de la digital, al tiempo que se muestra especialmente sensible a dosis, incluso bajas, pudiendo condicionar la aparición de disritmias de tipo y gravedad variable. Los corticoides y diuréticos parecen rendir mayores ventajas que la digital en una primera fase. La dexametasona a dosis de 0,2 mg/kg/día y la prednisona a dosis de 2 mg/kg/día suelen ser eficaces.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En una primera serie del autor (1974), el 42% de los casos fallecieron a consecuencia de IC, la mitad de los cuales sucumbieron en el breve plazo de 24 horas desde su ingreso, comprobándose recaídas en el 20% de los casos, es decir, una quinta parte, casi siempre por retirada precoz de la digital o corticoides. En la segunda serie (1995), se redujo la mortalidad al 17%; aun así es alta. Es un ejemplo demostrativo de que la IC es una situación grave en la edad infantil, siendo similar en los centros mejor equipados y con personal adiestrado, y que, en general, requiere hospitalización inmediata, una vez puestas en marcha las medidas primordiales de la medicación. El análisis de las características de los casos fallecidos en la serie de 1995, muestra que se trataba de forma predominante de CC o miocardiopatías, en niñas más que en varones, sin intento de tratamiento quirúrgico, atendidos fuera del contexto de cuidados intensivos, de menor edad y peso en la serie, con expresividad dominante de tipo respiratorio (disnea, tiraje, cianosis) y con mayor taquicardia y polipnea. Dado que el tratamiento clásico con digital y diuréticos no impide una mortalidad importante, es necesario tomar en consideración el papel de los fármacos vasoactivos y, además, considerar con mayor frecuencia las acciones dirigidas a los factores etiológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardura J. Insuficiencia cardíaca. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1371 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Ardura J. Insuficiencia cardíaca. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 639.
- Clark BJ. Treatment of heart failure in infants and children. *Heart Dis* 2002; 2: 354-61.
- Cowie MR, Zaphiriou A. Management of chronic heart failure. *Br Med J* 2002; 325: 422-5.
- Fernández Pineda L. Presente y futuro del tratamiento de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 95-104.
- Kay JD, Colan SD, Graham TP. Congestive heart failure in pediatric patients. *Am Heart J* 2001; 142: 923-8.
- La Vecchia et al. Hemodynamic correlates of atrial natriuretic peptide concentration in unselected patients with heart disease of different etiologies. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 1363-71.
- Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287; 628-40.
- Romanos A, Cañete R. Insuficiencia cardíaca. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Barcelona: Espaxs, 1994. p. 1465.
- Schmidt KG. Heart failure in utero: diagnosis and therapy. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 1436-43.
- Shaddy RE. Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children. *Crit Care Med* 2001; 29: 237-40.

17.13 Angiología pediátrica

R. Jiménez

La patología arterial, venosa y del sistema linfático, así como sus alteraciones secundarias, constituye el objetivo de la angiología. Área especializada en medicina del adulto, también ofrece aspectos pediátricos. El sistema vascular periférico tiene como misión básica el llevar oxígeno y otros productos a los tejidos, lo que tiene lugar, principalmente, a nivel de los capilares, los componentes principales del sistema vascular periférico, quedando todo el complejo de arterias, venas y corazón como medios auxiliares para cumplir esta misión. La regulación de este sistema tiene lugar por los centros vasomotores gracias, fundamentalmente, a la red autonómica nerviosa (simpático, acetilcolina, catecolaminas) y la propia actividad de los vasos. Esto permite que cada órgano tenga su propia regulación, lo que permitirá adaptarse a la actividad a realizar en un determinado momento, a diferencia de aquéllos que no estén en funcionamiento, que recibirán el mínimo flujo necesario. Dentro de la pediatría ha sido un capítulo algo olvidado, en parte por la escasez de métodos diagnósticos fiables en la época infantil, pues incluso la angiografía tiene mayores complicaciones, sobre todo de vasoespasmo. La introducción del eco Doppler en modo B, TC y RM, así como la posibilidad de tratamiento sistémico y por cateterismo y la prevención de la aterosclerosis en la edad pediátrica han realzado la importancia del estudio pediátrico de la patología vascular, de la que algunos aspectos importantes serán expuestos en otros capítulos, como al tratar las cardiopatías congénitas (véase cap. 17.5), la hipertensión arterial (véase cap. 17.14) o el choque hipovolémico (véase cap. 17.16) y el séptico (véase cap. 5.8).

ENFERMEDADES DE LAS ARTERIAS

Alteraciones funcionales

Fenómeno de Raynaud. Está caracterizado por cambios de coloración en los dedos de manos y pies, de aparición brusca, con una cronología en tres fases, la primera de palidez brusca o síncope local, seguido de cianosis o asfixia local, finalizando con presencia de rubor por hiperemia local reactiva. Generalmente, desencadenado por el frío o trastorno emocional. Existen dos formas: 1) *fenómeno de Raynaud primario o enfermedad de Raynaud.* Es siempre bilateral; es rara la gangrena, menos frecuente en la edad pediátrica y está motivada por una disminución del flujo digital, el cual puede explorarse mediante examen capilaroscópico; 2) *fenómeno de Raynaud secundario o síndrome de Raynaud.* Se presenta en la mayoría de ocasiones como la primera expresión clínica de una colagenosis, sobre todo esclerodermia; en otras ocasiones acompaña a enfermedades neurológicas (mielitis transversa, neuropatías periféricas, tumores medulares), intoxicaciones (plomo) o administración de medicamentos (propranolol, estrógenos-progestágenos, nicotina). *Tratamiento:* aparte de medidas preventivas, se utilizan vasodilatadores del tipo bloqueantes del calcio como el nifedipino o alfa-adrenérgicos, como la fenoxibenzamina, fármacos vasoactivos como el buflomedil o la pentoxilina, así como la nitroglicerina o capsiglicina en crema local.

Acrocianosis y livedo reticularis. Son también anomalías funcionales que pueden verse en la edad pediátrica, siendo fisiológicos en el período neonatal. Cuando se prolonga en la adolescencia, es más frecuente en niñas con inestabilidad emocional; debe pensarse en la posibilidad de etiología secundaria (colagenosis, síndromes de hiperviscosidad, calentamiento local como, por ejemplo, con brasero). Es también frecuente por traumatismos repetidos (tipo de trabajo) y síndromes compresivos, como la costilla cervical, de los escalenos, costoclavicular o del túnel metacarpiano. Asimismo, el *livedo reticularis* congénito y persistente (*cutis marmorata*) puede ser un síntoma de varios síndromes malformativos: Down, trisomía 18, C. de Lange, Adams-Oliver, además del hipotiroidismo congénito. En ocasiones se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anticardiolipina, típicos del síndrome antifosfolípido.

Causas físicas

Las principales están motivadas por la acción del frío, como una hiperreactividad al mismo, que origina trastornos vasomotores, probablemente con un fondo inmunológico no totalmente comprobado.

Eritema pernio. También llamado perniosis aguda o *sabañones.* Aparece preferentemente en niñas adolescentes, presentándose de preferencia en los meses fríos y en las partes acras descubiertas (dedos de manos y pies, pabellón auricular, nariz, mejillas), si bien puede observarse en los glúteos y zona de gemelos. Clínicamente se caracteriza por una placa rojo-violácea única o múltiple que desaparece a la vitropresión, con piel lisa y reluciente. Tras el recalentamiento adquiere un color rojo, es pruriginosa y manifiesta sensación de tensión, a veces, dolorosa; cuando persiste el frío aparecen mayor tumefacción, flictenas, fisuras y úlceras dolorosas. Se trata de una afección autolimitada que cursa en 1-2 semanas tras el cese del frío; las formas intensas pueden dejar cicatrices o fibrosis como secuelas. *Tratamiento:* se consideran indicados los vasodilatadores y simpaticomiméticos, como la isoxuprina. *Profilaxis:* practicar ejercicio regular de manos y pies, limpieza con agua caliente, masaje suave con aceite caliente y, sobre todo, evitar el frío y la humedad, en especial mediante guantes y calcetines de lana y calefacción. Parecen útiles la administración de vitaminas A y D cada 15-21 días antes de empezar el tiempo frío, vitamina C (500 mg/día), aplicación de radiación ultravioleta productora de eritema (3 dosis semanales antes del invierno) y el lavado de manos con formol al 10%. Una forma clínica curiosa del eritema pernio es el *sabañón por helado polo*, que se manifiesta en el verano por el contacto de ambos carrillos con este tipo de helado. Lateralmente, cerca de la comisura de la boca se aprecia una zona roja, sensible y tumefacta.

Congelaciones. Son lesiones localizadas preferentemente en las extremidades, producidas por el frío, por lo que son más frecuentes en zonas con nieve habitual, apareciendo en la forma más común de *pie de inmersión* (clásico *pie de las trincheras* en antiguas épocas de guerra). Su aparición depende de la acción conjunta del frío intenso (menos de 2 °C bajo cero) y factores favorecedores: viento, humedad, fatiga, hambre, inmovilización, contacto con superficies frías, etc. Los niños soportan el frío peor que los adultos. Interviene, por un lado, un componente local: lesión celular directa con floculación de los coloides protoplasmáticos y muerte celular y la formación de cristales de agua, tanto en el intersticio (congelación lenta), como en la célula (congelación rápida). La alteración vascular consiste en arterioespasmo y trombosis. El componente general da lugar al síndrome de enfriamiento o hipotermia. *Clínica:* diferencia cuatro grados que, en cierto modo, dependen de la persistencia del agente. *Congelación de primer grado:* la palidez extrema, sensación molesta difusa, frialdad y anestesia, se convierten tras el recalentamiento en hiperemia, edema y parestesias (hormigueo, pinchazo de múltiples alfileres), seguidos de descamación superficial de la piel sin lesión tisular. *Congelación de segundo grado:* al recalentar se aprecian vesículas serosanguinolentas, ulceraciones y dolor; posteriormente, habrá pérdida parcial de la piel. *Tercer grado:* aparición de necrosis y gangrena seca con pérdida de piel y uñas. *Cuarto grado:* se añade afectación ósea. *Tratamiento:* retirar las ropas mojadas, evitar frotar o cubrir las partes lesionadas con hielo o nieve; recalentamiento rápido, sumergiendo las partes congeladas en un baño a 26 °C, que se eleva hasta 42 °C en 7-8 minutos, manteniéndolo unos 20 minutos. El recalentamiento rápido produce más dolor, hiperemia y vesículas que el lento, pero deja menos secuelas. Debe acompañarse de fármacos anticoagulantes (heparina) y, antagonistas del calcio, como el nifedipino.

Alteraciones postraumáticas

Estímulos traumáticos repetidos pueden motivar trastornos vasomotores los cuales, en la mayoría de ocasiones, son de evolución crónica y se manifiestan por dolor, sobre todo cuando tienen lugar en áreas reflexógenas. En pediatría se van describiendo progresivamente, por la mayor frecuencia de tratamiento quirúrgico agresivo, sobre todo en tumores

óseos y el número creciente de accidentes con pérdida de extremidades. Es el caso del *muñón doloroso* o *causalgia* en el que existen trastornos vasomotores más dolor intenso con sensación de extremidad presente, motivado por la regeneración de las fibras nerviosas. *Tratamiento:* además de analgésicos intensos, se ha ensayado la temida talidomida y, en ocasiones, se llega a necesitar infiltraciones de novocaína; se recomienda vitamina B_{12}. En este grupo pueden incluirse el *síndrome del túnel carpiano y del tarsiano.*

Oclusiones arteriales

Capítulo muy importante en la edad adulta, su interés pediátrico es menor.

Isquemia arterial. En la edad infantil se conoce fundamentalmente la isquemia cerebral, presente en el síndrome hipóxico-isquémico del recién nacido (véase cap. 2.13) o la descrita en el capítulo 23.20 de afecciones traumáticas y vasculares del encéfalo. No obstante, son posibles raros infartos intestinales, secundarios a traumatismos o intervenciones quirúrgicas. Nuevos aspectos son la isquemia arterial medular tras cirugía cardíaca y las isquemias vasculares secundarias a la cocaína, presente en adolescentes cocainómanos e hijos de madres adictas a esta droga. Ante un dolor súbito en la zona central del abdomen de características cólicas, acompañado de vómitos, diarrea y sensación de enfermedad grave, deberá pensarse en una isquemia mesentérica. Sobre isquemia miocárdica (véase cap. 17.9b).

Aterosclerosis. En el niño es un hecho excepcional como manifestación clínica, habiéndose visto acompañando a la progeria. Realmente hoy día la importancia radica en su fase preclínica: la hiperprebetalipoproteinemia y la posibilidad de que la alimentación del niño repercuta sobre una mayor frecuencia de hipercolesterolemia en el adulto, como factor patogénico de la aterosclerosis. Por ello, los niños con cifras superiores a 200 mg/dL (5 mmol/L) de colesterol total o 130 mg/dL (3,5 mmol/L) de LDL, deben efectuar una dieta adecuada con limitación de grasas saturadas (véase cap. 12.13).

Arteritis. Interesa destacar algunas entidades en clínica pediátrica: arteritis en las infecciones prenatales, en especial la rubéola congénita y la sífilis connatal; arteritis granulomatosa, idiopática, síndrome de Takayasu o enfermedad "de falta de pulso", cuando afecta a los troncos supraaórticos, proceso inflamatorio inespecífico del tejido conectivo, en otras ocasiones afecta a la aorta y sus principales ramas, motivando trastornos renales, hipertensión, lesiones cerebrales, etc.; arteritis temporal y juvenil, sin síntomas sistémicos y con aumento de la VSG, arteritis de las colagenosis, en especial la periarteritis nudosa, síndrome de Wegener; arteriolitis alérgicas y, sobre todo, la arteritis de la enfermedad de Kawasaki (véase cap. 4.14.).

Embolia arterial. Es la detención en un punto del árbol arterial de un émbolo desprendido en cualquier lugar del aparato circulatorio. Es necesaria una enfermedad subyacente que forme émbolos o trombos. Habitualmente los trombos proceden de las cavidades izquierdas del corazón (endocarditis bacteriana, trastornos del ritmo, estenosis mitral), del sistema venoso (embolias paradójicas, que requieren la existencia de una comunicación derecha-izquierda) o de una arteria más proximal (en el RN, un *ductus* aún no cerrado). *Sintomatología:* depende de la detención del émbolo a nivel de las bifurcaciones arteriales importantes, donde la luz se estrecha de forma brusca, ocasionando un cuadro de insuficiencia circulatoria aguda local con dolor, frialdad, palidez distal, ausencia de pulso en la arteria periférica. Si la arteria ocluida es de gran calibre y no es posible el establecimiento de una circulación colateral, aparece gangrena (Fig. 17.13.1). *Tratamiento:* es urgente la administración de anticoagulantes (heparina), antiespasmódicos (papaverina) y antiinflamatorios (fenilbutazona). Si con el tratamiento médico no aparece rápida mejoría, hay que recurrir al quirúrgico (embolectomía y simpatectomía), sobre todo en las embolias de la subclavia y axilar (véase cap. 17.7). Si aparece gangrena, es necesaria la amputación. Sobre las *embolias cerebrales,* véase el capítulo 23.20. En la *embolia pulmonar* los émbolos proceden del sistema venoso (tromboflebitis) o del corazón (endocarditis bacteriana en pacientes con derivación izquierda-derecha). Los síntomas, si el tamaño del émbolo es pequeño, pueden faltar o consistir exclusivamente en dolor torácico, con respiración superficial y taquipnea. Cuando el émbolo es mayor, aparecen síntomas de "cor pulmonale agudo" (disnea, cianosis, insuficiencia cardíaca derecha) y de infarto pulmonar (dolor, fiebre, alteraciones radiológicas). La embolia masiva ocasiona muerte súbita.

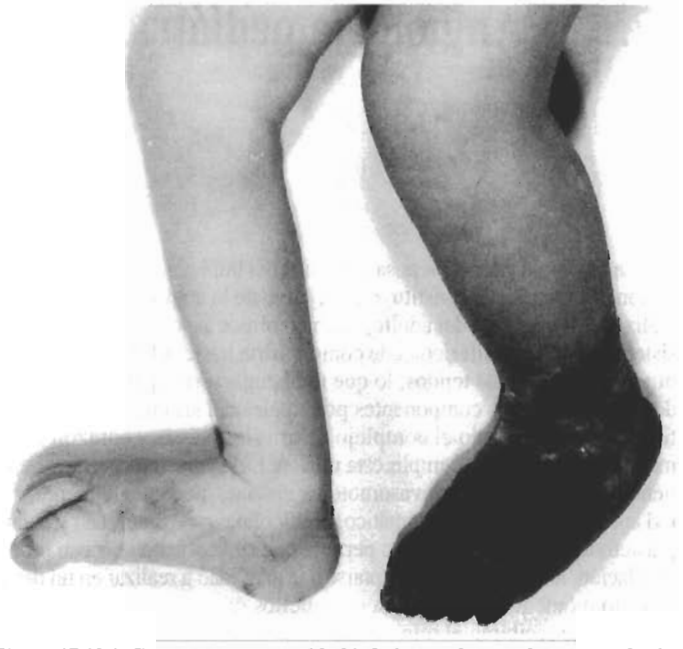


Figura 17.13.1. Gangrena en extremidad inferior en el curso de una trombosis aórtica en el período neonatal, con afectación renal.

Aneurismas

Consisten en la dilatación de un segmento arterial. Más raros en pediatría que en el adulto, sus causas más frecuentes son: congénita, traumática, infección, sobre todo bacteriana de un émbolo y micótica, mientras el origen aterosclerósico es inusual en el niño. La clínica suele ser común, en la que se asocian los síntomas propios del aneurisma, como es la sensación pulsátil y los derivados de la compresión de órganos vecinos. Existen varios tipos según la localización:

Aneurisma de la aorta. En la edad infantil destaca el que se asocia a la coartación de aorta. También debe investigarse en pacientes afectos de síndrome de Marfan, síndrome de Turner, válvula aórtica bicúspide y de *ductus* arterioso persistente. Se ha descrito en el síndrome de Cushing y en el feocromocitoma, más rara vez. Cuando es extenso se puede asociar a alteraciones de la voz, parálisis del nervio recurrente izquierdo, dolor de espalda y trastornos de la deglución, lo que es típico cuando está localizado en el cayado o aorta descendente. Como complicación, aparte la catástrofe de su ruptura, puede haber sobreinfección, sobre todo por *Salmonella*. En este caso aparece un síndrome febril de origen desconocido y, en general, de mal pronóstico. La evolución como *aneurisma disecante*, más frecuente en la aorta ascendente, origina un cuadro agudo con dolor intenso, vómitos y disnea.

Aneurismas coronarios. Enfermedad rara, de diagnóstico en la mayoría de veces casual en el curso de una exploración al estudiar un soplo parecido al del *ductus*. Actualmente van adquiriendo mayor importancia al ser una conocida complicación de la enfermedad de Kawasaki.(véase pauta diagnóstico-terapéutica en el capítulo 4.14.).

Aneurisma de los senos de Valsalva. El seno de Valsalva es la dilatación que presenta la aorta en su origen en las valvas sigmoides de la válvula. Existen tres senos dependientes de su localización: derecho, izquierdo y posterior, no coronario. Más frecuentes en el varón, los aneurismas pueden ser congénitos o adquiridos. En el caso de origen congénito (el más precoz, diagnosticado a los 14 meses) o secundarios a endocarditis, aortitis micóticas, síndrome de Marfan y tuberculosis, suelen

cursar de forma asintomática hasta que tiene lugar su rotura. Ésta se manifiesta con dolor brusco intenso, de localización retroesternal y cuadro de insuficiencia cardíaca de instauración rápida; suele producirse en cavidades derechas, ya que hasta en el 75% de los casos la localización corresponde al seno derecho. Los localizados en el seno izquierdo tienen tendencia a la calcificación, fácilmente visible en la radiología simple. El diagnóstico es ecocardiográfico, completado con angiocardiografía. El tratamiento, una vez diagnosticado, es quirúrgico, siendo de urgencia en los casos de ruptura.

Aneurisma de aorta abdominal. Su incidencia en pediatría es prácticamente nula, se localiza antes de la bifurcación y suele tener tendencia a manifestarse como disecante. Cursa asintomáticamente y su ruptura, en la mayoría de ocasiones, se presenta como un choque hemorrágico irreversible. Otros *aneurismas*, como los cerebelosos, se estudian en el capítulo 23.20. Los que evolucionan con colagenosis, sobre todo periarteritis nodosa, son aludidos en el capítulo 4.12.

Fístula arteriovenosa

Se caracteriza por la comunicación de una arteria con una vena, sin interposición capilar, lo que crea un cortocircuito en la circulación periférica, causa principal de su sintomatología. Puede ser adquirida, generalmente, secundaria a traumatismo o bien congénita, constituyendo una malformación aislada o formando parte de un síndrome, como es el caso de la enfermedad de Rendu-Osler. *Localizaciones más frecuentes.* Son las cerebrales, pulmonares, hepáticas y de extremidades. *Fístulas intracraneales:* descritas en el capítulo 23.20, se asocian, en la mayoría de ocasiones, a malformaciones de la vena de Galeno; su clínica depende, fundamentalmente, del tamaño de la fístula; cuando ésta es importante ocasionan insuficiencia cardíaca, mientras que las de pequeño tamaño se manifiestan, en muchas ocasiones, como un síndrome compresivo acompañado de hidrocefalia. *Fístulas hepáticas:* suelen acompañarse de hepatomegalia con repercusión circulatoria, dependiendo del tamaño de la misma, al igual que el poder auscultar un soplo continuo en la zona hepática. Anatómicamente parten de la arteria hepática. *Fístulas pulmonares:* ya han sido descritas. En la región costal es típico el soplo continuo en el lugar de la fístula, que suele desaparecer al hacer presión sobre el mismo, debido a su situación superficial. *Fístulas en extremidades inferiores:* en la mayoría de ocasiones son de origen traumático (por ejemplo, punción femoral), manifestadas por alteraciones circulatorias periféricas locales, calor, incluso sudoración en la extremidad y, posteriormente, hipertrofia de la misma.

Diagnóstico. Eco Doppler y angiografía.

Terapéutica. Depende, fundamentalmente, del lugar y amplitud de la lesión. Cuando las fístulas son múltiples de tipo cavernoso, simulando un hemangioma, puede establecerse una espera de 2-3 años con tratamiento médico de corticoides o ácido épsilon aminocaproico por la posibilidad de una regresión espontánea. Pueden ser útiles en este sentido también los vendajes compresivos locales, incluso la radiación y la embolización local (véase cap. 17.7). En casos de indicación de *cierre* se deberá tener especial cuidado con la insuficiencia cardíaca, ya que en muchas ocasiones se agrava repentinamente (véase cap. 17.7).

Angiomas

Tumores vasculares constituidos por capilares; son simples si los capilares conservan su independencia y se localizan superficialmente (2/3 de los casos) y cavernosos, cuando la han perdido en mayor o menor grado, de localización profunda. En el caso de desaparecer todo vestigio de separación, se habla de angioma quístico. Aparecen en cualquier territorio orgánico dotado de capilares. Ocasionan síntomas compresivos (cerebrales, raquídeos, mediastínicos), hemorrágicos (angiomas mucosos) y muchas veces casi exclusivamente estéticos (angiomas cutáneos). La asociación de angioma cavernoso con macrocefalia y pseudopapiledema es un síndrome AD que aparece con cierta frecuencia en la enfermedad de Gorham asociado a alteraciones óseas. En los recién nacidos son muy frecuentes los angiomas cutáneos. En general, son planos y se localizan en cara, cuello y región occipital; tienen color rojo vinoso, desaparecen a la vitropresión y tienden a regresar espontáneamente en meses, si bien su evolución es imprevisible y no depende ni del tamaño inicial ni de su localización. Otras veces los angiomas cutáneos son tuberosos, hacen relieve y constituyen una tara antiestética. La regresión espontánea de estos angiomas es más rara y se tratan con hidrocortisona o alfainterferón local, radioterapia o cirugía (véanse caps. 3.10, 17.7 y 26.2).

Angiomatosis. Es la presencia de múltiples angiomas. Existen diversas formas clínicas: angiomatosis hemorrágica familiar (enfermedad de Rendu-Osler), angiomatosis asociadas a condrodisplasia (síndrome de Maffucci), angiomatosis cutánea y digestiva (síndrome de Bean), angiomatosis asociada a anemia y púrpura (síndrome Kasabach-Merritt), angiomatosis encéfalo-trigeminal (enfermedad de Sturge-Weber), angiomatosis cutáneo-encéfalo-retiniana (enfermedad de von Hippel-Lindau), síndrome de Proteus (hamartomas y dismorfias hemicorporales o de extremidades), angiomatosis asociada a varices y alargamiento de una extremidad (enfermedad de Parkes-Weber). Para más datos, véase el capítulo 3.10.

ENFERMEDADES DE LAS VENAS

La función del sistema venoso es devolver la sangre al corazón y regular la circulación, sobre todo durante los cambios posicionales; esto es posible gracias a la distensibilidad de las venas y la presencia de válvulas intravenosas, que ayudan a mantener la columna de sangre venosa; de ahí que la patología venosa sea mucho más frecuente en los miembros inferiores que en los superiores.

Varices

Son alteraciones morfológicas de las venas caracterizadas por dilatación, alargamiento y flexuosidad de las mismas. Su localización más frecuente es en las extremidades inferiores, tercio inferior del esófago y en el plexo anorrectal, en los raros casos de hemorroides infantiles. Pueden ser primarias o secundarias. Las *primarias* son raras en la infancia, suelen aparecer con la pubertad y entre ellas se incluyen la flebectasia congénita y los hamartomas venosos, así como los contados casos de insuficiencia valvular endovenosa. Las *secundarias*, más frecuentes, son las que aparecen complicando fístulas arteriovenosas y obstrucciones del sistema profundo venoso; también pueden verse en casos de parálisis, ya que falta la contracción muscular, que influye, lógicamente, en el correcto retorno venoso. La exploración clínica se complementa con las técnicas de eco-Doppler y flebografía, sobre todo en casos de indicación quirúrgica. A veces puede ser de utilidad descartar procesos compresivos intraabdominales mediante ecografía o TC. *Terapéutica:* como normas generales son útiles las medias elásticas, evitar el ortostatismo y la dudosa efectividad de los tónicos venosos (diosmina, hidrosmina).

Varículas. Más frecuentes que las varices, tienen localización sobre todo en muslos. Son dilataciones subcutáneas que carecen de interés clínico, pero que tienen gran repercusión estética, al ser más frecuentes en la niña y en edad puberal. En estos casos son útiles las técnicas de esclerosis química y en las muy superficiales la aplicación de láser.

Hemorroides

En la edad infantil son de aparición poco frecuente, sobre todo las denominadas internas. En cuanto a las externas, en la mayoría de ocasiones resultan secundarias a estreñimiento y afecciones con aumento de la presión intraabdominal. Aparecen como una protrusión venosa oscura en la región anal, que produce picor y, rara vez, dolor o hemorragia, en especial después de la defecación. En ocasiones surgen, con motivo de un esfuerzo aislado, en forma de flebectasias agudas (aspecto de flictena hemorrágica), que ceden pronto. Es una forma clínica frecuente en el niño. Cuando aparecen varias flebectasias debe considerarse la posibilidad de una hipertensión portal. *Tratamiento:* el propio del estreñimiento y la aplicación local de frío, junto con pomadas anticongestivas y calmantes. La cirugía se hace necesaria cuando, de forma excepcional, aparecen trombosadas.

Trombosis

Es un proceso poco frecuente en pediatría, siendo la época neonatal la más predispuesta a su padecimiento (véase cap. 2.17.) con la intro-

Cuadro 17.13.1. Actividad biológica y antigénica de AT III y PC durante el período neonatal

	Actividad biológica (%)	*Actividad antigénica (U/dL)*
AT III		
• A término	67,1* (51-90)	60
• Pretérmino	50,4* (33-64)	30
• Adulto sano	80-120	
Proteína C		
• A término	27* (18-46)	0,2+0,12**
• Pretérmino	↓	↓
• Homocigoto	< 5	Indetectable
• Heterocigoto	5-15	↓
• Def. transitorio	5-15	↓
• Adulto sano	101+19=	0,65-1,35
• Adulto heteroc.	30-65	< 0,65

Entre paréntesis, rango. *Media. **Media y desviación estándar.

Cuadro 17.13.2. Clasificación etiológica del déficit de proteína C y AT III

1. Déficit congénito	Cuantitativo. Homocigoto y heterocigoto Cualitativo
2. Fisiológico	Recién nacido a término Gestación*
3. Patológico	Prematuridad Asfixia perinatal Enfermedad de la membrana hialina Sepsis neonatal Coagulación intravascular diseminada Hepatopatías graves Cirugía Tratamiento con L-asparaginasa Síndrome nefrótico Anticoagulantes orales**

*Déficit sólo de AT III. **Déficit de PC.

ducción del cateterismo umbilical y la alimentación parenteral, aparte del posible origen genético y el trauma físico y químico del parto como favorecedores de la trombosis. Por otro lado, a medida que se ha conocido mejor la trombogénesis, se sabe que los hijos de madres portadoras de algunas deficiencias (AT III, PC, etc.), y de AL (anticoagulante lúpico) tipo IgG, tienen un mayor riesgo de trombosis.

Etiopatogenia. Se postulan los siguientes factores: a) *alteración del flujo vascular.* El choque, la deshidratación y todas las causas de hipovolemia con redistribución del flujo vascular, son factores de riesgo. La vena renal es la que con mayor frecuencia se trombosa; también se han descrito trombosis de los senos venosos intracraneales y de la arteria mesentérica. La poliglobulia neonatal, con hematocrito superior al 70%, produce un enlentecimiento del flujo sanguíneo en la microcirculación, asociándose a trombosis venosa, especialmente en las extremidades inferiores. Los catéteres intravasculares y las cardiopatías congénitas cianóticas condicionan turbulencias del flujo vascular. La cateterización de la arteria umbilical se ha asociado a trombosis aórtica (torácica y abdominal), de la arteria renal, adrenal, hepática, esplénica y femoral. Las complicaciones trombóticas descritas en el cateterismo de la vena umbilical son: trombosis hepática, portal, cava e ileofemoral. Los catéteres colocados en la aurícula derecha pueden producir trombos en su interior con progresión hacia la vena cava superior; b) *lesión de la pared vascular.* La hipoxia y la acidosis intensas producen lesión del endotelio con mayor riesgo de trombogénesis. En los casos más graves se desencadena un cuadro de coagulación intravascular diseminada. Las soluciones hipertónicas (bicarbonato y glucosa) y de calcio también lesionan la pared endotelial, especialmente cuando se administran de forma rápida a través de un catéter situado en la vena hepática o la porta. Los catéteres intravasculares abrasionan el endotelio con activación de la vía intrínseca de la coagulación y agregación plaquetaria. La sepsis neonatal de etiología bacteriana o viral lesiona la célula endotelial con mayor riesgo dc trombosis. El vaso también puede lesionarse en infecciones localizadas: onfalitis (trombosis portal), pielonefritis (trombosis de la vena renal), sinusitis y otitis (trombosis venosa intracraneal) y osteomielitis; c) *alteraciones de la hemostasia.* Desde un punto de vista teórico, tres son los desequilibrios de la hemostasia con riesgo trombogénico: el aumento de la actividad o concentración de los factores de coagulación; la disminución de la actividad o concentración de los anticoagulantes naturales y la hipofibrinólisis (hipoplasminogenemia, aumento de los inhibidores de su activación o disminución de sus activadores); d) *alteraciones pretrombóticas congénitas.* Se han descrito en hijos de padres con hipercolesterolemia familiar homocigótica, disfunción endotelial, que predispone a la aterosclerosis precoz. Por ello es obligado vigilar en estos casos las cifras de LDL colesterol. La hiperhomocisteinemia actúa igualmente como factor pretrombótico al inducir un disbalance en las propiedades procoagulantes y anticoagulantes de la superficie endotelial. Su presencia puede ser debida bien a causa genética, por déficit de cistationina-B-sintetasa, ó 5-10-metilentetrahidrofolato reductasa, o de causa nutricional en casos de deficiencia de ácido fólico. Terapéuticamente se administrará ácido fólico.

Déficit de antitrombina III. La AT III es una glucoproteína de peso molecular de 55.000 daltons sintetizada en el hígado. Es el anticoagulante natural más potente. Inactiva la trombina y los factores XII, XI, IX y X activados. Puede determinarse su actividad biológica y concentración plasmática por métodos inmunológicos. El RN tiene un déficit fisiológico con valores aproximados del 50% del adulto, alcanzando sus niveles a los 6 meses (Cuadro 17.13.1). Se ha descrito déficit congénito cualitativo y cuantitativo de AT III con patrón de herencia AD. La mayoría de casos son heterocigotos con una concentración y actividad entre el 45 y el 50% del valor normal. La incidencia es de 1/2.000-1/5.000 habitantes. La forma homocigota tipo II ha sido raramente descrita; su clínica es mortal con trombosis múltiples ya en el período neonatal. Las manifestaciones tromboembólicas suelen aparecer a partir de la pubertad (sólo el 10% de los afectados tienen clínica antes de los 15 años) en forma de trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficiales y tromboembolismo pulmonar. Se han descrito también trombosis portal, mesentérica, braquial y de los senos venosos intracraneales. La *forma homocigota* parece ser incompatible con la vida y se ha relacionado con los abortos de repetición y muertes intrauterinas en las gestaciones de las heterocigotas (Cuadro 17.13.2). *Tratamiento:* durante la fase aguda se basa en la administración de concentrado de AT III para elevar la concentración plasmática por encima del 50%. Se recomienda una dosis inicial de 50-60 U/kg endovenosa y, posteriormente, una dosis de mantenimiento de 6-8 U/kg cada seis horas durante un mínimo de siete días. Este tratamiento es exclusivamente sustitutivo, por lo que debe asociarse a heparina a dosis terapéuticas o a fibrinolíticos. La AT III aumenta el riesgo de hemorragia durante el tratamiento con heparina, por lo que se monitorizará el efecto anticoagulante de ésta. Resuelta la fase aguda, son útiles los cumarínicos –warfarina– a dosis que mantengan el tiempo de protrombina entre el 20 y el 30% del control.

Déficit de proteína C. La proteína C (PC) es una serinproteasa de síntesis hepática vitamina K dependiente. Tiene un peso molecular de 65.000 daltons y está formada por dos cadenas unidas por un puente disulfuro. La PC es activada por la trombina y el factor X activo (Xa). En presencia de la trombomodulina, un cofactor de la membrana de la célula endotelial, la velocidad de la activación de la PC por la trombina se acelera 10.000 veces. El factor Va también acelera la activación de la PC. La forma activa de la PC (PCa) desarrolla su acción anticoagulante por fibrinólisis parcial de los factores Va y VIII, requiriendo para ello un cofactor plasmático –proteína S– y una superficie fosfolipídica-plaquetaria o endotelial. Además, la PCa tiene actividad profibrinolítica al neutralizar el inhibidor hístico de la activación del plasminógeno (IAP1). Se ha descrito un inhibidor específico de la PCa. Mediante la determinación funcional y antigénica de la PC, se distinguen dos tipos de déficit de PC: cuantitativo o tipo I y cualitativo o tipo II. El mecanismo de transmisión parece ser AD con penetración incompleta, aunque otros autores defienden la herencia recesiva. La incidencia es similar a la del déficit de AT III. El recién nacido tiene un déficit fisiológico de actividad (Cuadro 17.13.1), alcanzando los valores normales hacia el tercero o cuarto año.

La forma homocigota se asocia a un grave cuadro de púrpura necrotizante con trombosis de la microcirculación del tejido subcutáneo denominada "púrpura fulminante neonatal", y a cuadros de coagulación intravascular diseminada de repetición con gran componente trombótico (Cuadro 17.13.2).

Sintomatología: aparece precozmente (durante las primeras horas o días de vida) y tiene una mortalidad muy alta. Los grandes vasos también se trombosan. En el territorio venoso, la trombosis se produce con mayor frecuencia en las venas corticales y senos venosos intracraneales. Son características las lesiones cutáneas de púrpura fulminans por trombosis capilares múltiples. Se han descrito, además, trombosis portal de la vena renal e ileofemoral. En algunos casos los infartos ocurren intraútero. Se ha descrito déficit adquirido transitorio de PC asociado a trombosis de grandes vasos. Suelen existir antecedentes familiares de tromboembolismo precoz. *Tratamiento:* durante la fase aguda es útil la administración de plasma fresco (10-20 mL/kg cada 12 horas), junto con heparina para minimizar el riesgo trombótico del plasma. En los casos más graves pueden ser útiles los fibrinolíticos. En la fase de mantenimiento se ha utilizado el concentrado de factor IX (80 U/kg/cada 5 días), previa una dosis de heparina en bolus de 80 U/kg. Este protocolo obliga a tomar precauciones frente a la hepatitis B, C y SIDA. Algunos clínicos han utilizado los cumarínicos, tratamiento de elección en adultos heterocigotos, a pesar de disminuir la concentración plasmática de PC.

Resistencia a la proteína C activada. Parece la forma más frecuente de trombofilia congénita, con manifestaciones similares a las señaladas en las deficiencias de proteína S, C y AT III. Aunque el gen anómalo existiría hasta en el 7% de la población (detectable por PCR), sólo aparecerían manifestaciones clínicas en los pacientes con otras deficiencias asociadas o con otro tipo de factor, principalmente el heterocigotismo del factor V de Leyden.

Déficit de proteína S. La proteína S (PS) es una proteína plasmática sintetizada en el hepatocito en un proceso vitamina-K-dependiente. Actúa como cofactor plasmático de la PC, aumentando su afinidad por las superficies fosfolipídicas. Circula en el plasma en dos formas: libre y unida a un factor inhibidor del componente C del complemento (C_4 *binding*). Sólo la forma libre (40% del total) es activa. La forma de herencia y las manifestaciones clínicas del déficit de PS son superponibles al déficit de PC. Se ha descrito trombosis arterial cerebral en el lactante heterocigoto, tratado con éxito con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, al igual que necrosis intestinal en el neonato con clínica parecida a la enterocolitis necrotizante.

Anticoagulante lúpico (AL). Se denomina así un grupo de autoanticuerpos contra fosfolípidos, que actúan *in vitro* en la activación de la coagulación prolongando el tiempo de tromboplastina parcial activada. Descrito inicialmente en pacientes con LES, se encuentra también en otras colagenosis, procesos linfoproliferativos y tras la administración de fármacos, aunque a título más bajo y con menor capacidad trombogénica, siendo excepcional en forma aislada (síndrome de Smeddon). Generalmente, se trata de inmunoglobulinas tipo IgG (también IgM), por lo que atraviesan la barrera placentaria. Es detectable por ELISA y RIA. El AL se asocia a un mayor riesgo trombótico, abortos de repetición, muerte intrauterina, retraso del crecimiento intrauterino y parto prematuro. Sólo el 10% de las gestaciones con AL+ llegan a término, aunque el tratamiento con prednisona y ácido acetilsalicílico ha mejorado considerablemente el pronóstico. Se ha descrito en el RN, de madre portadora de AL, en forma de trombosis aórtica.

Tratamiento de las trombosis. En las formas graves con compromiso de órganos vitales, la cirugía (trombectomía o embolectomía) es la primera alternativa terapéutica, junto con la administración de las modernas formas de heparina (bajo peso molecular) a dosis terapéuticas (1 mg/kg/12 h de enoxaparina sódica) para evitar la progresión y recidiva del trombo. El tratamiento médico se utiliza en las formas leves (heparina) y cuando la cirugía está contraindicada, situación crítica del enfermo o trombo inaccesible. Se dispone, además, de agentes antiagregantes plaquetarios, fibrinolíticos y anticoagulantes orales. Sus dosis, indicaciones y monitorización, quedan reflejados en el Cuadro 17.13.3. Se está investigando la utilidad del plasminógeno (RTPA), que sólo tiene actividad fibrinolítica local sin efecto sistémico.

Cuadro 17.13.3. Medicación anticoagulante

Heparina sódica
- Dosis inicial: 50 U/kg en bolus EV
- Dosis mantenimiento: 25 U/kg/h en términos
  20 U/kg/h en pretérminos
- Indicaciones: profilaxis y prevención de la progresión de trombos venosos y arteriales
- Control: TP 1,5 a 2 veces superior al control

Cumarínicos-Warfarina
- Dosis: 0,05-0,33 mg/kg/día en 3 ó 4 dosis. Vía oral
- Indicaciones: déficit de PC y AT III. Profilaxis de la trombosis de prótesis valvulares o vasculares
- Control: TP 1,5 a 2 veces superior al control

Antiagregantes plaquetarios
- Control: T. de Quick 1,5 a 2 veces superior al control
- Dosis: AAS 0,5-2 mg/kg/día. Dipiridamol 2,5 mg/kg/6 h
- Sulfinpirazona 1,5-3 mg/kg/12 horas. Todos vía oral
- Indicaciones: profilaxis de trombosis de fístulas arteriovenosas de hemodiálisis. Trombosis de catéteres arteriales

Urocinasa
- Dosis
  - Sistémica: dosis inicial: 4.400 U/kg en 10 min
    dosis mantenimiento: 4.400 U/kg/h
  - Local (arterial o venosa): perfusión continua 50-70 U/kg/h
- Indicaciones: trombosis venosa o arterial graves cuando no es posible la cirugía. Trombosis de catéteres intravasculares o *shunts* paliativos
- Control: TP, TTP, plaquetas, fibrinógeno. Estado fibrinolítico: PDF, fibrinógeno y tiempo de lisis de euglobulinas

Activador tisular plasminógeno recombinante (RTPA)
- Dosis: 0,1-0,5 mg/kg/h endovenoso (disolver suero fisiológico 1-2 mL/h)
- Indicaciones: igual que la urocinasa
- Control: igual que la urocinasa

Flebitis. Las causas principales en pediatría son: aguda yatrogénica en el curso de perfusiones para la rehidratación o administración de medicamentos; afectación secundaria en infecciones localizadas en la región correspondiente (abscesos, osteomielitis); endocarditis bacterianas; infecciones umbilicales, con riesgo de pileflebitis y trombosis de la esplénica (se pueden afectar, tanto los vasos venosos, como los arteriales de la región umbilical); flebitis en las colagenosis, como LES. Los síntomas comunes son edema, endurecimiento, dolor local y eritema lineal en la zona correspondiente al recorrido, si es superficial.

Venomas. En realidad este discutido término corresponde a dilatación circunscrita (flebectasia) y localizada de una vena, de etiología desconocida. Se localiza habitualmente en las grandes venas del cuello (yugular), en forma de un tumor blando, que desaparece en determinadas posturas y aumenta con el esfuerzo. El diagnóstico se confirma hoy bien gracias a eco Doppler. Las complicaciones, trombosis o roturas, son muy raras. El tratamiento puede ser expectante (regresión espontánea) y, muy rara vez, quirúrgico.

AFECCIONES DEL SISTEMA LINFÁTICO

En la constitución del sistema linfático intervienen los vasos linfáticos, cuyos pequeños capilares están distribuidos entre las células de los diferentes órganos; el mayor vaso, el conducto torácico, evacúa la linfa en la vena subclavia izquierda. Entre las afecciones de estos vasos destacan las linfangitis, el linfedema, las linforragias y los linfangiomas.

Linfangitis. Debida, generalmente, a una infección cutánea bacteriana principalmente por *S. aureus* y *Streptococcus* grupo A se manifiesta en la zona contigua a la infección con lesiones lineales, infiltradas y dolorosas, motivadas por la inflamación de los capilares linfáticos. *Tratamiento:* aparte de administrar el antibiótico específico, se debe colocar

Figura 17.13.2. Linfedema congénito de ambas extremidades inferiores en paciente que presentaba otras alteraciones difusas del sistema linfático (linfangiectasia intestinal).

el miembro en posición de drenaje y aplicación de compresas húmedas con solución antiséptica.

Linfedema. Está producido por una dificultad en el drenaje de los vasos linfáticos y, generalmente, se localiza en las extremidades, de preferencia las inferiores, por el ortostatismo. Es un edema frío que, a la palpación, deja una fóvea más intensa que cuando el edema es debido a retención de líquidos. Puede ser adquirido: secundario a infección, maniobras quirúrgicas o linfografía. En pediatría interesa en especial el *linfedema congénito*: la forma clínica más conocida es la enfermedad de Milroy, con herencia AD y aparición precoz, a veces ya en el momento del nacimiento. Afecta, fundamentalmente, a uno o ambos miembros inferiores (Fig. 17.13.2), con intensidad variable según los pacientes, desde tumefacción limitada al tobillo hasta monstruosa hinchazón de toda la extremidad, con tendencia a aumentar. Es crónico e indoloro, aunque la principal complicación son los brotes de linfangitis. La linfografía estándar no ofrece datos de interés, pero sí la isotópica. La *enfermedad de Meige* o linfedema congénito AD tipo II es de aparición tardía, en la pubertad.

Diversos síndromes (véase cap. 3.10) presentan asociado linfedema congénito: linfangiectasia intestinal, Turner, Noonan, colestasis y cirrosis neonatal, derrame pleural, *pterigium colli*, bridas amnióticas, anomalías vertebrales, distiquiasis (doble fila de pestañas). Es posible en algunos casos el diagnóstico prenatal por ecografía. Se han descrito *linfedemas secundarios* en casos de erisipela, infestación por *Filaria bancrofti*, postflebítico y en metástasis, sobre todo de cáncer genital (raros en la infancia), al afectar a los ganglios femoroilíacos. Como *elefantiasis* se conoce al linfedema de evolución crónica y progresiva o en casos recidivantes, como los motivados por infección estreptocócica. *Tratamiento:* pueden ensayarse vendajes compresivos u otras presoterapias, diversas técnicas de cirugía plástica, y los diuréticos, aparte una postura adecuada y reposo intermitente de la parte afecta. Las técnicas quirúrgicas empleadas son la linfangiectomía con linfangioplastia y las derivaciones al sistema venoso, con resultados a menudo decepcionantes.

Linforragia. En ocasiones se producen roturas de los vasos linfáticos secundarias a maniobras quirúrgicas. El derrame linfático consiguiente reviste especial importancia cuando afecta al conducto torácico, ya que da lugar a un quilotórax, que puede adquirir gran volumen. *Tratamiento:* supresión de la grasa de la alimentación, sustituyéndola por triglicéridos de cadena media (véase también quilotórax del RN en el capítulo 2.15 y en afecciones pleurales, capítulo 16.21).

Linfangiomas

Son tumores congénitos de los vasos linfáticos que aparecen con mayor frecuencia en la época neonatal y primeros años de vida. En general, son de carácter benigno, aunque pueden producir compresiones sobre regiones vecinas, que llegan a ser graves por afectación de órganos vitales. Su localización más frecuente es en el cuello, como refleja el Cuadro 17.13.4.

Cuadro 17.13.4. Localizaciones en 75 casos de linfangiomas (I. Claret, L. Morales, M. Castañón)

Cuello y axila	35	46,6%
Cara y lengua	13	17,3%
Abdomen	8	10,6%
Paredes torácica y abdominal	7	9,3%
Mediastino	2	2,6%
Otras localizaciones	10	13,5%
	75	100%

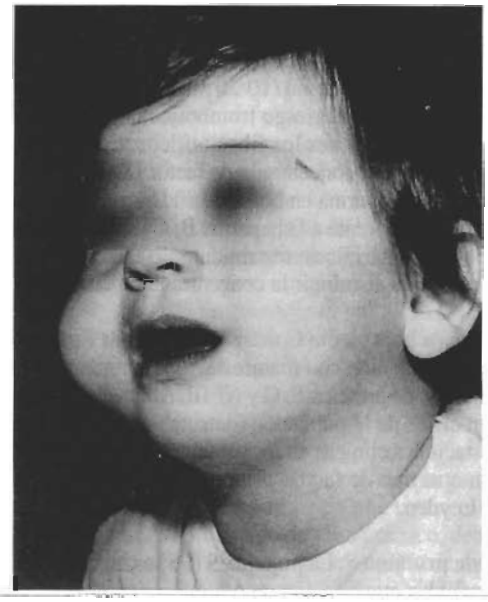


Figura 17.13.3. Linfangioma quístico en la mejilla.

Anatomía patológica. Su formación se debe a una displasia embrionaria (hamartoma), que motiva una falta de comunicación entre los sacos linfáticos primitivos y el SNC, dando lugar a verdaderos linfomas quísticos por exclusión o secuestro de los linfáticos periféricos. El aumento de volumen que se produce tras su inflamación es secundario a un desequilibrio entre la permeabilidad de los vasos y la presión interna del linfangioma. Al microscopio presentan cavidades vasculares con paredes reducidas a una capa endotelial, rodeadas por un soporte fibroelástico en los quistes jóvenes, y fibrohialino en los maduros. El endotelio puede ser liso, proliferante o irregular. A veces se encuentran formaciones linfoides. Si no existe infección, el contenido es siempre estéril; entre las células halladas se encuentran macrófagos, polinucleares y eosinófilos, aunque existe un claro predominio de linfocitos. A veces se encuentran formaciones linfoideas y grandes células inmaduras, para algunos autores signo de malignidad, que traducen el proceso de degeneración de los linfocitos normales en líquido de cultivo. El carácter del líquido puede ser quiloso, seroso, serohemático o quiloseroso. El quiloso es denso, opaco blanquecino y contiene un elevado porcentaje de grasa. Los serosos contienen un líquido claro, que sólo se diferencia de los otros líquidos extracelulares por el alto contenido en colesterol. Los quistes del ángulo de Treitz son quilosos por el rico contenido en grasas de los linfáticos yeyunales. Los quistes quilosos tienen conexión con el sistema linfático, mientras que los serosos no tienen comunicación con dicho sistema.

Sintomatología. Depende de la localización del tumor: cuando son visibles (cuello, axila, mama, ingle) aparecen como masas poco limitadas, de consistencia blanda, renitente y a veces a gran tensión, lo que

suele dar apariencia de tumor sólido (Fig. 17.13.3). El linfangioma, en su desarrollo, puede presentar hemorragias e infecciones.

Linfangiomas abdominales. Su forma de presentación es muy variable: a) forma tumoral pura, que se diagnostica por la palpación de una masa tumoral; b) forma asintomática, hallazgo casual en el curso de una intervención por otro motivo; c) forma pseudoapendicular, cuya clínica motiva una intervención por supuesta apendicitis aguda, al sufrir el linfangioma una infección; d) forma oclusiva, cuando el linfangioma da lugar a una compresión de la pared intestinal o, más frecuentemente, a un vólvulo; e) forma pseudoascítica, debida a la existencia de un gran quiste lleno de líquido, que ocupa casi la totalidad de la cavidad abdominal; también puede deberse a rotura del quiste en la cavidad peritoneal.

Linfangiomas mediastínicos. Son diagnosticados, bien por la aparición de un síndrome de compresión mediastínica o, más frecuentemente, en un examen radiográfico, por visualización de una tumoración mediastínica.

La cirugía constituye el *tratamiento clásico* en la mayoría de los linfangiomas. Para más datos, consultar el capítulo 16.21. Una alternativa terapéutica es la inyección intralesional de un adhesivo de fibrina; al ser hemostático y adhesivo, favorece la síntesis del colágeno y sella la superficie de los tejidos, eliminando los espacios muertos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson T, Van Dijk JM, Willinsky RA. Venous manifestations of spinal arteriovenous fistulas. *Neuroimag Clin N Am* 2003; 13: 73-93.
- Ardura J. Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999. p. 107.
- Baulieu F, Vaillant L, Gironet N et al. Contribution of lymphoscintigrahy in the exploration of limphedema in children. *J Mal Vas* 2003; 28: 269-76.
- Brice G. Diagnostic difficulties in linphoedema-distichiasis. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 89-90.
- Castañón M et al. Long term follow-up of nineteen cystic lymphangiomas treated with fibrin sealant. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1276-9.
- García Mazario MJ, Bernal Vañó E, Cayuela Maté A et al. Linfedema primario en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 231-3.
- Jiménez R. Angiología pediátrica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Levy AD, Cantisani V, Miettinen M. Abdominal lymphangiomas: imaging features with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2004; 18: 1485-91.
- Linkins LA, Weitz JI. Related articles links. New anticoagulant therapy. *Annu Rev Med* 2005; 56: 63-77.
- Schuster T, Grantzow R, Nicolai T. Lymphangiona colli a new classification contributing to prognosis. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 97-102.

17.14 Hipertensión en la infancia

M. Bueno-Sánchez

Se asiste en los países industrializados a un progresivo interés por las denominadas enfermedades degenerativas. Estos procesos que se presentan durante la edad madura obedecen a una etiología multifactorial y su historia natural parece relacionada con la dieta consumida. Los datos acumulados parecen evidenciar que estas entidades tienen un comienzo precoz influido por la dieta administrada durante la infancia. Probablemente esta circunstancia ambiental precisa como otras (sedentarismo, tabaquismo) de factores genéticos para poder expresarse clínicamente. La hipertensión arterial (HTA), característico ejemplo de enfermedad degenerativa y problema mayor de salud pública, está asociada en sus estadios finales con las principales causas de muerte de nuestra civilización (excluidos accidentes y cáncer). Así cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica y accidentes cerebrovasculares son hallazgos habituales en la historia natural de la hipertensión arterial no tratada. La Figura 17.14.1 esquematiza esta cuestión, según la concepción de Kaplan. Aunque la tensión arterial (TA) es muy sensible a los cambios ambientales, estos factores actúan sobre un sistema circulatorio determinado genéticamente. Interesa al pediatra conocer los factores que pueden influir desde la etapa infantil en la aparición de patología del adulto. Éste es el caso de la HTA.

Análisis concernientes con el pronóstico y consecuencias de la HTA han sido desarrollados en los estudios de Framinghan, Bogalusa, Muscatine y Finlandia. Programas similares son los del *Veterans Administrate Operative Study*. En estos estudios de seguimiento epidemiológico se ha sugerido que algunos niños y adolescentes con cifras de TA ligeramente elevadas, pueden ser, a la larga, adultos con hipertensión mantenida. Desgraciadamente, aunque parece claro que la HTA en los niños es peligrosa, no se tienen datos inequívocos que permitan asociar niveles específicos de TA infantil con futura morbimortalidad o que indiquen con precisión cuándo se debe iniciar el tratamiento de la HTA. Hay una serie de variables que tienden al fenómeno de la *canalización*: un dato individual –la TA en este caso– tiende a mantenerse en un determinado rango a lo largo del tiempo, en comparación con otros individuos de igual edad y sexo.

MEDICIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL

Los elementos fundamentales en la medición de la TA son: observador, aparato, circunstancias del examen y protocolo general. El Grupo de Estudio de la OMS, dedicado a investigaciones sobre la tensión arterial en niños, ha establecido las premisas concernientes a los aspectos anteriormente enumerados. Las técnicas usadas para la medición de la presión sanguínea en el *neonato y lactante* son los registros directos intraarteriales, la ultrasonografía Doppler, la oscilometría y la palpación.

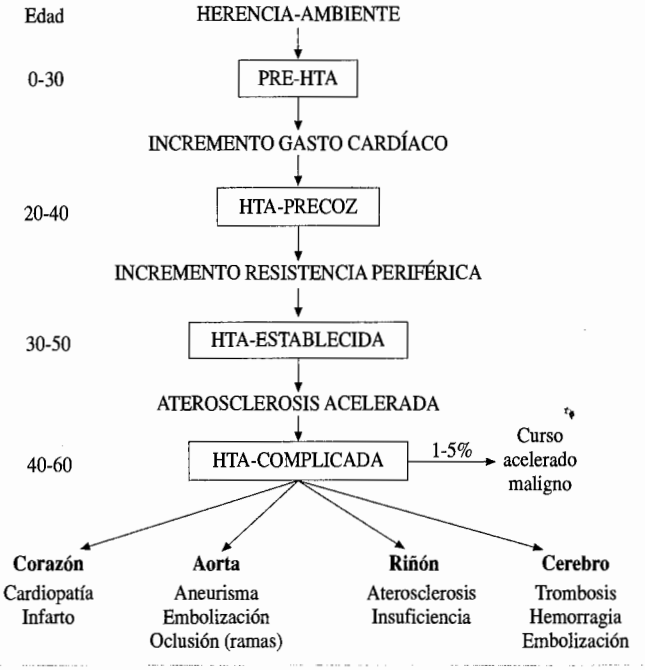


Figura 17.14.1. Historia natural de la hipertensión arterial no tratada.

Cuadro 17.14.1. Dimensiones apropiadas del tamaño del manguito

Edad	*Anchura (cm)*	*Longitud (cm)*
Recién nacido	2,5-4,0	5,0-10,0
Lactante	6,0-8,0	12,0-13,5
Escolar	9,0-10,0	17,0-22,5
Adulto	12,0-13,0	22,0-23,5

La ultrasonografía Doppler y la oscilometría son métodos seguros, precisos y no agresivos.

El autor y colaboradores se han interesado por conocer la distribución de la TA normal de niños sanos, de ambos sexos. Este estudio se ha llevado a cabo en un grupo de 836 menores cuyas edades eran de 3-14 años, residentes en Zaragoza capital y pertenecientes a una clase socioeconómica III-IV (media-media baja). Han comprobado que el esfigmomanómetro de mercurio con manguito es un aparato adecuado suficientemente exacto para la exploración de *preescolares y escolares*. El ancho de la bolsa neumática del manguito debe cubrir 2/3 del brazo o muslo (Cuadro 17.14.1). En este trabajo se identificó la presión diastólica con el *IV ruido de Korotkoff*. En la actualidad este criterio ha sido sustituido, identificándose la presión diastólica con el *V ruido*. Hay recomendaciones recientes, por razones medioambientales, a prescindir de los aparatos de mercurio.

Las cifras de TA sistólica y diastólica se incrementan en relación con el aumento de peso, talla y edad (Cuadros 17.14.2 y 17.14.3). Los errores más frecuentes en la medición de la TA están resumidos en el Cuadro 17.14.4.

CONCEPTO DE HTA

La HTA es una enfermedad cuyo signo objetivo característico es la existencia de presión diastólica mayor de 90 mm/Hg de forma permanente y estable (en el adulto). En la edad pediátrica el límite patológico se sitúa en el percentil 90-95, pero es arbitrario y sus valores dependen de la población de referencia. Sin embargo, la HTA no debe considerarse una simple elevación de la presión arterial, sino más bien un desequilibrio crónico de los mecanismos que mantienen la TA normal. Tomando como punto de partida, para diagnosticar HTA, cifras de 160/95 mmHg de presiones sistólica y diastólica, existen diferentes estudios epidemiológicos dirigidos a conocer la prevalencia de estas cifras en la población general. En la mayor parte de estas poblaciones el *nivel promedio de la tensión arterial aumenta con la edad*, incremento especialmente evidente durante la infancia. Los patrones de tensión arterial que presenta el adulto pueden predecirse a partir de las cifras registradas durante la infancia. Así, los individuos con una presión arterial alta normal en la juventud, continúan mostrando una elevada presión arterial años más tarde. No obstante, no existe acuerdo en esta correlación y otros investigadores cuestionan el valor predictivo de las cifras de TA obtenidas durante la infancia. Excepto para niños con HTA grave, la decisión de mantener un tratamiento antihipertensivo permanece sujeta a controversia.

La *Fourth Task Force on Blood Pressure Control in Children*, en su último informe del año 2004 recomienda que, antes de diagnosticar como hipertenso a un niño asintomático, deberán repetirse las mediciones de la TA durante semanas o meses, salvo que los valores alcancen un nivel de gravedad superiores al P95 más 5 mmHg, en cuyo caso se realizará el diagnóstico de HTA severa, Estadio 2. y deberá remitirse al niño al especialista para su evaluación. Si los valores de TA se encuentran en percentiles no superiores a 90 para edad y género, se trata de TA normal; si están entre P90-95, se habla de presión sanguínea normal alta o de prehipertensión y deberán repetirse las medidas en un plazo de 6 meses; si los valores están en un rango entre P95-99 más 5 mmHg, se trata de HTA, Estadio 1, y las medidas se repetirán en un plazo de 1-2 semanas. En adolescentes con valores superiores a 120/80 mmHg, aunque estén por debajo del P90, se les clasifica como pre-HTA y las mediciones se repetirán en el plazo de 6 meses.

Pese a estas precauciones, es difícil definir un punto a partir del que pueda asegurarse que existe HTA. Se estime en uno u otro nivel, siempre será arbitrario aunque, desde un punto de vista práctico, debería colocarse este límite a partir de aquel en el que la experiencia demuestra si el tratamiento farmacológico proporciona o no beneficios significativos. En la infancia, a diferencia del adulto, la correlación que existe entre diferentes lecturas de la presión arterial es menor, posiblemente debido a algún tipo de ajuste biológico que tiende a mantener la TA de un individuo, que la tiene demasiado alta o demasiado baja, en un nivel más "normal" (fenómeno Jenss).

Cuadro 17.14.2. Valores de tensión arterial según edad

Niños				*Niñas*		
I Ruido			*Edad (años)*	*I Ruido*		
Media	*Desviación estándar*	*Error estándar de la media*		*Media*	*Desviación estándar*	*Error estándar de la media*
107,62	11,32	1,79	4	106,03	8,34	1,14
115,29	8,74	2,12	5	111,96	9,84	1,86
107,26	10,54	2,41	6	110,35	14,43	2,47
113,95	10,91	2,32	7	112,58	12,45	2,23
119,67	7,81	1,13	8	115,71	16,94	2,74
116,46	11,75	2,14	9	116,17	10,90	1,70
120,27	9,63	1,34	10	115,90	11,42	1,90
120,67	12,11	1,53	11	121,45	12,50	1,61
127,74	10,60	1,33	12	122,42	9,73	1,50
127,82	9,25	1,37	13	123,05	12,45	1,72
123,77	5,86	1,95	14	123,41	13,14	2,68
IV Ruido				*IV Ruido*		
77,25	11,32	1,78	4	60,18	11,00	1,51
82,35	7,52	1,82	5	66,42	6,78	1,28
78,63	11,79	2,70	6	67,23	12,18	2,08
83,18	13,26	2,82	7	70,96	12,00	2,15
87,70	11,24	1,92	8	76,76	11,26	1,82
83,06	14,71	2,68	9	81,57	7,93	1,25
85,94	10,28	1,44	10	79,55	10,30	1,71
85,61	11,18	1,42	11	85,45	12,20	1,57
93,09	8,91	1,12	12	84,54	10,23	1,53
93,37	7,42	1,10	13	88,25	11,04	2,41
90,11	6,66	2,22	14	87,08	11,83	3,63

Cuadro 17.14.3. Valores de tensión arterial según talla

Niños				*Niñas*		
I Ruido			***Talla (cm)***	***I Ruido***		
Media	***Desviación estándar***	***Error estándar de la media***		***Media***	***Desviación estándar***	***Error estándar de la media***
102,05	10,60	7,50	100,0			
105,55	11,30	3,76	105,0	103,33	5,00	1,66
106,42	10,08	1,699	110,0	107,56	9,47	1,55
114,07	10,43	1,97	115,0	108,75	11,81	2,41
108,25	9,88	2,49	120,0	105,30	10,80	2,11
108,88	11,06	2,60	125,0	114,05	10,57	1,81
116,04	9,40	2,00	130,0	114,81	13,52	2,88
115,10	11,04	1,76	135,0	113,71	16,56	2,55
118,00	10,88	1,86	140,0	116,37	10,32	1,69
121,17	9,82	1,57	145,0	117,76	9,38	1,50
122,44	9,38	1,29	150,0	119,65	13,28	2,34
126,06	10,89	1,55	155,0	120,70	12,38	1,95
123,41	10,50	1,80	160,0	127,00	12,45	1,74
129,62	11,62	2,73	165,0	123,31	10,87	1,83
129,60	6,45	2,03	170,0	119,45	8,49	2,55
137,20	9,01	4,02	175,0	121,00	2,00	1,00
120,00	0,00	0,00	180,0			
IV Ruido				***IV Ruido***		
70,00	14,40	10,00	100,0			
75,55	8,81	2,93	105,0	63,33	5,00	1,66
74,28	10,89	2,91	110,0	61,35	10,58	1,73
82,57	9,67	1,82	115,0	63,91	8,06	1,64
76,50	10,29	3,64	120,0	61,34	13,08	2,56
80,77	12,81	3,02	125,0	71,23	10,37	1,77
85,90	10,96	2,33	130,0	76,13	9,88	2,10
82,38	13,72	2,19	135,0	75,52	11,47	1,77
84,50	11,18	1,91	140,0	79,00	8,18	1,34
86,76	10,96	1,75	145,0	83,76	9,41	1,52
88,74	10,38	1,36	150,0	85,25	14,23	2,51
90,57	10,42	1,48	155,0	85,02	11,13	1,76
90,35	8,74	1,49	160,0	89,90	10,84	1,51
93,66	8,98	1,83	165,0	8,85	11,61	1,96
94,40	7,15	2,26	170,0	84,36	4,88	1,47
99,00	7,68	3,43	175,0	86,25	4,78	2,39
85,00	0,00	0,00	180,0			

Cuadro 17.14.4. Errores frecuentes en la determinación de la tensión arterial

Errores técnicos
- Error en la selección del manguito de anchura y longitud adecuadas
- Mala colocación del manguito: demasiado suelto, no centrado
- Esfigmomanómetro no calibrado
- Presión excesiva del estetoscopio sobre la arteria cubital
- Hinchar el manguito menos de 20 mmHg por encima de la TA sistólica
- Descompresión demasiado rápida
- No mantener el brazo a la altura del corazón
- No relajar el brazo durante la determinación
- No deshinchar completamente el manguito entre dos determinaciones

Errores relacionados con el examinador
- Problemas de audición que dificultan la identificación de los sonidos de Korotkoff
- Deficiencias subjetivas en la interpretación de las cifras tensionales
- Errores de memoria al registrar los datos

Errores relacionados con el paciente
- Condiciones de medición inadecuada: temor, ansiedad, irritabilidad
- Sonidos de Korotkoff escasamente audibles
- Hipotensión. Arritmias. Obesidad

J. Rodríguez Soriano.

El Cuadro 17.14.5 expresa las definiciones de HTA para ambos sexos, de acuerdo con la posición de la toma y edades de los examinados. En el momento actual se encuentran disponibles en España percentiles de TA de referencia, como son los derivados del estudio RICARDIN (RIesgo CARDiovascular en la INfancia).

Cuadro 17.14.5. Definición de la hipertensión arterial según edad y posición

Posición supina. Al menos tres lecturas				
	Niños y niñas			
Edad en años	3-5		6-9	10-14
Presión mmHg	> 100/70		> 120/75	> 130/80
Posición sentada. Promedio de 2ª y 3ª lectura				
	Niñas		**Niños**	
Edad en años	14-18	14	15	16-18
Presión mmHg	> 125/80	> 130/75	> 130/80	> 135/85

PREVALENCIA

Aunque la prevalencia de HTA en la infancia no está bien establecida, se han referido índices entre 0,6 hasta el 11% en niños y adolescentes americanos. Se estima que más de la cuarta parte de la población adulta mundial era hipertensa en el año 2000 y que esta proporción alcanzará el 20% en el año 2025. Sería primordial establecer qué porcentaje de ellos era hipertenso antes de los 20 años de edad. La amplia variabilidad de los índices de prevalencia está relacionada con el grupo de edad investigado y con los criterios utilizados para definir la HTA. La incidencia de hipertensión en las UCI neonatales es de alrededor del 2,5%; en niños del 1-2%; en adolescentes, aproximadamente, de un 2%. En adultos jóvenes de raza negra se ha citado una prevalencia del 25-30%. Se dispone de algunos datos procedentes de estudios transversales en niños y niñas de diferentes edades y grupos étnicos, resi-

Cuadro 17.14.6. Etiología de la hipertensión arterial en pediatría

I. Obesidad

II. Renal
- Parenquimatosa
  - Glomerulonefritis: aguda, crónica. Pielonefritis
  - Estructural: congénita, obstructiva
- Renovascular
  - Estenosis fibromuscular. Infarto. Vasculitis
  - Trombosis venosa renal

III. Endocrina
- Adrenal
  - Aldosteronismo primario
  - Hiperplasia adrenal congénita
  - Síndrome de Cushing. Feocromocitoma
- Hipertiroidismo. Hiperparatiroidismo. Diabetes

IV. Cardiovascular
- Coartación de aorta. Postcoartación
- Fístula arteriovenosa. Hemorragia cerebral

V. Sistema nervioso central
- Infección. Tumor. Guillain-Barré
- Neurofibromatosis. Disautonomía. Hipertensión intracraneal

VI. Tumor
- Tumor de Wilms
- Neuroblastoma. Feocromocitoma

VII. Fármacos, tóxicos y drogas
- Contraceptivos orales. Corticoides
- Simpaticomiméticos. Anfetaminas. Metilfenidato. Cocaína
- Imipramina
- Ciclosporina. Metotrexato
- Clonidina. Hipervitaminosis D
- Mercurio. Cobre. Regaliz. Cadmio. Talio
- Aspiración disolventes

VIII. Miscelánea
- Esencial
- Apnea de sueño/obstrucción vías respiratorias altas
- Tracción-inducción. Quemaduras graves. Trauma
- Embarazo. Dolor o ansiedad
- Aumento del volumen intravascular
- Oxigenación extracorpórea
- Postirradiación
- Síndrome de Williams-Beuren

dentes en áreas rurales y urbanas, concernientes a la prevalencia de HTA, pero sin conclusiones definitivas. La creciente epidemia de obesidad en niños y adolescentes ha llevado consigo un aumento de los valores de la TA.

ETIOLOGÍA

Cuando la HTA es secundaria a otro proceso patológico se denomina HTA secundaria. Si no se demuestra causa justificable se denomina esencial. En lactantes y niños pequeños es más frecuente la HTA secundaria. Las causas más habituales son la enfermedad renal parenquimatosa y la nefrovascular. La causa más probable varía con la edad (Cuadro 17.14.6). La HTA esencial en niños se refiere a la presencia de cifras de TA levemente elevadas o en el nivel *borderline*, no explicables por ninguna causa identificable. Destaca Culpepper que el problema consiste en que no se conoce el significado de una TA levemente elevada durante la infancia, y si este hecho refleja la fase precoz de un proceso que está comenzando o bien constituye una alteración transitoria en el normal desarrollo del niño o del adolescente. Esta forma de HTA es un trastorno poligénico que se inicia en la infancia y se modifica por factores ambientales (Fig. 17.4.2). Existen algunos marcadores genéticos que permiten explicar por qué hijos de padres hipertensos tienen mayor riesgo de desarrollar HTA esencial que hijos con historia negativa familiar. McCrory demuestra la existencia de hiperactividad del sistema simpático adrenérgico, evidenciada por niveles plasmáticos basales elevados de nor-

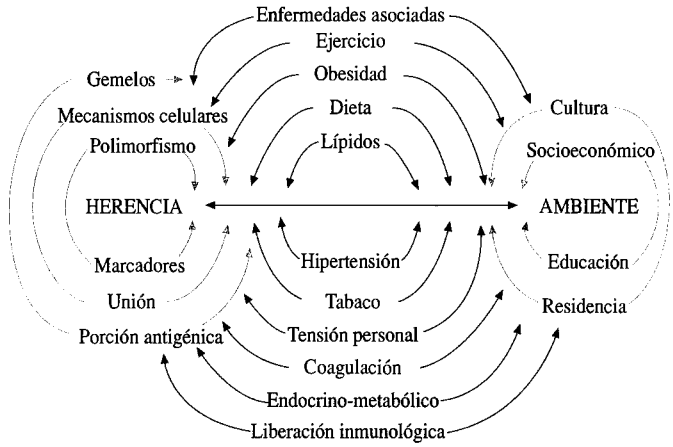


Figura 17.14.2. Interacción genético-ambiental en la enfermedad cardíaca coronaria.

Cuadro 17.14.7. Factores que influencian la presión sanguínea

Presión sanguínea (presión arterial media)		
Gasto cardíaco	***x***	***Resistencia total periférica***
1. Ritmo cardíaco, volumen expulsión		1. Actividad SNC
2. Regulación renal de sal y agua		2. Catecolaminas circulantes
3. Mineralocorticoides		3. Sustancias vasoactivas
4. "Compliancia" (distensibilidad) de vasos pequeños		Hormonales
Capacitación		Angiotensina
Resistencia		Prostaglandinas
5. Viscosidad sanguínea		Vasopresina
		Calicreínas
		4. pH, Ca^{++}, Na^{+}

adrenalina. La actividad de renina plasmática es más elevada en pacientes con riesgo de HTA.

FISIOPATOLOGÍA

La TA es el producto del gasto cardíaco por las resistencias vasculares periféricas. Los incrementos de uno o de las otras provoca el aumento de la presión arterial. La regulación de la TA es compleja y comprende la interacción de sistemas que contribuyen a la cantidad y distribución del volumen vascular y gasto cardíaco y a mecanismos que regulan el tono vascular (Cuadro 17.14.7). Existe una limitada información sobre el papel de los sistemas reguladores de la TA en la infancia. La introducción de una metodología sensible para las determinaciones hormonales y la llegada de agentes farmacológicos específicos han supuesto una notable contribución para una mejor comprensión de la fisiopatología de la HTA.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Es esencial para el mantenimiento de la volemia y el tono vascular. La renina es una enzima producida en las células del aparato yuxtaglomerular renal, que circula sistémicamente en distintas circunstancias, como pérdida de sodio o volemia, descenso de la presión sanguínea e incremento de la actividad del sistema nervioso simpático. La renina actúa sobre su sustrato, una proteína circulante sintetizada en el hígado, formando el decapéptido angiotensina I. Ésta se convierte en angiotensina II bajo la acción de una enzima producida especialmente en pulmón (convertasa). La angiotensina II es un vasoconstrictor que también estimula la secreción de aldosterona. La *aldosterona* estimula la reabsorción de sodio en riñón y origina un incremento efectivo de la volemia y un aumento de la presión sanguínea.

Corteza suprarrenal. Tiene un importante papel en la génesis de la hipertensión en la infancia. La acción de la aldosterona ya ha sido citada. Los desórdenes congénitos de la producción hormonal adrenocortical pueden motivar retención de sodio y, secundariamente, hipertensión. Distintos autores han insistido en el papel adrenocortical sobre la génesis de

Cuadro 17.14.8. Manifestaciones clínicas de la hipertensión neonatal

Asintomática

Cardiorrespiratorias
- Taquipnea. Apnea. Cianosis
- Cardiomegalia. Hepatomegalia
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Frecuencia cardíaca disminuida o dispar

Neurológicas
- Letargia. Coma
- Temblores. Convulsiones
- Hiper o hipotonía
- Opistótonos. Hemiparesia
- Hemorragia intracraneal
- Reflejos asimétricos
- Retinopatía

Renales
- Nefromegalia
- Gasto excesivo de sodio
- Oligoanuria. Poliuria

Otras
- Retraso del desarrollo
- Distensión abdominal
- Edema. Fiebre
- Masa suprarrenal

la hipertensión esencial, especialmente la forma de hipertensión con hiporreninemia. Se ha preconizado la existencia de una hormona no identificada, estimuladora de ACTH y causante de hipertensión.

Factor atrial natriurético. Es un péptido hormonal del mayor interés actual. Producido principalmente por las aurículas del corazón, ejerce numerosas acciones entre las que destacan la natriurética, la diurética y la vasodilatadora. Interviene como inhibidor de la renina, angiotensina II, aldosterona y vasopresina.

Sistema nervioso simpático. Juega un importante papel en la regulación de la presión sanguínea a través de su acción sobre la resistencia vascular, ritmo cardíaco, gasto cardíaco y secreción de renina.

Otros. Diferentes componentes, como el sistema cinina-kalikreína, prostaglandinas y lípidos asociados con las células intersticiales renomedulares intervienen en los mecanismos vasodepresores sistémicos. No son bien conocidos en la infancia los disturbios hemodinámicos y de volumen que han sido ampliamente estudiados en la hipertensión del adulto. Las próximas etapas de investigación deberán aclarar los mecanismos moleculares de la HTA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños y adolescentes con HTA esencial suelen estar asintomáticos. Un importante número presentan sobrepeso u obesidad. La elevación de la TA, *per se*, generalmente produce escasos signos y síntomas en el niño. Alrededor del 50% de lactantes y niños hipertensos son asintomáticos o presentan únicamente evidencias electrocardiográficas o ecocardiográficas de hipertrofia ventricular izquierda. La HTA secundaria se acompaña de la clínica específica de la enfermedad subyacente. En ocasiones, produce sintomatología, como irritabilidad, sueño intranquilo, cefaleas, mareos y trastornos de la visión.

En el neonato las manifestaciones clínicas de HTA pueden ser: cardiorrespiratorias, neurológicas, renales y generales (Cuadro 17.14.8).

Encefalopatía hipertensiva. Se acompaña de vómitos, hipertensión, ataxia, convulsiones, estupor y coma. Si se produce hemorragia cerebral pueden hacerse patentes signos focales. La edad en que se inicia la HTA puede ser un indicio de su etiología. Así, la originada por trombosis aórtica o arteriorrenal suele ocurrir en las dos primeras semanas de vida. La secundaria a displasia aparece semanas e incluso meses después del nacimiento. La HTA grave de la adolescencia suele ser secundaria a una enfermedad renal o renovascular.

Una característica fundamental de la *HTA esencial* es la historia familiar de antecedentes hipertensivos. Otros datos son el exceso de peso en niñas y una mayor altura en niños.

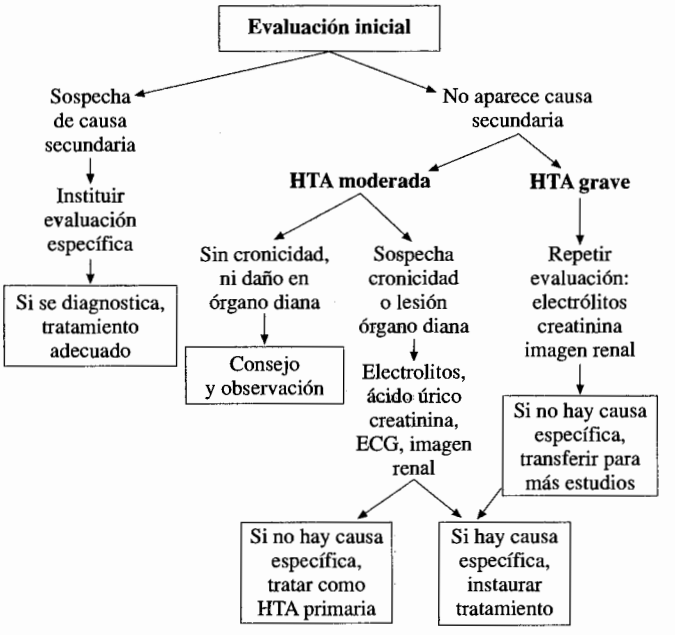


Figura 17.14.3. Algoritmo para orientación diagnóstico-terapéutica de hipertensión arterial.

DIAGNÓSTICO

El procedimiento diagnóstico de la HTA descansa en una cuidadosa historia y examen clínico que incluye la medición de la presión sanguínea en las condiciones anteriormente analizadas. El registro de la TA durante la infancia y adolescencia forma parte de la rutina en la atención sanitaria primaria.

Curvas percentiladas. Sirven de referencia para determinar el grado en el que se desvía de los límites de normalidad. Registros repetidos que superan el percentil 95 consolidan el diagnóstico de HTA. En la Figura 17.14.3 se incluye el procedimiento (Feld, Springate) a partir de la medición de la presión sanguínea y su situación en los percentiles de uso actual. La utilización de procedimientos de laboratorio será jerarquizada cuidadosamente. En la práctica clínica, una vez aplicado el esquema de la Figura 17.14.3, pueden encontrarse cuatro grupos de pacientes pediátricos: a) niños con posible HTA secundaria; b) niños con HTA grave; c) niños con HTA moderada crónica de origen desconocido y con daño en los órganos diana; d) niños que tienen HTA idiopática discreta o moderada sin evidencia de cronicidad y sin daño en los órganos diana.

Monitorización ambulatoria. Para la presión arterial (MAPA) es una técnica que permite realizar múltiples tomas de esta variable y en condiciones de vida normal. Requiere un equipo especial del tipo "Spacelabs 90207" que pesa 340 g. Es satisfactorio su grado de aceptación en niños mayores de 3 años. Las indicaciones en edad pediátrica son: confirmar sospecha de HTA (descartar reacción de *bata blanca*) o confirmar crisis recidivantes, estudio de la variabilidad circadiana y evaluación del tratamiento. En los últimos años, coincidiendo con la mayor utilización del MAPA, se detecta la presencia de niños en los que, siendo normal la TA clínica, están presentes valores de TA ambulatoria superiores al umbral para definir HTA. Este fenómeno se denomina *HTA ambulatoria* o *HTA enmascarada*.

PREVENCIÓN

La prevención de la HTA esencial se incluye en los programas de vida saludable. Es importante desaconsejar el tabaco, evitar la obesidad y la ingesta elevada de sal. Debe incrementarse la actividad física.

TRATAMIENTO

Un adolescente obeso con historia clínica negativa, datos de laboratorio normales, ecografía renal negativa y antecedentes familiares positivos, debe comenzar tratamiento sobre la sospecha de probable HTA esencial.

Tratamiento no farmacológico

Se basa en una serie de medidas que modifican hábitos dietéticos, sociales, de conducta y de actividad física. En relación con la *dieta hiposódica* parece evidente que la alimentación habitual en España e Iberoamérica contiene un exceso de sal que debe controlarse. Por ello, la restricción sódica moderada debe ser una medida esencial en el programa terapéutico de la HTA en niños y adolescentes. Es un hecho demostrado que la HTA se incrementa a medida que se acumula peso. Numerosos datos confirman esta situación, con alta correlación entre obesidad y tensión arterial elevada. El estudio PAIDOS'84 ha demostrado una prevalencia de obesidad en escolares españoles del 5%. Es aconsejable en la fase inicial del tratamiento de la HTA combinar *la restricción calórica y la limitación de la ingesta de sodio*.

Otro aspecto fundamental es que las *grasas de la dieta* sólo aporten un 30% de la ingesta energética diaria. Además, serán preferibles las grasas mono y poliinsaturadas (20%), sobre las saturadas (10%). El estudio PAIDOS'84-II pudo comprobar que la ingesta diaria de colesterol de los escolares españoles excede ampliamente los 300 mg/día recomendados.

Durante la adolescencia adquieren importancia la incorporación de técnicas relacionadas con la reducción del *estrés*, así como el total abandono del uso del *tabaco* y del *alcohol*. Durante esta época debe evitarse la utilización de *anticonceptivos*, por su posible efecto hipertensor. La *disminución del peso y el incremento de la actividad física*, así como eliminar los factores de riesgo, si están presentes, constituyen aspectos importantes del tratamiento. Finalmente, es recomendable aumentar la ingesta de *potasio y de calcio*.

Tratamiento farmacológico

Debe ser cuidadosamente considerada la yatrogenia frente al beneficio antes de iniciar la administración en niños de fármacos antihipertensivos. La experiencia actual considera que el tratamiento farmacológico es beneficioso para niños con HTA grave y para aquellos con HTA moderada que no responden al tratamiento no farmacológico y que presentan lesión del órgano diana; también deben ser tratados los casos de HTA secundaria de causa no reversible. El tratamiento farmacológico de la HTA tiene como *objetivos*: mejorar los síntomas, prevenir complicaciones y mejorar la esperanza de vida. En los casos de HTA *secundaria* el tratamiento de la enfermedad causal es fundamental. Un avance reciente es la angioplastia percutánea transluminal para la hipertensión renovascular.

La aproximación al tratamiento farmacológico de la HTA se basa en el manejo cuidadoso inicial de un *único agente* hasta conseguir el control de la TA con la dosis adecuada. De no alcanzarse el efecto deseado se recurre a un segundo fármaco. En la mayoría de los pacientes puede usarse el sistema escalonado, indicado en la Figura 17.14.4. Aunque los fármacos antihipertensores no están exentos de riesgos, la morbilidad y mortalidad de la HTA son lo suficientemente importantes como para que toda HTA deba ser tratada con medios adaptados a su gravedad y a las características del paciente y su entorno. Para más datos véase el capítulo 27.12 sobre Medicamentos en Pediatría. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) se han convertido en el tratamiento habitual de la HTA esencial y de muchos casos de HTA secundaria. También han representado un avance en el cuidado de la insuficiencia cardíaca. En Pediatría los más experimentados son el captopril y el enalapril, sin dejar de presentar una posible yatrogenia. El futuro incorporará fármacos "a la carta", a partir de la farmacogenómica. Un estudio realizado en nuestro país revela que, con la información que facilita el *Vademecum Internacional* para el uso correcto de antihipertensivos en niños, sólo se pueden dosificar correctamente 5 fármacos.

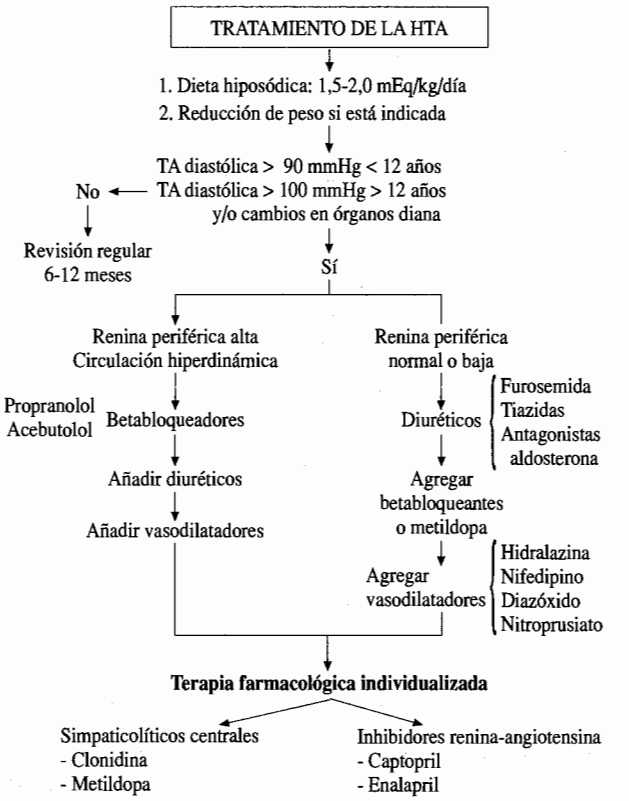


Figura 17.14.4. Sistema escalonado para el tratamiento de la HTA.

Crisis hipertensivas

Se definen por la elevación de la presión sanguínea acompañada de daño agudo de órganos diana. Precisan asistencia hospitalaria, de preferencia en una unidad de cuidados intensivos. El *nifedipino*, que bloquea los canales lentos del calcio produciendo relajación de la fibra muscular lisa vascular con disminución de las resistencias periféricas, es el mejor recurso inicial para conseguir una disminución gradual de la TA. Por vía sublingual es útil para el tratamiento de las crisis hipertensivas en el niño dada su rápida acción, fácil administración y no requerir monitorización excesiva. Su dosis es de 0,25 a 0,5 mg/kg; sin embargo, su presentación en forma de cápsula gelatinosa dificulta la dosificación exacta. También puede ensayarse el *captopril* sublingual a dosis de 3-6 mg/kg. Cuando este recurso no sea suficiente hay que pasar a la administración intravenosa en bolus de *diazóxido* a la dosis de 5 mg/kg hasta un máximo de 300 mg, seguido una hora más tarde por otra dosis intravenosa de furosemida. Si esto no es suficiente puede recomendarse la administración de *nitroprusiato sódico* en microgotero a la dosis de 1 µg/kg/minuto, que posteriormente se puede incrementar hasta que la presión arterial se controle satisfactoriamente. La administración de los medicamentos anteriores requiere monitorización y un control hemodinámico cuidadoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bueno M. Hipertensión arterial. En: Bueno M. Cuadernos de signos y síntomas en Pediatría. Madrid: Ergon, 2002; 1: 55-60.
- Bueno M. Hipertensión en la infancia. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1380 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Díaz Martín JJ, Rey C, Antón M et al. Presión arterial en la infancia y la adolescencia. Estudio de su relación con variables de crecimiento y maduración. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 447-52.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global bourden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
- Lurbe Ferrer E. Nuevos hitos en la evaluación de la presión arterial en niños y adolescentes. *An Pediatr* (Barc) 2006; 64: 111-3.

- Morales C, Estañ L, Torró I et al. ¿Son los niños hipertensos españoles huérfanos terapéuticos? *An Pediatr* (Barc) 2006; 64: 114-9.
- National High Blood Pressure Education Program, Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
- Norwood VF. Hipertensión. *Pediatr Rev* (esp). 2003; 24: 44-55.
- Patel HP, Mitsnefes M. Advances in the pathogenesis and management of hypertensive crisis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 210-4.
- Peiré MA. Farmacología de la hipertensión arterial en la edad pediátrica. En: Ardura J. Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999. p. 80.

17.15 Hipertensión pulmonar

J.L. Zunzunegui-Martínez

En décadas anteriores el diagnóstico de hipertensión pulmonar (HTP) estaba siempre asociado a un mal pronóstico (véase cap. 16.16). En 1965, en una serie de 35 pacientes pediátricos con HTP primaria, ninguno sobrevivió más de 7 años, y 22 fallecieron en el primer año después de la aparición de los síntomas. En 1995, el pronóstico continuaba siendo desalentador, con una vida media que no superaba los 4 años en una serie de 18 niños con HTP. Sin embargo, los recientes avances en el conocimiento de la función endotelial y en la fisiopatología de la HTP han permitido el desarrollo de un arsenal terapéutico que ha mejorado la supervivencia de esta enfermedad: del 90% a los 4 años en niños con HTP idiopática tratados con prostaciclinas EV.

La HTP puede ser idiopática (HTPI) o secundaria a una enfermedad específica. La HTPI es un diagnóstico de exclusión cuando no se encuentran causas aparentes que justifiquen la enfermedad. Sin tratamiento la HTPI es una enfermedad progresiva y fatal. Sin embargo, la HTP secundaria a cardiopatías congénitas, que es la causa más frecuente de HTP secundaria en niños, tiene un rango de supervivencia que va desde pocos meses a décadas. Otra causa frecuente en la edad pediátrica es la HTP del RN, que se asocia a cortocircuito derecha-izquierda a través del foramen oval o el ductus arterioso; pero es una enfermedad bien definida circunscrita al ámbito neonatal, y no se considera objeto de este capítulo.

Definición. HTP se define como una presión media mayor de 25 mmHg en reposo, y superior a 30 mmHg durante el ejercicio. En el año 2003 se propuso la clasificación vigente en la actualidad (Cuadro 17.15.1). Esta clasificación es válida tanto para adultos como para la edad pediátrica, y en ella se sustituye definitivamente el término HTP primaria por el de HTP idiopática. HTPI es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes, y que en la mayoría de los casos debuta fuera de la edad pediátrica. Se caracteriza por un incremento progresivo de la presión pulmonar sin causa definida. Entre el 6-12% de los casos tiene una incidencia familiar, con un patrón AD. Recientemente el gen de la HTPI ha sido localizado en el cromosoma 2q33. Éste puede causar alteraciones del receptor 2 de la proteína morfogénica ósea (BMPR2). La realización de un estudio clínico y genético de los familiares de primer grado de los pacientes con HTP idiopática puede ser útil para un diagnóstico precoz y la identificación de individuos de alto riesgo de desarrollar la enfermedad, aunque la ausencia de la mutación no excluye la posibilidad de desarrollo de HTP.

Patogenia

Los procesos que desencadenan los cambios patológicos observados en la HTP se conocen de forma imprecisa aunque hoy en día se entienden mejor sus mecanismos. Se cree que la vasoconstricción es uno de los primeros componentes del proceso de HTP. Se ha relacionado la vasoconstricción vascular excesiva con la función o expresión anormal de los canales de potasio de las células del músculo liso y con la disfunción endotelial. La disfunción endotelial conduce a la reducción crónica de la producción de vasodilatadores como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina, al tiempo que aumenta la expresión de vasoconstrictores, como el tromboxano A_2 (TxA_2) y la endotelina 1 (ET-1). Muchos de estos procesos anormales elevan el tono vascular y promueven el remodelado vascular. El proceso de remodelado vascular afecta a todas las capas de la pared del vaso, y se caracteriza por cambios proliferativos y obstructivos en los distintos tipos de células, incluidas las endoteliales, las musculares lisas y los fibroblastos. Además, en la adventicia aumenta la producción de matriz extracelular, incluidos el colágeno, la elastina y la fibronectina. Las células inflamatorias y las plaquetas también parecen tener un papel significativo en la HTP. Las citocinas proinflamatorias están elevadas en el plasma de los pacientes con HTP. También se han demostrado anomalías protrombóticas, y se han encontrado trombos tanto en la microcirculación como en las arterias pulmonares distales.

A pesar de la identificación de las mutaciones de BMPR2 de los pacientes con HTPI familiar, todavía no se han aclarado las relaciones biopatológicas entre esta anormalidad genética y el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, solo el 20% de los portadores de la mutación genética desarrollan HTP, lo que hace pensar que son necesarios mecanismos adicionales para el desarrollo de esta condición. Estos mecanismos podrían ser otras mutaciones, o la exposición a factores de riesgo: aumento del flujo pulmonar; exposición a fármacos como los anorexígenos, hipertensión portal, enfermedades del tejido conectivo, infección por VIH, cambios inflamatorios. Estos mecanismos son los causantes del inicio y

Cuadro 17.15.1. Clasificación de la hipertensión pulmonar

1. Hipertensión pulmonar arterial
- 1.1. Hipertensión pulmonar idiopática
- 1.2. Familiar
- 1.3. Asociada con:
  - a. Enfermedades del colágeno
  - b. Cortocircuitos congénitos sistémico-pulmonares
  - c. Hipertensión portal
  - d. Infección por HIV
  - e. Drogas (anorexígenos); toxinas
  - f. Otros; alteraciones tiroideas, enfermedad de Gaucher, hemoglobinopatías, telangiectasia hemorrágica hereditaria, enfermedad mieloproliferativa, esplenectomía
- 1.4. Asociada con afección venosa o capilar significativa
  - 1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)
  - 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)
- 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar con enfermedades del corazón izquierdo
- 2.1. Enfermedades del ventrículo o la aurícula izquierda.
- 2.2. Enfermedades de las válvulas del lado izquierdo

3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxia
- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
- 3.3. Apnea del sueño
- 3.4. Enfermedad de hipoventilación pulmonar
- 3.5. Exposición crónica a altitudes elevadas
- 3.6. Anormalidades del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica crónica
- 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
- 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
- 4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)

5. Miscelánea

Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosa)

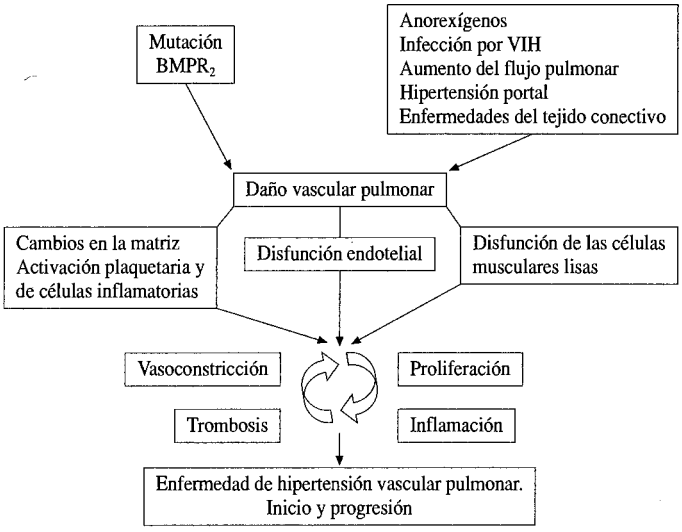


Figura 17.15.1. Mecanismos patogénicos y biopatológicos implicados en el desarrollo de hipertensión pulmonar. La interacción entre factores genéticos y factores de riesgo produce una disfunción endotelial, con vasoconstricción. Posteriormente se producen trombosis, engrosamiento de la íntima y de la media que llevan a los cambios vasculares irreversibles.

la progresión de los cambios patológicos obstructivos típicos de la HTP. El consiguiente aumento de las resistencias vasculares pulmonares conduce a la sobrecarga del ventrículo derecho y, finalmente, a la insuficiencia de éste y a la muerte. Se necesitan futuros estudios para determinar cuales de estas alteraciones son las causantes del inicio de la HTP, y sobre cuáles hay que actuar para curar la enfermedad (Fig. 17.15.1).

Evaluación diagnóstica

La estrategia de tratamiento más eficaz de la HTP es tratar la causa subyacente, si es que ésta existe. Por tanto, se deben realizar una cuidadosa historia clínica y exploración clínica, y la realización de una serie de pruebas diagnósticas escalonadas (Cuadro 17.15.2). Los síntomas pueden incluir disnea de esfuerzo, disminución de la tolerancia al ejercicio, dolor torácico atípico, hemoptisis y síncope (normalmente en estadios avanzados de la enfermedad). Las pruebas complementarias están reflejadas en el Cuadro 17.15.2. El diagnóstico debe ser confirmado mediante un cateterismo cardíaco.

Al igual que en los adultos con HTP grave, las *pruebas de vasorreactividad pulmonar* durante el cateterismo incluyen la evaluación de la respuesta aguda a un vasodilatador de acción rápida como el óxido nítrico (NO), el epoprosterol EV o la adenosina EV. La respuesta vasorreactiva aguda positiva (pacientes con respuesta aguda positiva) se define como una reducción de la presión en arteria pulmonar (PAP) media > 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAP media < 40 mmHg sin disminución del gasto cardíaco. En general sólo un 10-15% de los pacientes con HTPI cumplirán estos criterios, aunque la prevalencia de la vasorreactividad aguda es mayor en niños que en adultos. Los pacientes con respuesta aguda positiva presentan una mayor posibilidad de mostrar una respuesta sostenida al tratamiento con dosis altas de bloqueantes de los canales del calcio (BCC), y son los únicos que pueden ser tratados de forma segura con este tipo de fármacos. El tratamiento empírico con BCC sin la realización previa de la prueba vasodilatadora aguda es totalmente desaconsejable debido a los posibles efectos adversos. La utilidad del test vasodilatador agudo y del tratamiento a largo plazo con BCC en pacientes con HTP asociada a enfermedades subyacentes, tales como las enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, es menos clara que con la HTPI. De todas formas, los expertos sugieren también que en estos casos se realice el test vasodilatador agudo y se busque una respuesta a largo plazo a los BCC en los pacientes adecuados.

La *biopsia pulmonar* no forma parte de la evaluación diagnóstica habitual; sin embargo, se recomienda su realización cuando se requiere confirmación histológica para establecer el diagnóstico de vasculitis pulmonar activa, enfermedad intersticial pulmonar, enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar cuando han fracasado otras técnicas diagnósticas de menor riesgo para el paciente y hay un alto grado de sospecha clínica.

Cuadro 17.15.2. Evaluación diagnóstica de la hipertensión pulmonar

Saturación transcutánea y gasometría arterial

Rx de tórax (cardiomegalia; campos pulmonares hiperclaros, aumento del tamaño de las ramas pulmonares)

ECG (hipertrofia ventricular derecha y cambios en ST)

Ecocardiografía
- Hipertrofia o dilatación del ventrículo derecho, exclusión de cardiopatías congénitas, función diastólica ventricular, presión sistólica del ventrículo derecho

Cateterismo cardíaco con test de vasodilatación
- Evaluación de la presión pulmonar y respuesta al test de vasodilatación ("respondedores", "no respondedores")

Evaluación hepática
- Función hepática; aminotransferasas
- Ecografía abdominal (descartar hipertensión portal)
- Serología de virus hepatotropos

Análisis sanguíneo y urinario

Evaluación de hipercoagulabilidad
- Antitrombina III
- Proteína C
- Proteína S
- Anticuerpos anticardiolipina
- INR. Tiempo de tromboplastina

Enfermedades autoinmunes
- ANA
- Factor reumatoide
- Velocidad de sedimentación
- Complemento

Evaluación pulmonar
- Test de función pulmonar (exclusión de enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas)
- Polisomnografía
- TC y RM de tórax
- Gammagrafía de ventilación-perfusión
- Biopsia pulmonar

Prueba de los 6 minutos/ergometría*

Serología para VIH

Pruebas de función tiroidea

Detección de tóxicos (cocaína; metaanfetamina)

Las pruebas se deben realizar de forma escalonada siguiendo la sospecha clínica que proporciona la historia y la exploración clínica. *la prueba de los 6 minutos consiste en cuantificar la distancia recorrida por el paciente durante 6 minutos. Es el parámetro más utilizado para comprobar la eficacia clínica del tratamiento.

Tratamiento

Sólo deben tratarse los casos de HTP moderada-grave o sintomática. Los niños que responden a una estrategia específica de tratamiento generalmente lo hacen mejor que los adultos. Sin embargo, los niños que no responden a una terapia determinada presentan una supervivencia mucho menor que los adultos con enfermedad grave.

Medidas generales. No está claro si la actividad física puede tener un impacto negativo en la evolución de la HTP, pero algunos síntomas potencialmente peligrosos, como la disnea intensa, el síncope y el dolor torácico, deberían ser evitados. El *ejercicio* se limitará a una situación libre de síntomas con el fin de mantener en buenas condiciones la musculatura del esqueleto. Debido a que el lecho vascular pulmonar del niño es más reactivo que el de los adultos, cualquier infección de las vías respiratorias que provoque un desequilibrio de la ventilación-perfusión con hipoxia alveolar puede desencadenar eventos catastróficos si no se actúa de manera agresiva. Se recomienda la *hospitalización* de los niños con neumonía para la instauración de una terapia antibiótica, con la admi-

nistración de antitérmicos que eviten subidas de temperatura > 38 °C y minimizar las consecuencias del aumento de la demanda metabólica. Se recomienda la vacunación contra la gripe y antineumocócica para evitar en lo posible las infecciones respiratorias. Es importante evitar el estreñimiento, puesto que las maniobras de Valsalva disminuyen transitoriamente el retorno venoso, y pueden provocar episodios sincopales.

Anticoagulación. No se ha determinado si la anticoagulación indefinida es eficaz en niños con HTP, ni tampoco si es segura y con un bajo perfil de riesgo/beneficio. Sin embargo, en la actualidad se opta por la anticoagulación en niños con insuficiencia cardíaca derecha.

Otros fármacos. El tratamiento con *digoxina* puede ser beneficioso asociado con diuréticos en situación de fallo cardíaco derecho. Los *diuréticos* deben ser utilizados de forma muy cuidadosa, debido a que la mayoría de estos pacientes dependen de una precarga adecuada para mantener el gasto cardíaco. A pesar de eso es frecuente la utilización de altas dosis de diuréticos en niños con HTP y fracaso ventricular derecho. Aunque la existencia de arritmias graves no es muy frecuente, la aparición de fibrilación o flúter auricular puede desencadenar una situación de bajo gasto cardíaco extremo al perderse el componente de contracción auricular efectiva en el ciclo cardíaco. Al contrario que en los niños sanos, en los cuales la contracción auricular supone un 25% del total del gasto cardíaco, en los pacientes pediátricos con HTP puede llegar a contribuir hasta en un 70%. Por tanto, el tratamiento agresivo con *antiarrítmicos* en estos casos de arritmia auricular es aconsejable. La utilización de *dobutamina* EV puede ser útil en los episodios de empeoramiento de la HTP y bajo gasto cardíaco. Los *nitratos* sublinguales u orales han sido usados para el tratamiento del dolor torácico en niños con HTP. Los pacientes que sufren dolor o presión torácica, que han respondido a la administración de nitroglicerina sublingual, deberían tratarse también con nitratos orales de forma prolongada además de la administración puntual sublingual cuando aparecen los síntomas.

Oxígeno. La mayoría de los pacientes con HTP presentan solamente grados leves de hipoxemia arterial en reposo. En los pacientes con HTP asociada con defectos cardíacos congénitos, la hipoxemia guarda relación con la inversión del cortocircuito izquierda-derecha, y es refractaria al aumento de oxígeno inspirado. Por el momento no se dispone de datos consistentes sobre los efectos del tratamiento prolongado con oxígeno en la HTP. Por lo general se considera importante el mantenimiento de una saturación de oxígeno > 90% en todo momento. El oxígeno en HTP asociada con cortocircuito cardíaco es más controvertido.

Vasodilatadores. La utilización de vasodilatadores ha sido estudiada fundamentalmente en la HTPI del adulto. Todas las extrapolaciones terapéuticas aplicadas a otros tipos de HTP deben realizarse con cautela. Aunque, debido a que las distintas condiciones de HTP secundaria (enfermedades del tejido conectivo, anorexígenos, hiperaflujo) comparten un mismo sustrato histopatológico con la forma idiopática, cabe suponer que los beneficios de la aplicación de vasodilatadores deben ser también compartidos. Como la vasoconstricción es el fenómeno inicial en la patogenia de la HTP, los vasodilatadores han sido utilizados para intentar disminuir la presión pulmonar, mejorar el gasto cardíaco y, en su uso crónico, intentar revertir los cambios en la pared vascular. Los niños que han respondido a la *prueba de vasodilatación pulmonar* en el cateterismo cardíaco pueden ser inicialmente tratados con BCC. Los pacientes que no responden deben recibir otro tipo de vasodilatadores, como los anticuerpos antiendotelina (bosentan), los derivados de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostinil) o los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafilo), con amplia experiencia en el adulto. En presencia de fallo cardíaco derecho y bajo gasto es obligada la utilización del epoprostenol EV. En pacientes con enfermedad grave deben combinarse distintos tipos de vasodilatadores (Fig. 17.15.2).

Bloqueantes de los canales del calcio (BCC). Son un grupo químicamente heterogéneo de fármacos que inhiben el paso de calcio al interior de las células miocárdicas y del músculo liso produciendo vasodilatación. Los efectos favorables clínicos y pronósticos del tratamiento con

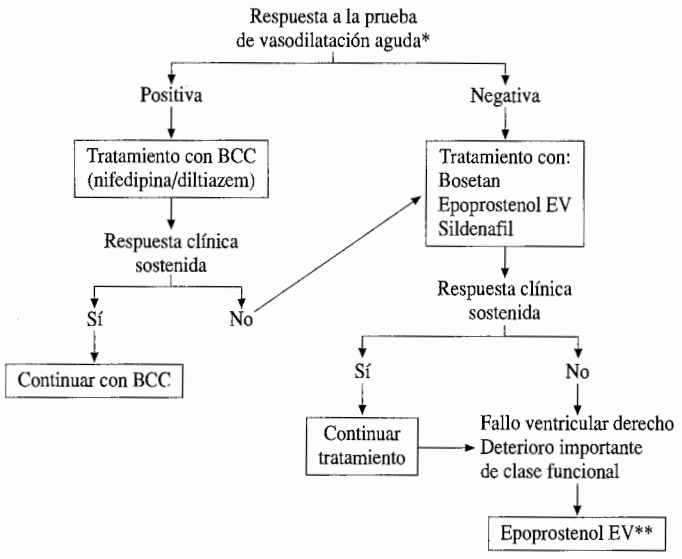


Figura 17.15.2. Esquema de tratamiento con vasodilatadores en la hipertensión pulmonar. *La respuesta positiva a la prueba aguda de vasodilatación se define por una disminución de > 10 mmHg de la presión pulmonar media con un descenso del valor total de < 40 mmHg sin disminución del gasto cardiaco, al administrar vasodilatadores de vida media corta (óxido nítrico, adenosina EV, epoprosterol EV) en el cateterismo; **en caso de insuficiencia cardiaca derecha refractaria y deterioro grave de la clase funcional el tratamiento con epoprosterol EV es obligado; BCC: bloqueantes de los canales del calcio.

altas dosis de BCC en pacientes vasorreactivos (respuesta positiva a la prueba de vasodilatación pulmonar aguda) con HTPI han sido demostrados en varios estudios. Los BCC más utilizados son el nifedipino y el diltiazem, y la elección de uno de ellos puede basarse en la frecuencia cardíaca basal del paciente (una bradicardia relativa favorece la elección del nifedipino y una taquicardia relativa la del diltiazem). Sólo el 50% de los pacientes tratados con BCC mantendrán a largo plazo una respuesta clínica y hemodinámica positiva. Por lo general, sólo en estos casos se acepta la continuación del tratamiento único con BCC. La utilidad del test vasodilatador agudo y del tratamiento indefinido con BCC en pacientes con HTP asociada a enfermedades del tejido conectivo, o a las cardiopatías congénitas, está menos clara si se compara con la HTPI. Sin embargo, los expertos sugieren incluso que en estos casos se realice el test vasodilatador agudo y se trate a los pacientes vasorreactivos con BCC con mucha precaución y estrecha vigilancia para determinar la eficacia y seguridad de dicha terapia.

Prostaciclina. Es producida fundamentalmente por las células endoteliales, siendo un potente inductor de la vasodilatación de todos los lechos vasculares estudiados. El epoprostenol (prostaciclina) ha sido usado durante casi dos décadas en el tratamiento de la HTP con éxito. El epoprostenol ha producido mejorías hemodinámicas y de calidad de vida en pacientes con HTPI e HTP secundaria. En la década de los 1990 fue el "patrón oro" del tratamiento de la HTPI en pacientes que no respondían a la prueba de vasodilatación aguda y, por tanto, que no serían candidatos al uso de BCC. Debido a su corta vida media (1-2 min), se debe administrar en perfusión continua con bomba portátil. La implantación de un catéter central es también necesaria para su administración; esto puede producir serias complicaciones como pueden ser trombosis o sepsis en relación con el catéter. Por otro lado, el mal funcionamiento de la bomba puede administrar bolos de medicación o interrumpir la infusión del fármaco, produciendo crisis de HTP que pueden comprometer la vida del paciente. A consecuencia de estos inconvenientes se han desarrollado otros análogos de la prostaciclina para su administración oral (beraprost), inhalada (iloprost) o subcutánea (treprostinil), pero en ninguno se alcanza el nivel de eficacia del epoprostenol.

Bloqueantes de los receptores de endotelina. La endotelina-1 (E-1) es uno de los vasoconstrictores más potentes identificados hasta la

fecha, y parece estar implicado en la fisiopatología de la HTP. Se ha demostrado que los niveles de E-1 están aumentados en los pacientes con HTPI, y están inversamente relacionados con el pronóstico de la enfermedad. El antagonista oral de los receptores de endotelina (bosentan) ha demostrado mejorar la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y los parámetros hemodinámicos en pacientes con distintos tipos de HTP.

Óxido nítrico (NO). Es un vasodilatador inhalado que tiene efectos selectivos sobre la circulación pulmonar. Activa la guanilato ciclasa de las células musculares lisas vasculares, aumentado las concentraciones de GMP cíclico y disminuyendo las concentraciones de calcio intracelular, produciendo la relajación muscular. Cuando se administra inhalado se combina rápidamente con la hemoglobina, inactivándose, por lo que apenas tiene efectos de vasodilatación sistémica. Ha sido empleado en la hipertensión persistente del RN y en el tratamiento de la HTP en el postoperatorio de cardiopatías congénitas. Su uso prolongado no es todavía una realidad clínica.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5. La fosfodiesterasa-5 (PDE-5) produce la degradación del GMP cíclico (CMPc) intracelular; los inhibidores orales de dicha enzima (sildenafilo) aumentarán los niveles de CMPC y producirán vasodilatación de igual forma que el NO inhalado. El sildenafilo había sido utilizado para evitar el incremento "de rebote" de HTP en niños en los que se intentaba retirar el NO en el postoperatorio de cardiopatías congénitas. Se ha incorporado al arsenal terapéutico en el tratamiento continuado de la enfermedad.

Septostomía atrial. Los niños con sincopes recurrentes y fallo ventricular derecho grave tienen muy mal pronóstico. Los síncopes inducidos por el ejercicio en la HTP son debidos a la imposibilidad de aumentar el gasto cardíaco (a través de unas resistencias pulmonares fijas) para mantener una adecuada perfusión cerebral. Si existe un cortocircuito interatrial derecha-izquierda el gasto cardíaco puede ser mantenido e incluso aumentado si es preciso, a pesar de empeorarse la saturación de oxígeno sistémica. Se ha descrito que la supervivencia de los pacientes con HTPI y foramen oval es mejor que los que presentan el septum interauricular íntegro. La atriopseptostomía percutánea realizada en la sala de cateterismo puede ser eficaz en pacientes con fallo derecho grave y síncopes de repetición, y como puente al trasplante pulmonar, aunque es una técnica no exenta de riesgos.

Trasplante pulmonar. Está indicado en pacientes con HTP con muy mala clase funcional y refractarios al tratamiento médico. La imposibilidad de predicción del tiempo de espera y la escasez de donantes complican la toma de decisiones en relación con el momento apropiado para la inclusión en la lista de trasplante (véase cap. 27.11).

ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

Cardiopatías congénitas. Constituyen la causa más frecuente de HTP en la edad pediátrica. Una gran variedad de cardiopatías puede producir HTP. La edad en la que este tipo de lesiones puede producir HTP irreversible es muy variable, y difiere también de un niño a otro. En general los pacientes con CIV o ductus arterioso no desarrollan cambios irreversibles en la circulación pulmonar antes del año de vida. En los pacientes que presentan además síndrome de Down o enfermedad pulmonar crónica, el riesgo está incrementado, sin que se conozca exactamente la razón. Otros factores de riesgo para desarrollar cambios irreversibles en la vasculatura pulmonar son el canal aurículo-ventricular (por encima de otro tipo de cortocircuitos izquierda-derecha), y las cardiopatías cianóticas con incremento del flujo pulmonar (TGA, corazón univentricular con alto flujo pulmonar). La corrección quirúrgica de estas malformaciones cardíacas durante los primeros meses de vida previene el desarrollo de HTP irreversible.

Síndrome de Eisenmenger (SE). En general el pronóstico de los pacientes con SE es mucho mejor que en la HTPI, aunque la existencia de síncopes, fallo ventricular derecho e hipoxia grave están asociados con un mal pronóstico. La *flebotomía* con reemplazamiento isovolumétrico se debe realizar en pacientes con síntomas moderados o intensos de hiperviscosidad (cefalea y falta de concentración), que normalmente están presentes cuando el hematocrito > 65%. La terapia suplementaria de *oxígeno* sólo se utilizará cuando pueda producir un aumento importante de la saturación de oxígeno o mejoría del estado clínico. El epoprostenol EV produce efectos favorables en la hemodinámica y en la capacidad de ejercicio. Se están realizando estudios para documentar la utilidad de otros vasodilatadores (bosentan, sildenafilo). El trasplante corazón-pulmón o el trasplante pulmonar con reparación del defecto cardíaco es una opción de tratamiento en los pacientes que presentan mal pronóstico (véase cap. 27.11).

Enfermedad respiratoria. La enfermedad pulmonar crónica puede producir vasoconstricción y cambios tromboembólicos, con incremento de la presión pulmonar, con hipertrofia del ventrículo derecho. La función del ventrículo derecho suele estar preservada hasta los estadios finales de la enfermedad respiratoria. En la mayoría de los casos, si se consigue mejorar la hipoxia, la HTP mejora. El tratamiento depende de la naturaleza de la enfermedad pulmonar, aunque en general la oxigenoterapia nocturna a bajo flujo suele aliviar la hipoxia. Pocos estudios se han realizado con el uso de vasodilatadores en la HTP secundaria a enfermedad respiratoria; en los pacientes con FQ la utilización de BCC no se ha demostrado efectiva (véase cap. 16.17).

Enfermedad tromboembólica. Es una causa rara de HTP en niños. La gammagrafía de ventilación/perfusión y TC pueden ser de utilidad diagnóstica. En pacientes con HTP de origen tromboembólico el tratamiento quirúrgico (tromboendarterectomía) puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida.

Hipertensión portopulmonar. La HTP es una complicación ampliamente conocida de las enfermedades hepáticas crónicas. Aproximadamente el 2% de los pacientes con cirrosis e hipertensión portal presentan una HTP significativa. La presencia de un cortocircuito portosistémico puede favorecer que sustancias vasoconstrictoras y vasoproliferativas, normalmente aclaradas por el hígado, lleguen a la circulación pulmonar. La serotonina, producida por las células enterocromafines intestinales, puede ser una de esas sustancias. Los hallazgos histopatológicos de la hipertensión portopulmonar no se diferencian de los encontrados normalmente en la HTPI. Se han empleado los BCC y el epoprostenol EV. El bosentan, sin embargo, no es aconsejado de forma general por su posible efecto hepatotóxico. El trasplante hepático está contraindicado si existe una presión pulmonar media > 35 mmHg, ya que aumenta mucho la morbimortalidad. El epoprostenol EV se ha empleado para reducir la presión pulmonar y poder realizar el trasplante con menos riesgo.

HTP asociada con la infección por VIH. Se sospecha una acción indirecta del VIH a través de segundos mensajeros, como las citocinas, los factores de crecimiento o la ET-1, sobre la base de la ausencia de ADN viral en las células endoteliales pulmonares. Además, se cree que la predisposición genética desempeña un papel importante. Algunos pacientes pueden responder de manera favorable a la terapia antirretroviral combinada con epoprostenol y, posiblemente, bosentan.

HTP asociada con enfermedades del tejido conectivo (ETC). La esclerosis sistémica o esclerodermia, sobre todo en su variante limitada, definida a menudo como síndrome CREST (véase cap. 4.12), representa la ETC más asociada con HTP (véanse caps. 4.12 y 16.16). Los hallazgos histopatológicos de la HTP asociada a la ETC no se diferencian de los cambios propios de la HTPI. El fenómeno de Raynaud (por vasoespasmo pulmonar) podría, hipotéticamente, estar implicado. La presencia de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, inmunoglobulina G y deposiciones de fracciones del complemento en la pared de los vasos pulmonares, sugieren la intervención de mecanismos inmunológicos. Se han utilizado los BCC, el epoprostenol EV y el bosentan, pero con peores resultados clínicos y hemodinámicos que en la HTPI.

Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVP) y hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP). Son enfermedades poco comunes que, de forma creciente se reconocen como causas de HTP. La EVP consiste en la oclusión extensa y difusa de vénulas y venas pulmonares de distinto tamaño. La HCP es una proliferación capilar anómala localizada en el pulmón, la proliferación capilar infiltra las paredes de las arterias y de las vénulas invadiendo las paredes musculares, e invadiendo la luz. Ambas enfermedades presentan, además, fibrosis de la íntima e hipertrofia de la media de las arterias pulmonares, hemosiderosis y dilatación linfática. Los expertos consideran que la EVP/HCP y la HTPI pueden formar parte del espectro de la misma enfermedad. Los datos hemodinámicos de la EVP/HCP y la HTPI son similares. La radiografía de tórax (líneas B de Kerley, derrame pleural, e irregularidades poco uniformes), y TC torácica pueden llevar al diagnóstico de sospecha. La confirmación diagnostica de certeza precisa biopsia pulmonar. Se ha utilizado el epoprostenol EV, aunque existe el riesgo de edema pulmonar. El único tratamiento curativo en la fases terminales es el trasplante de pulmón.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barst RJ, Ivy D, Dingemanse J et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 37-82.
- Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V et al, for Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-25.
- Barst RJ, Rich S, Widlitz A et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-8.
- Boucek MM, Novick RJ, Bennett LE et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixth official pediatric report 2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 636-52.
- Gladwin MT, Sachder V, Jison ML et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886-95.
- Ngai P, Basner RC, Yoney AM et al. Nocturnal oxygen desaturation predicts poorer pulmonary hemodynamics in children with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 99.
- Olschewski H, Simonneau G, Galic N et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
- Rashid A, Ivy D. Severe Paediatric Pulmonary Hypertension: New Management Strategies. *Arch Dis Child* 2005; 90: 92-8.
- Rosenweiz EB. Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *Pediatric Pulmonology* 2004; 38; 2-22.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation* 2003; 108: 167-73.
- Sitbon O, Humbert M, loos V et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker (CCB) therapy in primary pulmonary hypertension (PPH)? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 440.

17.16 Choque hipovolémico y cardiogénico

C. Calvo-Macías, G. Milano-Manso

El choque (*shock*) es un síndrome de importante riesgo vital, caracterizado por un fracaso agudo y generalizado del sistema circulatorio, que conlleva a una hipoperfusión de los tejidos, con la consiguiente hipoxia y déficit de nutrientes vitales para las demandas metabólicas y que, si se prolonga, puede conducir al fallo de múltiples órganos y, finalmente, a la muerte.

FISIOPATOLOGÍA DEL CHOQUE HIPOVOLÉMICO Y CARDIOGÉNICO

Los mecanismos que mantienen la estabilidad del sistema cardiocirculatorio son: volumen sanguíneo circulante, bomba cardíaca, tono vascular. Cualquier causa que altere uno o varios de estos mecanismos puede conducir al choque, que es un proceso dinámico, y progresivo, que afecta a todos los órganos y sistemas corporales y si no se corrige adecuadamente o persiste la causa desencadenante, evoluciona a situaciones de mayor compromiso vital. En esa tendencia se distinguen tres fases (Fig. 17.16.1):

1. *Preshock* o choque compensado. En esta fase se mantiene la perfusión de los órganos más vitales, corazón y cerebro, merced a una serie de mecanismos compensatorios intrínsecos, generados como consecuencia de un aumento de la actividad del sistema simpático-adrenérgico, en respuesta al descenso del gasto cardíaco.
2. Choque establecido o descompensado. Si la causa productora del *shock* y sus efectos persisten o bien los mecanismos de compensación son insuficientes para estabilizar el sistema circulatorio, se produce una hipoperfusión generalizada con la consiguiente hipoxia-isquemia tisular y la disfunción.
3. Choque irreversible. En esta fase se produce una gran afectación de la microcirculación con salida de agua y proteínas vasculares al intersticio, causando daño celular grave, lo que conduce a la autólisis celular; de la disfunción se pasa al fallo irreversible de todos los órganos y sistemas.

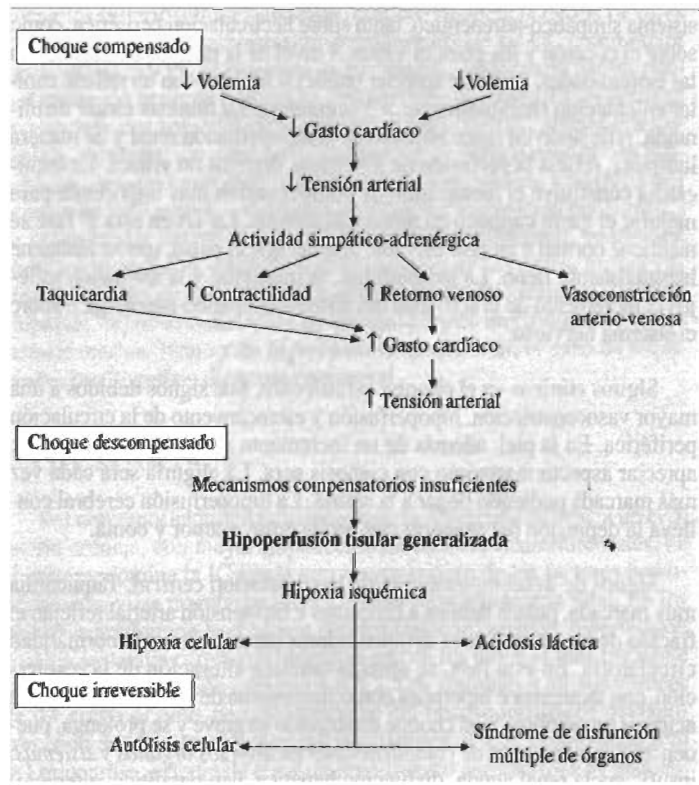


Figura 17.16.1. Fases evolutivas del choque hipovolémico y cardiogénico.

Cuadro 17.16.1. Causas y tipos de choque hipovolémico

Choque por pérdida de fluidos y electrolitos
- Vómitos. Diarrea
- Trastornos endocrinos:
  - Cetoacidosis diabética
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Diabetes insípida
- Poliuria de causa renal

Choque por pérdida de proteínas y fluidos
- Quemaduras
- Peritonitis
- Síndrome de fuga capilar
- Pancreatitis

Choque hemorrágico
- Traumatismos. Cirugía
- Hemorragia gastrointestinal
- Otras hemorragias

CHOQUE HIPOVOLÉMICO

Se produce cuando hay una disminución importante del volumen intravascular, bien por pérdida de sangre, fluidos y proteínas, o por agua y electrolitos. Las *causas* que pueden producirlo son muy diversas (Cuadro 17.16.1), siendo las más comunes en pediatría: hemorragias agudas por traumatismos, pérdidas de fluidos y electrolitos por gastroenteritis, sobre todo en lactantes, poliuria debida a diversas alteraciones endocrinas o renales, pérdidas de líquidos y proteínas en grandes quemados y peritonitis.

CLÍNICA

Los signos clínicos pueden deberse a la causa productora, a las alteraciones fisiopatológicas consecutivas al incremento de la actividad del sistema simpático-adrenérgico y a complicaciones en los casos de choque establecido o avanzado.

Signos clínicos en la fase inicial. Son secundarios a la actividad del sistema simpático-adrenérgico, tanto sobre la circulación periférica, como sobre el corazón y los grandes vasos. A nivel de la piel, especialmente en las extremidades, se puede apreciar palidez y frialdad con un relleno capilar enlentecido (habitualmente > 3 segundos). La diuresis estará disminuida, reflejando un signo objetivo de la hipoperfusión renal y de manera indirecta, refleja la perfusión de los demás órganos no vitales. La taquicardia constituye el mecanismo de compensación más importante para mejorar el gasto cardíaco en niños con choque. La TA en esta 1ª fase se mantiene normal e incluso elevada, al igual que el pulso, que se mantiene habitualmente lleno. La irritabilidad, la inquietud y la ansiedad, reflejan el incremento de la actividad del sistema simpático-adrenérgico sobre el sistema nervioso.

Signos clínicos en el choque establecido. Son signos debidos a una mayor vasoconstricción, hipoperfusión y estancamiento de la circulación periférica. En la piel, además de un incremento de la frialdad, se puede apreciar aspecto marmóreo con cianosis acra. La oliguria será cada vez más marcada pudiendo llegar a la anuria. La hipoperfusión cerebral conlleva la depresión del sensorio que oscila entre estupor y coma.

Signos de descompensación de la circulación central. Taquicardia muy marcada, pulsos débiles a filiformes e hipotensión arterial reflejan el fracaso de los mecanismos compensadores para mantener la normalidad circulatoria. En esta fase, se aprecia también alteración de la respiración, con taquipnea e hiperpnea como mecanismo de compensación de la acidosis metabólica. Si el choque establecido es grave y se prolonga, pueden aparecer una serie de *complicaciones en diversos órganos y sistemas*: insuficiencia renal aguda, disfunción hepática, íleo paralítico, alteraciones de la coagulación.

Cuadro 17.16.2. Datos clínicos según pérdidas estimadas de volumen sanguíneo

	% pérdida volumen sanguíneo			
	I. < 15%	*II. 15-30%*	*III. 30-40%*	*IV. > 40%*
Frecuencia cardíaca				
• Lactante	< 140	140-160	160-180	> 180
• Niño	< 120	120-140	140-160	> 160
Presión arterial	Normal	Normal	Disminuida	Muy disminuida
Relleno capilar	Normal	> 2"	> 2"	Muy deficiente
Frecuencia respiratoria	Normal	Normal o aumentada hasta 2 veces la normal	Aumentada hasta 2-2,5 veces la normal	Aumentada por encima de 2,5 veces la normal
Diuresis	> 1 mL/kg/h	0,5-1 mL/kg/h	0,2-0,5 mL/kg/h	Anuria
Nivel de consciencia	Normal o ansioso	Ansioso, intranquilo	Somnoliento	Letárgico

Cuadro 17.16.3. Monitorización del choque hipovolémico

Choque inicial	***Choque establecido***
• ECG y FC	• PVC
• TA no invasiva	• TA invasiva
• Pulsioximetría	*Excepcionalmente:*
• Diuresis horaria	• Gasto cardíaco
	• PCP

ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; TA: tensión arterial; PVC: presión venosa central; PCP: presión capilar pulmonar.

DIAGNÓSTICO DE CHOQUE HIPOVOLÉMICO Y VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

Es esencialmente *clínico*, basándose en los signos mencionados. El *choque hipovolémico no hemorrágico* puede pasar desapercibido en la fase inicial: sin embargo, es muy importante detectarlo cuanto antes para instaurar un tratamiento precoz, que evite las complicaciones secundarias, mejorando el pronóstico. El choque establecido es más fácil de diagnosticar ya que, aparte de una mayor expresividad de los signos de hipoperfusión periférica, hay hipotensión arterial y pulsos débiles. En el *choque hemorrágico* hay una correlación entre la intensidad de los signos clínicos y la cuantía de las pérdidas del volumen sanguíneo que pueden ser estimadas por la valoración clínica (Cuadro 17.16.2). Pueden distinguirse 4 grados: grado I, en el que se estiman unas pérdidas sanguíneas inferiores al 15% del volumen sanguíneo y se caracteriza por frialdad cutánea y frecuencia cardíaca normal o discreta taquicardia; grado II, en el que se estiman unas pérdidas que oscilan del 15 al 30% y clínicamente se caracteriza por taquicardia moderada, taquipnea, disminución de la presión diferencial, relleno capilar lento, frialdad de la piel e intranquilidad; grado III, cuya pérdida de volumen se estima entre el 30 y 40% y en el que ya existe hipotensión, oliguria y confusión, y grado IV, con pérdidas superiores al 40%, en el que la TA es muy baja, el pulso muy débil o no palpable, con letargia y anuria.

Monitorización. Permitirá confirmar la sospecha clínica de choque y la gravedad:
- ECG y frecuencia cardíaca. Una taquicardia importante constituye un signo de riesgo sugestivo de choque.
- La diuresis horaria es expresión de la perfusión renal e, indirectamente, de la perfusión de los demás órganos, siendo la oliguria (inferior a 1 mL/kg/h) un signo precoz de choque (Cuadro 17.16.3).
- La TA suele ser normal e incluso elevada en el *shock* inicial. Cuando hay hipotensión, el paciente está ya en una situación de *shock* avanzado.
- Otras monitorizaciones más complejas y agresivas pueden estar indicadas en los casos de choque avanzado.

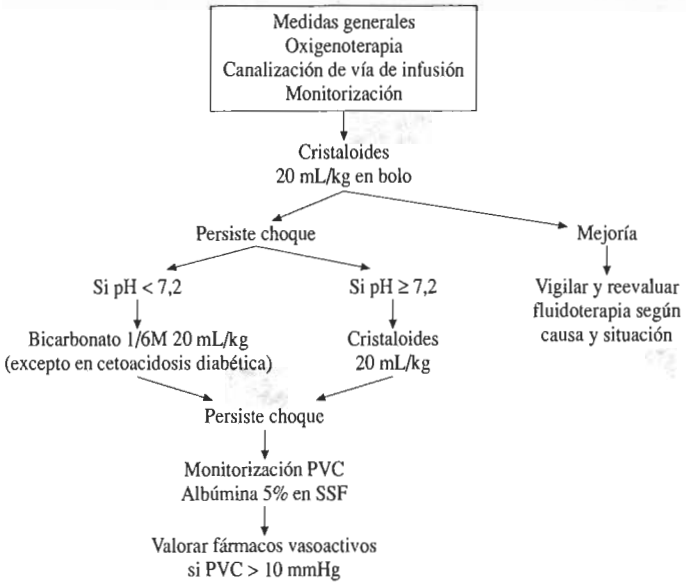


Figura 17.16.2. Algoritmo terapéutico del choque por pérdida de fluidos. PVC: presión venosa central; SSF: suero salino fisiológico.

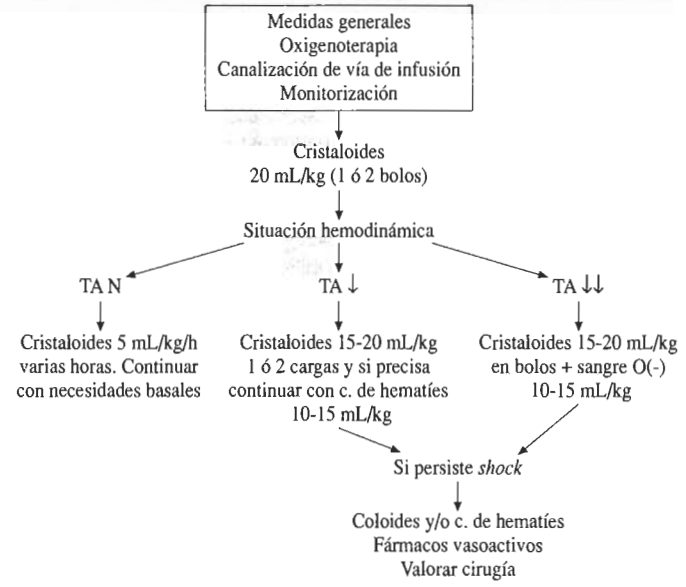


Figura 17.16.3. Algoritmo terapéutico del choque hemorrágico. TA: tensión arterial; TAN: tensión arterial normal.

Algunas exploraciones complementarias, como la acidosis metabólica, expresan las repercusiones del *shock* sobre la hipoperfusión tisular. La elevación de la urea y creatinina pueden ser indicativas de fallo prerrenal secundario al choque. Otras exploraciones complementarias pueden orientar sobre la causa determinante.

TRATAMIENTO

Es fundamental, tanto la precocidad del diagnóstico, como la instauración de las medidas terapéuticas adecuadas. Las medidas generales, control de constantes vitales y reposición de la volemia, se deben iniciar de inmediato en el lugar donde se diagnostique, tanto en el medio extrahospitalario como en el hospital, aplicando las medidas adecuadas disponibles en cada lugar. Las medidas terapéuticas deben tener como objetivo proporcionar una adecuada perfusión y oxigenación de los tejidos:

- La mejoría de la perfusión tisular se conseguirá incrementando el gasto cardíaco a través de un aumento de la volemia (precarga cardíaca).
- El incremento del aporte de O_2 a los tejidos se puede conseguir con: incremento del gasto cardíaco, oxigenación y corrección de la posible anemia.
- El descenso de los requerimientos de O_2 se puede alcanzar con diversas medidas tales como mantener una temperatura neutra y disminuir el trabajo respiratorio con ventilación asistida si se precisa.

Medidas generales en cualquier tipo de choque hipovolémico

Posición horizontal para facilitar la perfusión central. Ambiente térmico neutro. Mantener la vía aérea permeable y administrar oxígeno. El *oxígeno constituye el primer remedio de elección* en el choque. En caso necesario se efectuará intubación endotraqueal, instaurando ventilación mecánica. Canalización de 1 ó 2 vías venosas periféricas con cánulas cortas y lo más gruesas que sea posible. En caso de dificultad de canalizar una vía de infusión en un choque avanzado, con riesgo vital se puede utilizar como alternativa la vía intraósea. Tratamiento de la causa productora del choque, si es urgente, como puede suceder con el choque hemorrágico.

Tratamiento del choque por pérdida de fluidos y electrolitos

Inicialmente, se administran cristaloides, suero salino fisiológico (SSF) o Ringer lactato, a 20 mL/kg en 15-20 min. Si persiste el *shock*, se volverán a inyectar otros 20 mL/kg de cristaloides. Algunos autores recomiendan administrar bicarbonato si el pH < 7,15 y otros si el pH < 7,25. Si el *shock* se mantiene a pesar de una expansión volumétrica > 40-60 mL/kg con SSF y albúmina, se debe valorar el empleo de fármacos vasoactivos, como la dopamina o dobutamina (véase más adelante el empleo en el choque cardiogénico), con control obligado de la presión venosa central (PVC) y a veces de la presión arterial invasiva continua. Junto al tratamiento del choque, se debe tratar la causa que ha dado lugar al mismo (Fig. 17.16.2).

Tratamiento del choque hemorrágico

El tipo de fluidos dependerá del volumen perdido. Si la pérdida del volumen sanguíneo es inferior al 30% (grados I y II de *shock* hemorrágico) se evitará en principio la transfusión de sangre. Inicialmente se realizará una infusión de 1 ó 2 bolos de cristaloides de 20 mL/kg. Posteriormente se actuará según la TA. Si es normal, se continuará con cristaloides a 5 mL/kg durante algunas horas; si está descendida se pondrán 1 ó 2 bolos de cristaloides a 15 mL/kg; y si persiste se transfundirá concentrado de hematíes a 10-20 mL/kg. Si la hipotensión es muy acentuada, se transfundirá con carácter urgente sangre O Rh (-), tras la infusión de cristaloides. Si persiste el *shock* se continuará con coloides o con concentrado de hematíes, debiendo valorar el empleo de fármacos vasoactivos, habitualmente dopamina o dobutamina, así como si hay indicación, cirugía de urgencia (Fig. 17.16.3).

Reposición de sangre en caso de hemorragia, según hematocrito:

$$\text{VCH} = \frac{\text{Peso x 75-80 x (valor hematocrito deseado - Hto actual)}}{\text{Hto del concentrado de hematíes}}$$

$$\text{Volumen sanguíneo} = \text{Peso x 75-80 mL}$$

donde VCH: volumen de concentrado de hematíes.

Si se transfunden grandes cantidades de concentrado de hematíes, se debe administrar adicionalmente plasma, plaquetas y calcio. Cuando se infunden cantidades importantes de líquidos o productos sanguíneos, se puede presentar hipotermia, debiendo administrarlos templados.

CHOQUE CARDIOGÉNICO

Es un cuadro de inestabilidad hemodinámica, debido a una afectación de la función cardíaca que conlleva una disfunción generalizada del sistema circulatorio y compromete el aporte de oxígeno y de otros nutrientes esenciales a todos los tejidos del organismo. Este tipo de choque es bastante menos frecuente en los niños que en los pacientes adultos, si bien en los servicios de pediatría en los que se atiende de manera integral a los niños con CC representa una entidad de gran importancia.

Cuadro 17.16.4. Etiología del choque cardiogénico

- Cardiopatías congénitas
  - Obstrucción a la salida del VI
  - Cortocircuito I→D
  - Coronaria anómala
- Miocarditis
- Miocardiopatías
- Arritmias
  - TPSV
  - Bloqueo AV
- Obstrucción extracardíaca
  - Taponamiento cardíaco
  - Neumotórax-neumomediastino
- Trastornos metabólicos graves
  - Hipoxemia severa
  - Hiperkaliemia
  - Medicación cardiotóxica
- Postoperatorio cardiovascular
- Disfunción miocárdica por choque séptico

VI: ventrículo izquierdo; I→D: izquierda a derecha; TPSV: taquicardia paroxística supraventricular; AV: auriculoventricular (véase caps. 17.9 y 17.12).

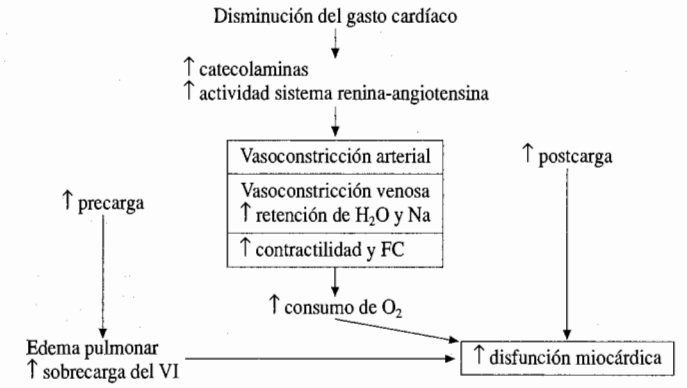


Figura 17.16.4. Efectos fisiopatológicos en el choque cardiogénico. FC: frecuencia cardíaca.

ETIOLOGÍA

Las causas en el niño pueden ser muy diversas (Cuadro 17.16.4), a diferencia del adulto, cuya etiología más importante es el infarto agudo de miocardio.

FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones fisiopatológicas del choque cardiogénico son similares a las del hipovolémico (Fig. 17.16.1). Sin embargo, algunos de los mecanismos compensadores fisiopatológicos pueden generar alteraciones específicas de este tipo de choque, y otros pueden tener efectos perjudiciales sobre la función miocárdica, conduciendo a círculos viciosos (Fig. 17.16.4) que deprimen aún más la función miocárdica: la vasoconstricción arterial periférica, que se produce por activación del sistema simpático-adrenérgico con objeto de centralizar la circulación a los órganos vitales, da lugar a un aumento de las resistencias vasculares periféricas incrementando la postcarga del corazón y, con ello la mayor disfunción miocárdica. La vasoconstricción venosa y reabsorción de sodio y de agua incrementan el volumen sanguíneo hacia el corazón, que contribuye a mejorar el volumen del latido cardíaco, pero puede producir edema pulmonar con insuficiencia respiratoria. El incremento de la contractilidad y de la frecuencia cardíaca darán lugar a un aumento del consumo de O_2, lo que puede incrementar la disfunción miocárdica.

CLÍNICA

Además de los signos clínicos similares a los del choque hipovolémico (Cuadro 17.16.2), en el cardiogénico hay una serie de signos clínicos específicos: ritmo de galope (véase cap. 17.2). Hepatomegalia. Es un signo clínico de fallo congestivo (véase cap. 17.12). Pulso paradójico. Se aprecia en los casos de choque cardiogénico, especialmente cuando éste es debido a taponamiento cardíaco (véase cap. 17.11). Insuficiencia respiratoria por edema agudo de pulmón. La dificultad respiratoria puede ser tan intensa que lleve al riesgo de parada cardiorrespiratoria.

DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

El *diagnóstico* del choque cardiogénico es esencialmente clínico.

La *monitorización*, especialmente la hemodinámica, permitirá valorar la intensidad del choque y ayudará a descubrir la causa principal del mismo. A diferencia del choque hipovolémico, en el que la monitorización es más sencilla, en el cardiogénico debe ser más compleja y con medidas a veces cruentas para valorar adecuadamente la hemodinámica, la terapéutica y la respuesta al tratamiento.

Entre las *monitorizaciones esenciales* estarán: frecuencias cardíaca y respiratoria. TA preferentemente arterial continua por medio de catéter, en arteria radial o femoral o, en su defecto, mediante Doppler con determinaciones programadas a intervalos muy frecuentes. Presión venosa central, por medio de un catéter en vía venosa central, y cuya punta debe situarse en zona intratorácica, preferentemente a la entrada de la aurícula derecha, para la precarga del ventrículo derecho. Diuresis horaria a través de un catéter vesical. Refleja de manera directa la perfusión renal e, indirectamente, la presión de perfusión de los demás órganos. La temperatura diferencial a través de 2 sensores, uno en el recto y otro en el pulpejo del dedo grueso del pie, que refleja la perfusión tisular. Habitualmente esta diferencia de temperatura es de 2-3 °C y en las situaciones de *shock* habitualmente es superior a 10 °C.

En algunos casos de choque cardiogénico hay que asociar otras monitorizaciones: gasto cardíaco (volumen minuto) y determinación de la presión capilar pulmonar (PCP) por medio del catéter de Swan-Ganz, colocado a través de una vena central con la punta en una rama de la arteria pulmonar. La PCP expresa la precarga del ventrículo izquierdo. Monitorización PICCO. Se puede utilizar como alternativa al catéter de Swan-Ganz, que es habitualmente dificultoso de colocar en los niños. Sólo es necesario un catéter venoso central y otro de termodilución en arteria femoral. Para determinar el gasto cardíaco se inyecta suero a través de la vena central y se registra una curva de termodilución en el catéter arterial. Además del gasto cardíaco, mediante catéter percutáneo se pueden medir otros parámetros, como el volumen sanguíneo diastólico, que representa el volumen de precarga cardíaca incluso mejor que la PVC. Asimismo, se puede determinar el agua pulmonar extravascular, que representa los incrementos del agua pulmonar causados por el aumento de la presión intravascular y los secundarios a alteraciones de la permeabilidad capilar pulmonar. Otros parámetros pueden ser fracción de eyección cardíaca y resistencias vasculares.

Exploraciones complementarias importantes

- Ecocardiografía. Tiene valor, tanto para el diagnóstico como para determinar la función miocárdica.
- Radiología de tórax. Permite detectar la presencia de cardiomegalia y el edema pulmonar.
- Gasometría y equilibrio ácido-básico. La gasometría arterial refleja la función de oxigenación respiratoria. La pulsioximetría puede reflejar la misma función, pero las alteraciones de la perfusión periférica que se producen en el choque pueden dar valores erróneos.
- El SO_2 de la sangre venosa mixta, que se puede medir con un catéter colocado en la arteria pulmonar, refleja el consumo tisular de O_2 y lo adecuado o no del gasto cardíaco.

TRATAMIENTO

Para obtener éxito en el tratamiento es fundamental el diagnóstico precoz y el inicio inmediato de las medidas terapéuticas. Debe efectuarse en una unidad de cuidados intensivos. Las líneas esenciales del tratamiento y manejo del *shock* cardiogénico son las siguientes (Fig. 17.16.5): 1) medidas generales; 2) monitorización hemodinámica; 3) optimizar la mejoría de la función cardiovascular; 4) optimizar la oxigenación/ventilación mecánica; 5) corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-básico.

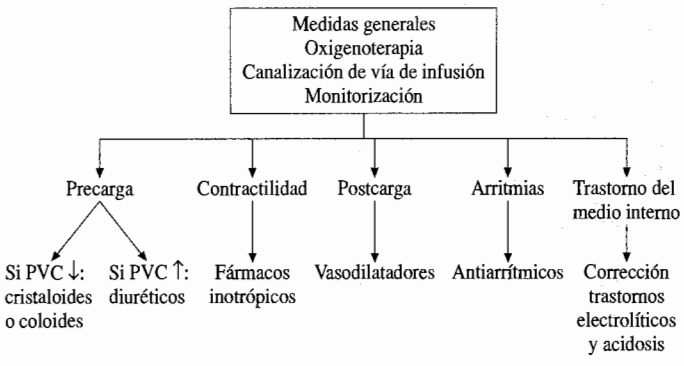


Figura 17.16.5. Algoritmo terapéutico del choque cardiogénico. PVC: presión venosa central.

Medidas generales. Posición horizontal del paciente. Asegurar buenas vías venosas para infusión de fluidos y medicamentos: una o dos cánulas venosas periféricas cortas y gruesas. Una vía central en cuanto sea posible. Mantener la temperatura en rango normal para disminuir el consumo de O_2. Sedoanalgesia que aliviará el dolor e intranquilidad del paciente.

Monitorización hemodinámica.

Optimización de la función cardiovascular

El objetivo es "normalizar" las alteraciones hemodinámicas : precarga, contractilidad, postcarga (resistencias sistémica y pulmonar) y mejorar la frecuencia y ritmo cardíaco.

- *Asegurar una precarga y volemia adecuadas.* Aunque en algunas ocasiones la expansión de la volemia puede ser perjudicial, es importante descartar que haya hipovolemia y, por ello, se efectuará expansión con pequeños bolos de cristaloides o coloides, con un control estrecho de la PVC, no sobrepasando habitualmente los 12 mmHg. Si existe excesiva precarga, especialmente del ventrículo izquierdo con edema pulmonar, se utilizarán diuréticos como la furosemida, preferentemente en perfusión continua, evitando situaciones de inestabilidad hemodinámica que se pueden generar con los bolos intermitentes.
- *Mejoría de la contractilidad miocárdica y de la postcarga.* Para ello se dispone de fármacos inotrópicos y vasoactivos (Cuadros 17.16.5 y 17.16.6), siendo los más empleados: catecolaminas (dobutamina, dopamina, adrenalina, noradrenalina, isoproterenol), inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona), y medicamentos puramente vasodilatadores (nitroglicerina y nitroprusiato).

Una vez "normalizada" la precarga, se emplearán fármacos inotrópicos, comenzando con la dobutamina, salvo que exista hipotensión importante, en cuyo caso se utiliza la dopamina. Si no se consigue una mejoría adecuada se puede emplear la adrenalina. Si hay incremento de las RVP se puede utilizar la milrinona (inotrópico y vasodilatador) y/o la nitroglicerina y, con menor frecuencia, el nitroprusiato sódico. En muchos casos de choque cardiogénico es necesario utilizar 2 ó más fármacos inotrópicos-vasoactivos asociados. Para disminuir la postcarga del ventrículo derecho, resistencias vasculares pulmonares, se puede utilizar el oxido nítrico inhalado, que es un vasodilatador pulmonar selectivo.

- *Mejoría y control del ritmo y frecuencia cardíaca.* La frecuencia cardíaca debe ser óptima y más bien elevada en el lactante. Si es baja se puede valorar la utilización del isoproterenol. En ocasiones puede ser necesaria la utilización de antiarrítmicos o de marcapasos.

En los casos de choque cardiogénico refractario al tratamiento médico, si los estudios demuestran que no hay lesión cardíaca que sea tributaria de tratamiento quirúrgico, se pueden utilizar como alternativa y de manera transitoria, en espera del trasplante cardíaco, *medidas de apoyo mecánico circulatorio* como el balón de contrapulsación intraaórtico, la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o dispositivos de asistencia ventricular.

Cuadro 17.16.5. Fármacos inotropos y vasoactivos. Efectos cardiovasculares

	Receptores	*Acción*
Dopamina	Dopaminérgico Beta 1 Alfa	Vasodilatador esplácnico Inotrópico Vasoconstricción
Dobutamina	Beta 1 y 2	Inotrópico Vasodilatación
Adrenalina	Beta 1 Beta 2 Alfa	Inotrópico Vasodilatador (dosis bajas) Vasoconstrictor (dosis altas)
Noradrenalina	Alfa especialmente Beta 1	Vasoconstricción Inotrópico
Aleudrina	Beta	Crono e inotrópico Vasodilatación
Nitroprusiato		Vasodilatación arterial y venosa
Nitroglicerina		Vasodilatación venosa y arterial
Milrinona		Inotrópico Vasodilatación arterial

Cuadro 17.16.6. Dosis de fármacos inotropos y vasoactivos en el choque cardiogénico

	Rango µg/kg/m	*Dosis media µg/kg/m*
Dopamina	2,5-20	7,5
Dobutamina	5-20	7,5
Adrenalina. Noradrenalina	0,05-0,2	0,1
Aleudrina	0,05-0,2	0,1
Nitroprusiato	0,5-5	1,0
Nitroglicerina	1-20	2,0
Milrinona	0,4-0,8	0,6

Optimización de la oxigenación/ventilación mecánica

Medidas que aumenten el aporte de O_2 y disminuyan su consumo: Asegurar vía aérea permeable. Administración de O_2 con mascarilla y valorar la necesidad de ventilación mecánica para conseguir el máximo SO_2 y disminuir el trabajo respiratorio y con ello el consumo de O_2. En general, es recomendable intubar y ventilar precozmente antes de que progrese el deterioro con riesgo de mayor inestabilidad o necesidad de reanimación cardiopulmonar durante las maniobras de intubación. Mantener la temperatura normal para disminuir el consumo de O_2. Sedoanalgesia que, además, aliviará el dolor e intranquilidad del paciente.

Corrección de trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos

Es muy importante, especialmente los valores del calcio iónico, por la repercusión que puede tener sobre la contractilidad miocárdica, así como la normalización de otros iones, sobre todo potasio, magnesio y glucemia. Asimismo, es necesaria la corrección de la acidosis metabólica grave, que puede tener repercusión en la acción de los fármacos vasoactivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bogolioubov A, Keefe D, Groeger JS. Circulatory Shock. *Crit Care Clin* 2001; 17: 697-719.
- Calvo C, Milano G. Hipotensión arterial. Shock Hipovolémico. En: Casado Flores J, Serrano A. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon, 2000. p. 83-90.
- Calvo C, de la Mota JL. Shock: Aspectos generales. Shock hipovolémico. En: Calvo C, Ibarra I, Pérez Navero JL, Tovaruela A. Emergencias Pediátricas. Fundación EPES. Madrid: Ergon, 1999. p. 69-78.
- Camacho JM, Calvo C. Shock. Etiología y diagnóstico. *An Pediatr Contin* 2003; 3: 125-30.

- Castellano A, Burón FS, Bermúdez MA. Evaluación y tratamiento inicial del shock hemorrágico en el niño politraumatizado. En: Casado Flores J, Castellanos A, Serrano A, Tejada JL. El niño politraumatizado. Evaluación y tratamiento. Madrid: Ergon, 2004. p. 99-107.
- Checchia P. Current concepts in the recognition and management of pediatric cardiogenic shock and congestive heart failure. *Emer Med Resp* 2000; 5: 41-59.
- Delgado MA, Goded F. Shock cardiogénico. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Madrid: Norma-Capitel, 2003. p. 363-71.
- DeRoss AL, Vane DW. Early evaluation and resuscitation of the pediatric trauma patient. *Sem Pediatr Surg* 2004; 2: 74-9.
- Frías Pérez MA, Pérez Navero JL. Shock. Tratamiento. *An Pediatr Cont* 2003; 3: 125-30.
- Jaraba Caballero S, Pérez Navero J, Ibarra de la Rosa I. Técnicas de medición del gasto cardíaco en niños. Monografía de Avances en Cuidados Intensivos Pediátricos. Oviedo: Sociedad Española CIP y Universidad, 2004, p. 167-75.
- Kern JW, Shoemacker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1686-92.
- Moss MM. Shock. En: Jaimovich DG, Vidyasagar D. Pediatric and Neonatal Transporter Medicine. 2ª ed. Filadelfia: Hanley-Belfus, 2002. p. 155-72.
- Pou J, Arcas R. Urgencias. Orientación diagnóstico-terapéutica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2068-79 (con referencias bibliográficas de años anteriores).
- Scott S, Wiebe R. Shock. En: Strange G, Ahrens W, Lelyvel S et al. Pediatric Emerg. Medicine. 2ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002. p. 11-7.
- Zeigler VL. Pediatric cardiac arrhythmias resulting in hemodynamic compromise. *Crit Care Nurs Clin Nort Am* 2005; 19: 77-95.

SECCIÓN 18. HEMATOLOGÍA

18.1 Desarrollo anatomo-funcional del sistema hematopoyético

M. Ramírez, L. Madero

El sistema hematopoyético humano está compuesto por el conjunto de líneas celulares (eritroide, granulocítica, monocítica, megacariocítica, y linfoides T y B) que derivan de la diferenciación y expansión de poblaciones celulares inmaduras. De una manera simple (Fig. 18.1.1) se puede decir que estas poblaciones están organizadas de forma jerárquica, y que las propiedades de autorrenovación y diferenciación disminuyen progresivamente conforme las células van madurando. Así, el origen del sistema hematopoyético lo constituye una pequeña población de células capaces de autorrenovarse y de dar lugar a todas las líneas mencionadas. Éstas son las *células madre hematopoyéticas* (CMHs). A continuación aparecen las *células progenitoras* (CPs), ya comprometidas en su evolución hacia las líneas linfoide o mieloide. Éstas son capaces de diferenciarse hacia alguno de los 4 linajes y su capacidad de autorrenovación va progresivamente perdiéndose.

La mayoría de estas células se localizan en el estroma medular donde, además, se producen la mayor parte de las moléculas que regulan los procesos celulares apuntados. Recientemente se han descubierto numerosos *factores de crecimiento hematopoyéticos* y citocinas. Este hecho, así como la capacidad de producirlos mediante ingeniería genética ha generado un avance muy importante en el conocimiento de la hematopoyesis humana. A la vista de estas observaciones, parece evidente que el sistema hematopoyético ha desarrollado sistemas muy complejos de regulación que tienen por objeto el control de la homeostasis en muy diferentes circunstancias. Entre estos sistemas de regulación, destacan los factores de crecimiento hematopoyético y sus receptores, y también el *estroma medular*, en donde tiene lugar la secreción de una gran parte de estos factores, así como el alojamiento de las CMHs.

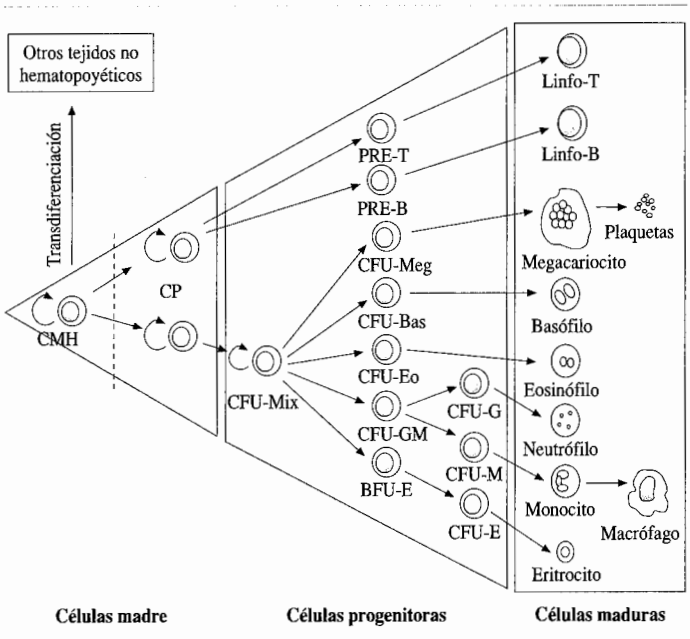


Figura 18.1.1. Estructura del sistema hematopoyético. CFU: unidad formadora de colonias; CMH: célula madre hematopoyética; BFU: unidad formadora de "explosiones"; Meg: megacariocito; CP: células progenitoras.

REGULACIÓN DE LA HEMATOPOYESIS

Factores de crecimiento hematopoyético

Los factores de crecimiento hematopoyético (FCHs) son moléculas necesarias para la proliferación, diferenciación y supervivencia de las CMHs y los PHs. Además, ejercen una acción sobre las células maduras. Durante los últimos años se ha conseguido conocer la estructura molecular de dichos FCH, así como la secuencia y localización cromosómica de los genes que codifican los FCH y de sus receptores específicos, paso previo para estudiar los procesos de regulación de la expresión génica. Con la producción de FCH recombinantes se ha avanzado en el conocimiento de la actividad *in vitro* de estas moléculas, lo que ha permitido aprobar el uso clínico de algunos de ellos. Hoy día continúan identificándose nuevos FCHs, como la trombopoyetina (Tpo) o la interleucina-15 (IL-15). A continuación se muestra una relación de los principales FCHs, con algunas de sus características más relevantes:

Eritropoyetina (Epo). Es producida en el hígado durante el período fetal y en el riñón durante la vida adulta. Su producción se estimula por la hipoxia. Epo estimula el crecimiento y diferenciación de los progenitores de la línea eritroide, aunque también se ha demostrado una acción estimuladora –en determinadas condiciones *in vitro*– sobre los megacariocitos. Fue el primer FCH identificado, y se ha mostrado eficaz en el tratamiento clínico de la anemia asociada a fallo renal. Su receptor ha sido clonado y se ha detectado, no sólo en progenitores eritroides, sino también en megacariocitos murinos y algunas líneas celulares no eritropoyéticas.

Trombopoyetina (Tpo). Es secretada por el estroma medular y por células CD34+. Después de la identificación del protooncogén c-mlp (homólogo del oncogén viral MPLv, asociado con un síndrome mieloproliferativo en ratones) como miembro de una familia de receptores con homología con el receptor de la Epo, diferentes grupos purificaron el ligando de este receptor. La Tpo tiene una masa aproximada de 35 kDa, con un dominio amino terminal homólogo al de Epo, y un dominio carboxi terminal con 6 residuos amino aptos para glicosilación. El locus del gen que codifica la Tpo se localiza en el cromosoma 3q26-27. La Tpo es el FCH con mayor efecto sobre la producción de plaquetas, desde los progenitores tempranos hasta las células más diferenciadas. Además, tanto como factor único o en combinación con otros FCHs, como IL-3, IL-6 o Epo, actúa sobre etapas tempranas y tardías de maduración de progenitores eritroides y multipotenciales.

G-CSF. Se conocen dos formas moleculares del G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*, factor estimulante de colonias granulocitarias) derivadas de procesamientos alternativos del ARN-m, pero su significación biológica no está aún determinada. Principalmente se produce en los fibroblastos, células endoteliales, monocitos y linfocitos T activados. Actúa sobre células de la línea granulocítica-macrofágica, en estadios tardíos de su diferenciación. Influye en la maduración hacia neutrófilos, estimula su liberación desde MO hacia la sangre periférica (SP) y aumenta las funciones fagocítica y quimiotáctica. Existen evidencias de que G-CSF estimula la diferenciación de neutrófilos en líneas celulares derivadas de leucemias mieloides. Su receptor ha sido clonado y secuenciado. Su administración ocasiona leucocitosis con neutrofilia y

movilización de progenitores desde la MO a la SP. Puede actuar de forma sinérgica con otros FCHs.

Interleucina 5 (IL-5). Producida por linfocitos T activados, su gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 5, donde también se encuentran genes de otros FCHs: IL-3, IL-4, CM-CSF y M-CSF. Tiene acción preferente sobre el crecimiento y la diferenciación de linfocitos B, actuando en sinergia con varios FCHs, tales como la IL-2 e IL-4. Además, estimula el crecimiento y diferenciación de progenitores mieloides eosinófilos. En este último caso, parece actuar sobre progenitores más maduros que aquellos sobre los que actúan IL-3 y GM-CSF. La cadena β del receptor de IL-5 es similar a la de los receptores de IL-3 y GM-CSF, lo que explica que estos FCHs compitan por receptores en la superficie de algunas líneas celulares (véase cap. 4.1).

GM-CSF. *GranuloMacrophage-Colony Stimulating Factor,* factor estimulante de colonias gránulo-macrofágicas, es producido por el estroma medular y por diferentes células (endoteliales, macrófagos, fibroblastos y linfocitos T activados). Se conocen efectos sobre un amplio rango de poblaciones mieloides, incluyendo progenitores comprometidos y, en menor medida, sobre megacariocitos. Su principal acción consiste en aumentar la producción de neutrófilos y de monocitos, y de alargar la supervivencia de aquéllos. La molécula de GM-CSF está glicosilada en grado variable. La forma glicosilada es inactiva *in vitro*. Su gen está separado del gen de IL-3 por 10 kilobases (Kb), y con él comparte elementos promotores en la región 5' no codificante. Estos elementos cis parecen estar relacionados en la regulación de la expresión del gen GM-CSF de una manera específica para diferentes tejidos. Su receptor está formado por una cadena α y otra β, esta última similar a la de IL-3 e IL-5. La afinidad del receptor por su ligando disminuye durante la maduración de las células mieloides.

Interleucina 3 (IL-3). Es producida por los linfocitos T, y también por células *natural killer* (NK) y mastocitos. Su gen se localiza próximo al de GM-CSF y, aunque comparte elementos *cis* similares, la regulación de su expresión es independiente. La actividad biológica de IL-3 deriva de su acción directa sobre progenitores, así como de su capacidad para inducir la producción de otros FCHs. Sus efectos directos parecen ceñirse a las células con potencial multilinaje (CFU-Mix, unidad formadora de colonias mixtas) y a progenitores comprometidos inmaduros, induciendo su proliferación y diferenciación. Debido a que IL-3 y GM-CSF presentan efectos biológicos complementarios y pueden competir por el mismo receptor, se ha desarrollado una proteína híbrida de la unión de ambos FCHs (PIXY321). Estudios *in vitro* han mostrado un aumento en la actividad biológica de PIXY321 sobre la de IL-3 o CM-CSF por separado. Ensayos clínicos preliminares han demostrado que PIXY321 puede estimular la hematopoyesis, acelerando la recuperación de neutrófilos y de plaquetas tras altas dosis de quimioterapia o trasplante de MO.

M-CSF. Es producido por monocitos, fibroblastos y células endoteliales. El gen del M-CSF (*Macrophage-Colony Stimulating Factor,* factor estimulante de colonias macrofágicas) se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 y el procesamiento alternativo de su ARN-m da lugar a dos formas diferentes de la proteína. Es un activador de macrófagos y también actúa sobre los monocitos maduros. Su receptor es una glicoproteína, producto del protooncogén c-fms.

IL-2. Producida por los linfocitos CD4 Th1 activados y, en menor medida, por los linfocitos CD8, su acción se centra en la estimulación del crecimiento de células de estirpe linfoide: linfocitos T (estimula la síntesis de otras citocinas producidas por los linfocitos T, como la propia IL-2, IFN-γ y TNF-α), linfocitos B (aumenta la síntesis de inmunoglobulinas) y NK (aumenta su capacidad citotóxica). También aumenta la actividad microbicida y citotóxica de los macrófagos, promoviendo la secreción de IL-1, IL-6 y de factor de necrosis tumoral α (TNF-α). Su receptor aparece en linfocitos T, B y células NK. La cadena γ (γc) del receptor de IL-2 es común para los receptores de IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Las mutaciones que afectan a esta cadena son responsables de la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (véase cap. 4.3).

IL-4. Producida por linfocitos CD4, mastocitos y basófilos, actúa estimulando la proliferación de linfocitos B y, en menor medida, de linfocitos T y de mastocitos. Al mismo tiempo induce la producción de TNF-α, que tiene una acción inhibidora de la hematopoyesis. También inhibe la activación de los macrófagos. Puede actuar junto a otros FCHs estimulando la producción de progenitores hematopoyéticos.

IL-7. Es producida por las células del estroma de MO y timo. Ejerce su mayor efecto biológico sobre células linfoides B inmaduras y timocitos, estimulando su diferenciación y proliferación. Induce la expresión del receptor de IL-2 y la actividad LAK. Su receptor ha sido clonado y se conocen dos formas, con alta y baja afinidad de unión con el ligando.

IL-9. Estudios *in vitro* sugieren una acción estimuladora sobre progenitores eritroides inmaduros en presencia de Epo.

IL-15. Es producida por varios tipos de células, sobre todo monocitos y fibroblastos. Su acción *in vitro* es comparable a la de IL-2, estimulando la activación y el crecimiento de linfocitos T, NK, B y macrófagos. La cadena γc de su receptor es compartida por los receptores de IL2, IL-4, IL-7 e IL-9.

IL-13. Producida por linfocitos T, muestra analogía con IL-4 y, de forma similar, altera la morfología de los monocitos, su fenotipo y su función, hacia células dendríticas, ejerciendo una acción sinérgica negativa sobre el desarrollo y la maduración de los linfocitos B.

IL-11. Producida por células del estroma de MO y fibroblastos, tiene múltiples acciones sobre la hematopoyesis: favorece el crecimiento de progenitores mieloides actuando junto a IL-4 o la Tpo, induce la formación de colonias megacariocíticas y estimula la magacariopoyesis. Además, actúa sobre los progenitores de linfocitos B en colaboración con la IL-3, estimulando el crecimiento de células plasmáticas y los linfocitos B en la producción de inmunoglobulinas.

IL-14. Es producida por linfocitos T, así como por algunas líneas celulares neoplásicas B, por lo que se sugiere que pueda tener un papel en el crecimiento y agresividad de linfomas de alto grado. Esta citocina es también conocida como *factor de crecimiento de linfocitos B con alto peso molecular* (HMWBCGF). Induce la proliferación de linfocitos B, pero inhibe la producción de Igs.

IL-8. La producen los monocitos en respuesta a la estimulación por antígenos de bacterias, por células derivadas de progenitores megacariocíticos y en pequeña cantidad por células $CD34^+$.

IL-10. Producida por linfocitos T y por macrófagos, inhibe la proliferación de linfocitos T y es un potente supresor de la inmunidad celular y del macrófago. Actúa sobre los linfocitos Th1, células NK y los macrófagos, inhibiendo la síntesis de las citocinas IFN-γ, IL-2, GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-8.

IL-6. Es sintetizada por macrófagos y varios tipos celulares de estirpe linfoide (T, B) y no linfoide (fibroblastos, queratinocitos) en respuesta a muy diversos factores: IL-1, TNF-α, TNF-β, endotoxina, mitógenos. Junto a IL-11, LIF, oncostatín EM (OEM) y el factor neurotrofílico ciliar (CNTF) constituye una familia de citocinas con estructura similar y acción sobre un amplio espectro de células. Todas ellas contienen una subunidad β con una glicoproteína (gp130) que es fundamental para su actividad. La proteína gp130 activa el sistema JAK-STAT. Su amplio espectro de acción incluye linfocitos B (es el principal factor de crecimiento de linfocitos B activados, aumentando la producción de Igs), linfocitos T (estimula la proliferación y diferenciación de los linfocitos T citotóxicos), progenitores inmaduros (aumenta la formación de progenitores mieloides) y tejidos no hematopoyéticos, como el hígado y otros (hueso, neuronas, músculo).

IL-1. Es producida por células $CD34^+$, monocitos y macrófagos, células epiteliales y linfocitos T, B y NK. Existen dos formas polipeptídicas

diferentes (IL α y β), pero con la misma actividad biológica. No tiene efectos directos conocidos sobre la hematopoyesis, pero es un mediador inflamatorio importante, por lo que promueve el paso de neutrófilos de MO a la sangre, su adherencia y posterior extravasación; posee funciones inmunorreguladoras y actúa como estimulador y activador de linfocitos T. Induce la producción de otros FCHs, como IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF y G-CSF.

IL-12. Es un heterodímero formado por dos subunidades unidas covalentemente. Es producida en mayor cantidad por células fagocíticas (monocitos, neutrófilos y macrófagos). Es una citocina inmunorreguladora y favorece la proliferación de linfocitos T y NK, e induce la síntesis de IFN-γ por estas células. Es necesaria para la diferenciación Th1, muy importante en la maduración de las células NK a partir de sus precursores y aumenta su capacidad citotóxica. También favorece la proliferación y diferenciación de linfocitos B. Su uso en ratones produce neutropenia, anemia y focos de hematopoyesis extramedular.

SCF. *Stem Cell Factor,* factor estimulante de células madre, es producido por células del estroma de MO. En el sistema hematopoyético, parece actuar sobre las CMHs y sobre progenitores comprometidos, en presencia de otros FCHs, aumentando la producción de CFU y de otros progenitores inmaduros como LTC-IC (célula iniciadora de cultivos a largo plazo) o HPP-CFC. Es capaz de estimular la proliferación de células inmaduras *in vitro* sin la adicción de ningún otro factor e influye en la supervivencia, proliferación y diferenciación de los mastocitos.

Ligando de Flt-3. Es producido por el estroma, por células CD34+ y otras derivadas de progenitores gránulo-macrofágicos y por células de algunas leucemias. Las siglas convencionales de este receptor son Flt-3, *fetal liver tyrosine kinase-3*. Su gen se localiza en 19q13.3, mostrando *in vitro* un efecto directo débil sobre progenitores inmaduros, que aumenta con la adicción de otros FCHs. Su acción parece aumentar la producción tanto de células mieloides como linfoides por lo que existe la hipótesis de que pueda actuar directamente sobre las CLHT. Sin embargo, los ratones deficitarios para este FCH presentan una hematopoyesis prácticamente normal, excepto una disminución en el número de progenitores linfoides.

SDF-1 (*stromal derived factor*). Es producido por las células estromales. SDF-1 y su receptor CXCR4 son esenciales para retener a los progenitores hematopoyéticos dentro del microambiente de la MO. También son necesarios para el anidamiento y el injerto de progenitores hematopoyéticos en el trasplante, así como para el desarrollo de la hematopoyesis durante la embriogénesis. Contribuyen en el control de la proliferación de progenitores inmaduros. Su receptor CXCR4, se expresa en la mayoría de las células hematopoyéticas.

VEGF. Es segregado por células del estroma medular, por células derivadas de los progenitores comprometidos de las tres líneas y, en menor medida, por células CD34+. Es el principal regulador de la formación de vasos sanguíneos (*angiogénesis*). También participa en la hematopoyesis, al intervenir en la supervivencia de los progenitores hemopoyéticos más inmaduros.

Receptores de los factores de crecimiento hematopoyético

La acción de los FCH se lleva a cabo mediante su unión a receptores específicos en la membrana plasmática de las células hematopoyéticas. Estos consisten en subunidades que forman un lugar de alta afinidad para la unión con un ligando (un FCH) específico. Tras la unión, la activación del dominio intra-citoplasmático del receptor pone en marcha diferentes mecanismos para la traducción de la señal que inició la molécula FCH. Estos mecanismos requieren la participación de diferentes moléculas que se encuentran en el citoplasma celular que, a la postre, desembocan en la unión de un factor de transcripción a una secuencia específica del ADN que pone en marcha la expresión de un gen, lo que inicia una nueva cascada de eventos que materializan la acción del FCH: estimulación o inhibición de la progresión de las fases del ciclo celular, inducción de la expresión de genes que codifican receptores de FCHs. Se considerarán dos

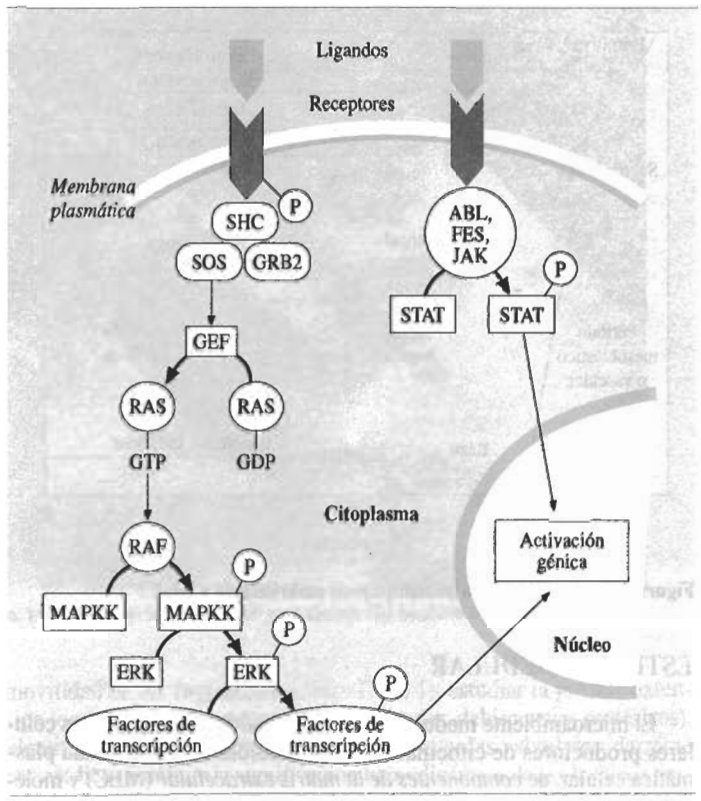


Figura 18.1.2. Interacción de receptores y factores de crecimiento hematopoyético.

tipos diferentes de receptores: receptores tirosinacinasa y receptores de citocinas:

Receptores tirosinacinasa (RTQ) para FCH. Son los receptores del factor estimulador de colonias monocíticas (M-CSF), de SCF y Flt3, siendo moléculas asociadas a la membrana plasmática, compuestas por un dominio extracelular de unión y un dominio intra-citoplasmático con actividad tirosinacinasa. El dominio extracelular muestra una estructura similar a la de las inmunoglobulinas, con residuos cisteína. El dominio intra-citoplasmático contiene una región de unión para la molécula de adenosintrifosfato (ATP) y otra aceptadora de tirosina. Tras la unión al FCH, se produce un cambio en la conformación del receptor (homodimerización) y se realiza la autofosforilación de los residuos intra-citoplasmáticos de tirosina, con fosforilación subsiguiente de sustratos intracelulares.

Receptores de citocinas (RC). Son glicoproteínas integradas en la membrana plasmática. La mayoría se compone de dos cadenas (α y β). En el dominio extracelular se encuentra la región CRH o dominio homólogo de los RC (CRH, *Cytokine Receptor Homology*), con dos motivos diferentes: un motivo compuesto por 4 cisteínas y un residuo de triptófano (trp), y otro motivo compuesto por trp y serina (ser): trp-ser-X-trp-ser (WSXWS), que actúan como bisagra para la unión con el FCH. La estructura del dominio intracelular varía mucho de unos receptores a otros. Tras la unión con el FCH se produce la asociación de dos o más subunidades del receptor (homodimerización o heterodimerización, según las subunidades sean iguales o no, p. ej., α-α o α-β). Es interesante subrayar que varios de estos receptores comparten secuencias similares implicadas en la actividad funcional de los mismos. Es el caso de la cadena β de IL-3, factor estimulador de colonias granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF) e IL-5; de la subunidad gp130 del factor inhibidor de leucemia (LIF), IL-6 e IL-11; o de la cadena γ de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Finalmente, aunque estos RC carecen de actividad cinasa intrínseca, su mecanismo de acción requiere también la fosforilación de sustratos intracelulares. El proceso de traducción de la señal generada por la unión entre FCH y receptor (Fig. 18.1.2) se basa en una sucesión de fosforilaciones en el citoplasma.

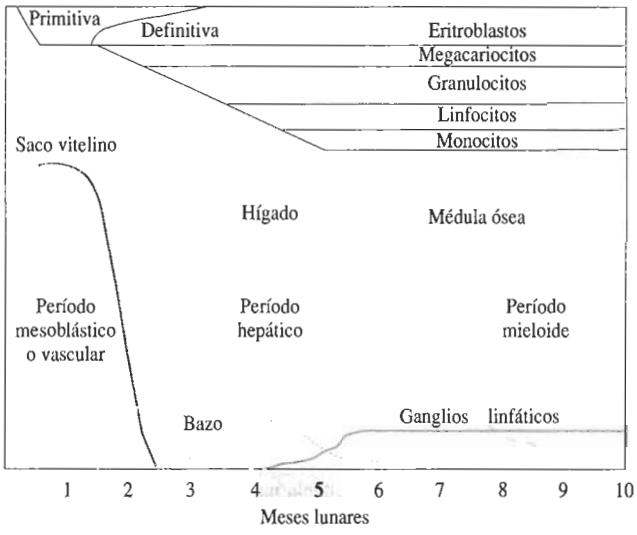


Figura 18.1.3. Etapas de la hematopoyesis embrionaria y fetal.

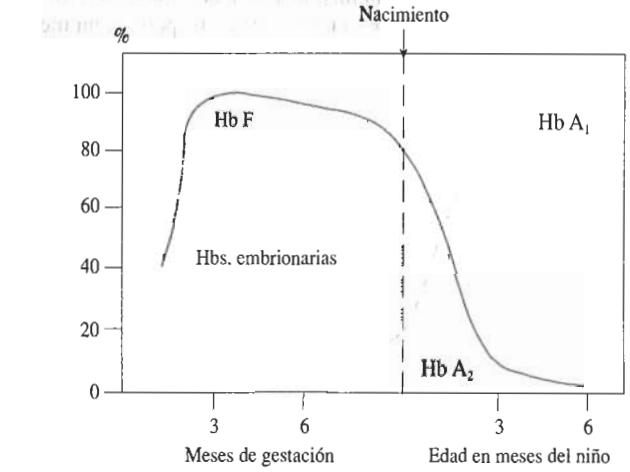


Figura 18.1.4. Evolución de las hemoglobinas en el feto y RN.

ESTROMA MEDULAR

El microambiente medular consiste en multitud de elementos celulares productores de citocinas solubles o unidas a la membrana plasmática celular, de *componentes de la matriz extracelular* (MEC) y moléculas para la adhesión celular. Las células hematopoyéticas poseen receptores de membrana que facilitan la adhesión celular y también receptores de citocinas, de forma que la expresión funcional de los mismos cambia en función del grado de diferenciación de los progenitores. Esto podría permitir que progenitores en diferente estadio de diferenciación interactúen con lugares específicos del microambiente medular. Dicho patrón de interacción entre progenitores hematopoyéticos, células y componentes de la MEC, capaces de concentrar citocinas, podría ser responsable de la inducción o de la inhibición de los procesos de proliferación y diferenciación de los progenitores tempranos y maduros.

Papel del estroma medular en la hematopoyesis

La interacción entre los progenitores hematopoyéticos y el estroma medular es un proceso muy complejo. Estas interacciones, junto con la acción de las citocinas presentes en el microambiente medular, promoviendo o inhibiendo el crecimiento de los elementos celulares, inducen la quiescencia o la proliferación y diferenciación de los progenitores hematopoyéticos primitivos, promoviendo la progresión ordenada del sistema hematopoyético. Las células hematopoyéticas más primitivas, que no responden a la acción estimuladora de FCHs supuestamente activos sobre los compartimentos celulares inmaduros (SCF, IL-3), son capaces de entrar en fase activa del ciclo celular únicamente si se ponen en contacto con estroma medular. El desarrollo de los cultivos de MO ha permitido estudiar todos estos procesos. Los progenitores hematopoyéticos más primitivos se encuentran adheridos a la capa de estroma, de forma que un alto porcentaje de estas células se halla en estado quiescente (fase G_0 del ciclo celular). Las células son reclutadas reversiblemente de este estado, gracias a estímulos que incrementan la producción de citocinas estimuladoras, descompensando el balance entre factores positivos y negativos en favor de los primeros, lo que resulta en la proliferación de los progenitores. En el sobrenadante predominan células en estado activo del ciclo celular. Cultivos de MO "sin contacto con el estroma" han permitido desvelar que no es necesario el contacto directo entre los progenitores primitivos y el estroma para inducir su proliferación y diferenciación, pero es importante para facilitar la regulación negativa de la hematopoyesis, en donde se implica la interacción vía dominio de unión a heparina de la fibronectina. En ausencia de fibronectina, la producción de CFU-Mix, CFU-GM y BFU-E en cultivo disminuye, mientras que la adición de fibronectina a estos cultivos incrementa la producción de los progenitores.

HEMATOPOYESIS EMBRIONARIA Y FETAL

Durante las etapas de embrión y feto, el sistema hematopoyético se desarrolla en diferentes localizaciones anatómicas. Comienza siendo un fenómeno extraembrionario (saco vitelino) para terminar asentándose dentro del embrión, primero en la región AGM, hígado y bazo y, definitivamente, en MO (Figs. 18.1.3 y 18.1.4). No está claro si las células pluripotenciales embrionarias son el origen de la hematopoyesis definitiva, o si ambas derivan de un ancestro común. Una posibilidad sería que un pequeño número de células iniciara la hematopoyesis, y que se produjera una migración de células pluripotenciales de unos tejidos a otros, con mayor o menor potencial de diferenciación de acuerdo al microambiente. Pero también podría suceder que la hematopoyesis surgiera en diferentes puntos con precursores comprometidos hacia el linaje hematopoyético, pero con diferente potencial y surgiendo de forma independiente en diferentes áreas del embrión.

CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Los elementos de sangre periférica (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) provienen de la expansión y diferenciación de las células pluripotenciales y progenitoras de MO: las células madre hematopoyéticas (CMHs). Mientras que las células finales de este sistema tienen una vida media limitada y carecen de la capacidad de autorrenovación, las CMHs probablemente posean una capacidad de autorrenovación ilimitada o, al menos, muy elevada. La existencia de tales células se conoce gracias a los trasplantes de MO a partir de un donante alogénico, y a la demostración inequívoca de que la hematopoyesis del donante origina todas las líneas hematopoyéticas en el receptor. Sin embargo, hasta la fecha no se han podido purificar dichas poblaciones celulares. Por ello, no se conoce todo el proceso de diferenciación desde que una CMH comienza a dividirse hasta que su progenie se puede identificar morfológicamente. Así, muchas de las hipótesis que se manejan a este respecto provienen de estudios en animales, pues no existe ningún ensayo *in vitro* para identificar a las auténticas CMHs.

Las CMHs pluripotenciales son capaces de autorrenovarse y dar lugar a todas las líneas celulares sanguíneas. Son las responsables de la restauración completa y duradera de la hematopoyesis tras la realización de un trasplante. El primer marcador descubierto es CD34, que contiene CMHs primitivas y células progenitoras (CPs). Más recientemente se han conocido otros marcadores que subdividen al grupo de células $CD34^+$ en subpoblaciones diferentes. Cabe destacar el mecanismo de cómo se produce la autorrenovación y la diferenciación de las CMHs hacia uno u otro linaje. Hace más de 30 años que se propuso el llamado *modelo estocástico* para explicar esta cuestión: la decisión de una CMH para autorrenovarse o diferenciarse se produce al azar. El modelo del microambiente como inductor de la hematopoyesis propone la existencia de nichos ana-

tómicos que determinan el proceso de diferenciación. El modelo de competencia entre CMHs es similar: son las citocinas las que determinan que una CMH se dirija hacia una estirpe u otra. En el modelo estocástico se proponen dos mecanismos diferentes para explicar el proceso de compromiso de las CMHs *in vitro*. En primer lugar, la diferenciación consistiría en una pérdida progresiva de la "multicapacidad" por parte de las células inmaduras, admitiendo la existencia de progenitores oligopotenciales. El segundo mecanismo supone una "decisión" inicial hacia alguno de los linajes sanguíneos por parte de las CMHs.

Las características de las CMHs en diferentes estadios del desarrollo ontogénico es objeto de atención, entre otras razones por las observaciones que muestran un *mayor potencial de proliferación de estas células en etapas embrionaria/fetal y en sangre de cordón umbilical* (SCU), respecto a sus equivalentes en MO adulta. El potencial de la SCU para realizar trasplantes en humanos se conoce desde hace años y, progresivamente, aumenta su utilización (véase cap. 27.11). Las CMHs se pueden obtener, no sólo en MO, sino también en SP, donde su número aumenta tras el uso de G-CSF o quimioterapia previa. En los últimos años se está investigando la capacidad multipotencial de células madre de origen mesodérmico encontradas en tejidos adultos, además de las células madre hematopoyéticas. Finalmente, bajo ciertas condiciones, las células de MO pueden diferenciarse en células nerviosas, células de músculo esquelético liso o hepatocitos, es decir, a células de estirpes no hemopoyéticas y no mesodérmicas. A su vez, se ha descrito la formación de células sanguíneas a partir de células neuronales. Esta capacidad de algunas células madre del adulto de diferenciarse a tejidos distintos de los que provienen se denomina "plasticidad". Se han descrito células madre adultas en cerebro, vasos sanguíneos, músculo esquelético, pulpa dentaria, piel, hígado y páncreas, es decir, células procedentes de las tres capas embrionarias. El fenómeno de plasticidad de una célula madre adulta es nuevo y controvertido. Se están realizando estudios para profundizar en la importancia de que un microambiente determinado produzca una posible reprogramación de algunas células madre adultas.

ERITROPOYESIS

En el proceso de formación de los *eritrocitos* hay una condensación del núcleo celular de las células eritroides inmaduras, seguido de su posterior expulsión y, al mismo tiempo, acumulación de hemoglobina dentro de la célula. El progenitor de la línea eritroide más inmaduro que se reconoce en cultivo en un medio semisólido es la BFU-E. Este progenitor da origen a otra población de células que también forman colonias eritroides más maduras, las CFU-E. Cada una de estas CFU-E origina pequeñas colonias de células eritroides más maduras formadas por *proeritroblastos*, que ya son reconocibles por estudio microscópico. El siguiente eslabón lo constituyen los *eritroblastos*, que maduran hacia *reticulocitos* a través de varios estadios que pueden ser caracterizados, mediante citología, como *pronormoblastos*, *normoblastos basófilos*, *normoblastos policromatófilos* y *normoblastos ortocromáticos*. En condiciones normales, este proceso dura unas dos semanas. Está regulado por los niveles de oxihemoglobina y por el ritmo de intercambio de oxígeno en los tejidos. La regulación se lleva a cabo por medio de la Epo, la cual actúa con los receptores que se encuentran en la membrana de los progenitores. Ni *Epo* ni su receptor son necesarios para el compromiso de la CMH hacia la estirpe eritroide, ni para la evolución de BFU-E a CFU-E, pero son indispensables para la diferenciación y maduración de los progenitores.

MIELOPOYESIS

El desarrollo de la estirpe gránulo-macrofágica supone la sucesión de diversos estadios madurativos y de diferenciación, con potencial de proliferación cada vez más restringido. Existe un *progenitor pluripotencial*, CFU-Mix, que origina granulocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos. Más maduras son las CFU-GM, que diferencian hacia granulocitos y macrófagos (CFU-GM), de donde derivan células que, a su vez, forman colonias con potencial de diferenciación restringido bien hacia *granulocitos* (CFU-G), o bien hacia macrófagos (CFU-M). Las CFU-M dan lugar a los *monocitos*, los cuales se diferencian en *macrófagos* en los tejidos a donde migran: macrófagos alveolares en el pulmón, células de Kupffer en el hígado, células de Langerhans en la dermis, osteoclastos en el hueso, células de la microglia en el cerebro y macrófagos en las serosas pleural y peritoneal.

Los FCHs implicados en la mielopoyesis, denominados genéricamente *factores estimuladores de colonias* (CSF), en principio se creía que cada CSF actuaba sobre una CFU determinada, pero su espectro de acción es muy amplio en determinados casos (véase Factores de crecimiento hematopoyéticos): tanto IL-3 como GM-CSF estimulan a progenitores CFU-Mix, CFU-GM, CFU-G, CFU-M, CFU-E y CFU-Meg. Estos FCHs ejercen también funciones no relacionadas con la proliferación celular en células maduras. Así, por ejemplo, GM-CSF inhibe la migración de los polimorfonucleares neutrófilos *in vitro*, aumenta su actividad fagocítica e induce fenómenos de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (CDA). G-CSF estimula la producción de residuos peróxido en los neutrófilos, la actividad fagocítica y de CDA. M-CSF aumenta la actividad citotóxica de los macrófagos.

MEGACARIOCITOPOYESIS

El proceso de formación de plaquetas pasa progresivamente a través de progenitores de la línea megacariocítica de *diferentes estadios de maduración*: unidades formadoras de colonias mixtas granulomonocíticas, eritrocíticas y megacariocíticas (CFU-Mix o CFU-GEMM), células formadoras de "explosiones" de megacariocitos (BFU-Meg), y unidades formadoras de colonias de megacariocitos (CFU-Meg). Los *megacariocitos inmaduros* se pueden reconocer como células pequeñas, redondeadas, con núcleo mellado, y marcadores específicos (actividad acetilcolinesterasa, glicoproteínas de membrana). Los *megacariocitos maduros* son células grandes, poliploides, con núcleo lobulado, gránulos citoplasmáticos y marcadores de superficie. No proliferan en número, sino que dividen su núcleo, y dan lugar a las *plaquetas*, que son elementos anucleados responsables de la hemostasia sanguínea.

Los primeros estudios sobre la función de Tpo han mostrado una acción muy potente como estimulante de CFU-Meg, así como sobre el número de megacariocitos derivados de estas colonias. Tpo actúa tanto en la proliferación como en la diferenciación de los progenitores megacariocíticos. Los megacariocitos también responden a IL-3, pero no pueden progresar en su maduración en ausencia de Tpo. Varias citocinas muestran un efecto sinérgico con la acción de Tpo.

LINFOPOYESIS

Los linfocitos provienen de la misma célula primitiva que origina el resto de las estirpes hematopoyéticas (véase cap. 4.1). Se desarrollan primeramente en los órganos linfoides primarios (MO y timo), para luego migrar a los órganos linfoides secundarios (bazo, ganglios linfáticos, amígdalas faríngeas, placas de Peyer intestinales), donde terminan su maduración. Las células linfoides maduras son los linfocitos B, linfocitos T y células NK.

Linfopoyesis en la médula ósea

Linfocitos B. El desarrollo de los linfocitos B en MO es independiente de antígenos. A nivel molecular se produce un proceso de reordenamiento génico cuyo último fin consiste en la formación de una molécula de inmunoglobulina. En el gen de la cadena pesada se produce la posición de un segmento de "diversidad" (D) junto a un segmento de "unión" (J) y, posteriormente, se une a un segmento de "variabilidad" (V). El gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina se completa con la unión del segmento de la región "constante" (C). En los estadios finales se genera un gen para la cadena ligera (kappa o lambda) por el reordenamiento de segmentos V y J de dicho gen. El siguiente paso es la expresión de los genes, con la aparición final de una molécula de inmunoglobulina en la membrana celular. Este proceso descrito ha permitido dividir el desarrollo de los linfocitos B en una serie de fases: *pro-B* cuando

Cuadro 18.1.1. Estadios madurativos de los linfocitos B (véase Fig. 18.1.1)

	Pro-B	*Pre-pre-B*	*Pre-B*	*B-inmaduro*	*B-maduro*
Tdt	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa	Negativa
Genes de cadena pesada	Línea germinal	Reordenados	Reordenados	Reordenados	Reordenados
Genes de cadena ligera	Línea germinal	Línea germinal	Reordenados	Reordenados	Reordenados
Inmunoglobulina	Negativa	Negativa	Citoplasma (IgM)	Membrana (IgM)	Membrana (IgM/IgD)
Antígenos de membrana	HLA-DR CD19+/- CD24+/-	HLA-DR CD19 CD24	HLA-DR CD19 CD24 CD10+/- CD20+/-	HLA-DR CD19 CD24 CD10 CD20	HLA-DR CD19 CD24 CD20

los genes no están reordenados (en línea germinal); *pre-pre-B* cuando ya lo están, pero todavía no se expresan; *pre-B* cuando se detectan moléculas de la cadena pesada de inmunoglobulina (la primera es IgM, cadena μ) en el citoplasma; *B-inmaduros* cuando se detectan moléculas de IgM en la superficie celular, y *B-maduros* si también aparecen en la superficie moléculas de IgD. En la membrana plasmática, durante todo este proceso se produce la aparición/desaparición de determinados antígenos de superficie (Cuadro 18.1.1). Dichos antígenos son reconocidos por anticuerpos monoclonales específicos y reciben una denominación propia. Se conocen varios FCHs que actúan en estas fases de la linfopoyesis B. El receptor para IL-7 se detecta en los estadios pro-B y pre-pre-B, donde el FCH tiene un claro efecto estimulador. También IL-3 induce la proliferación de linfocitos pre-B de forma dosis-dependiente.

Células NK. Estos linfocitos son los primeros en aparecer tras la realización de un trasplante de MO. Existen evidencias experimentales que apuntan a la existencia de un progenitor común para linfocitos T y células NK. Los antígenos detectados en la membrana plasmática de los linfocitos NK se encuentran tanto en linfocitos T como en células mieloides. Derivan de los precursores de MO, pero no se conoce si el proceso de diferenciación es totalmente medular o no. Existen resultados que apoyan la existencia de una *etapa de desarrollo en el timo* para adquirir funcionalidad. Las células NK abandonan MO y se dirigen al bazo vía sanguínea. Pocas de estas células se detectan en los ganglios linfáticos. Su vida media en SP no está determinada.

Linfopoyesis en el timo

De manera comparable a la linfopoyesis B en MO, los precursores de los linfocitos T en el timo maduran siguiendo unos procesos que consisten en el reordenamiento de genes que codifican el receptor de las células T (TCR). Una vez reordenados y expresadas las proteínas en la superficie de los linfocitos T, se produce un proceso de selección celular por el que se destruyen los linfocitos reactivos frente a los antígenos de HLA propios del organismo (selección negativa) y se conservan aquellos que reaccionan frente a antígenos extraños en presencia de antígenos de HLA propios (selección positiva). Los linfocitos T maduros que han sobrevivido al proceso de selección se conocen como linfocitos T *helper* ($CD4^+CD8^-$) y como linfocitos T citotóxicos ($CD4^-CD8^+$).

En función del reordenamiento de los genes del TCR y de antígenos de la membrana pueden reconocerse una serie de *estadios madurativos* en la linfopoyesis T en cierto modo similares a los citados para los linfocitos B. Los progenitores más tempranos tienen los genes del TCR en línea germinal y son $CD45^+CD7^+CD34^+$. Se identifican en fase *pre-tímica en el embrión*. La expresión de un nuevo antígeno de superficie, cCD3δ, se cree que marca el momento de compromiso hacia la línea T, que ocurre en el timo. Durante el *período fetal*, los siguientes eventos son el reordenamiento de los genes del TCRδ, su posterior deleción y el reordenamiento subsiguiente del TCRβ, seguido del reordenamiento del TCRα. En este período TRCαβ se expresa en el 80% de las células T. Además de los antígenos anteriores, otros aparecen en la membrana: CD2, CD4 (en primer lugar, y después del reordenamiento del TCRβ), CD8 y CD1 (sólo en el 50% de los linfocitos T). Durante el *período postnatal* aumenta la expresión del TCRab hasta un 95%, al igual que la de CD1.

Linfopoyesis en órganos secundarios

El control de la migración de los linfocitos hacia los órganos linfoides secundarios se realiza mediante su interacción con las células endoteliales. Así, las moléculas que regulan estos procesos de adhesión también se encargan de dirigir los linfocitos a los focos tisulares de estimulación antigénica y de dirigir la reentrada a la circulación.

Linfocitos B. La maduración de los linfocitos B, una vez abandonada la MO, es dependiente de antígeno y se desarrolla en los ganglios linfáticos. Durante el período fetal, los folículos primarios son acúmulos de linfocitos B y células dendríticas. Tras el nacimiento se desarrollan los folículos secundarios, donde los linfocitos B ya han contactado con antígenos extraños, en presencia de linfocitos T cooperadores o *helper*, y de células dendríticas. La iniciación de la respuesta inmune por las células B se acompaña de la expresión en la superficie de estas células de receptores de IL-1, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-6 y dan origen a varios tipos de células: plasmáticas, productoras de inmunoglobulina o linfocitos B de memoria. Los centroblastos se localizan en zonas internas del ganglio (zona oscura), donde proliferan extensamente. Originan centrocitos no proliferantes en la periferia del ganglio (zona clara). Las células plasmáticas pierden la expresión de antígenos de superficie como CD19, CD20, CD21 o CD22, y siguen produciendo IgM hasta cuatro semanas. Los linfocitos B de memoria vuelven a entrar en la circulación y actúan frente a los antígenos.

Linfocitos T. Tras el contacto con el antígeno, los linfocitos T expresan moléculas de adhesión en superficie y secretan una variedad de citocinas que activan otras células T. Estas células se clasifican como linfocitos T central de memoria, y son $CD45RA^-CCR7^+$, las cuales, a su salida de los órganos linfoides secundarios, vuelven a la circulación y mantienen los receptores para los ganglios linfáticos; y como efectoras de memoria que son $CD45RA^-CCR7^-$, y tienen receptores para la migración a tejidos inflamados, siendo capaces de una acción inmediata y de segregar citocinas. En el proceso de diferenciación linfoide se presupone la existencia de un progenitor derivado de las CMH, con capacidad para originar todos los tipos de linfocitos. La inactivación del gen *Ikaros* ocasiona una desaparición del desarrollo T y B con mantenimiento de las otras líneas hematopoyéticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baptista González HA, Ramírez Maya A, Rosenfeld Mann F et al. Variaciones en la ferritina sérica e índices eritrocitarios en las primeras ocho semanas de vida. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 433-40.
- Calhoun DA, Christensen RD. Human developmental biology of granulocyte colony stimulating factor. *Clin Perinatol* 2000; 27: 559.
- Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S et al. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first trimester fetal blood, liver and bone marrow. *Blood* 2001; 98: 2396-402.
- Christensen RD. Hematologic problems of the neonate. Filadelfia: Saunders, 2000.
- Dame C, Juul S. The switch from fetal to adult erythropoiesis. *Clin Perinatol* 2000; 27: 507.
- Dzierzak E. Hematopoietic stem cells and their precursors: developmental diversity and lineage relationships. *Immunol Rev* 2002; 187: 126-38.

- Graber H, Malik A, Solar G et al. VEGF regulates hematopietic stem cell survival by an internal autocrine/paracrine loop mechanism. *Nature* 2002; 417: 954-8.
- Juárez J, Bendall L. SDF-1 and CXCR4 in normal and malignant hematopoiesis. *Histol Histopatol* 2004; 19: 299-309.
- Lamana ML, Ramírez M, Bueren J. Fisiología de la hematopoyesis. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 1-18.
- Majka M, Janowska WA, Ratajcat J et al. Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34+ cells, myeloblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in autocrine/paracrine manner. *Blood* 2001; 97: 3075-85.
- Marti-Rendon E, Watt S. Stem cells plasticity. *Br J Hematol* 2003; 122: 877-91.
- Parsons SK. Oncology practice patterns in the use of the hematopoietic growth factors. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 10-7.
- Ramírez Orellana M. Fisiología de la hematopoyesis. *Pediatr Integral* 2004; VIII (5): 377-82.
- Vela E. Desarrollo anatomo-funcional del sistema hematopoyético. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1397 (autor en 8ª ed. con citas bibliográficas de años anteriores).
- Weissman I. The road ended up at stem cells. *Immunol Rev* 2002; 185: 159-74.

18.2 Anemias nutricionales

M. Cruz-Hernández

La afectación hematológica más frecuente en la edad pediátrica es la anemia, trastorno definido por una disminución del número de hematíes y de la cifra absoluta de hemoglobina, si bien hay algunos tipos, en especial de anemia hipocrómica, que pueden cursar con una cifra de hematíes sensiblemente normal. Una serie de factores favorecen la aparición de anemia en el niño, por lo que tiene en él una mayor incidencia (crecimiento, infecciones, errores dietéticos, escasez y labilidad de los depósitos pre y postnatales, manifestación de factores etiológicos congénitos), lo que se valorará teniendo en cuenta el concepto de anemia fisiológica del lactante (véase cap. 2.22), la llamada pseudoanemia y las diferencias hematológicas en cada edad.

CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA GENERAL DE LA ANEMIA

La anemia puede ser debida a numerosos *mecanismos*: a) aumento de las pérdidas (hemorragias); b) destrucción incrementada de hematíes (hemólisis de origen corpuscular o extracorpuscular); c) déficit de producción (anemias aplásicas e hipoplásicas, anemias nutricionales).

El cuadro clínico tiene numerosos síntomas comunes que se engloban como *síndrome anémico de la infancia*, en el que destacan: a) *palidez,* dato que nunca falta, dependiendo de la disminución de la oxihemoglobina; afecta a piel y mucosas; es importante comprobarla en ambos sitios, para descartar la frecuente pseudoanemia (palidez y pigmentación anormal de la piel de otras causas). En la anemia verdadera existirá en toda la extensión de los tegumentos y no sólo a nivel de la cara. Excepto en el lactante, no es correcto basar el diagnóstico de anemia en la simple inspección de la cara o de los pabellones auriculares, sino que es precisa la observación del resto del cuerpo especialmente de aquellas zonas, como la palma de la mano y el lecho ungueal, cuyo color depende casi exclusivamente de la riqueza en oxihemoglobina de la sangre. La palidez de las mucosas es patognomónica de la existencia de anemia y, por ello, hay que inspeccionar bien los labios, la lengua, el paladar y las conjuntivas palpebrales, evitando la congestión por el llanto); b) *síntomas funcionales:* producidos ante todo por la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno, serán más manifiestos cuanto mayor sea la intensidad de la anemia y la rapidez de su instauración; son siempre muy importantes en las crisis hemolíticas y en las anemias hemorrágicas, mientras que en algunas anemias aplásicas o nutricionales, la evolución crónica permite una mejor adaptación. Cuanto menor sea la edad del niño serán menos patentes; por eso, en el lactante, pocas veces es llamativo este grupo de signos. Entre ellos destacan los que son expresión de los mecanismos de adaptación cardiorrespiratoria: taquicardia, cardiomegalia, palpitaciones, soplos sistólicos funcionales, taquipnea y disnea de esfuerzo. En los casos más graves el estado circulatorio hipercinético conduce a insuficiencia cardíaca con volumen minuto alto. Por otra parte, aparecen síntomas generales que expresan la hipoxia tisular: cefaleas, irritabilidad, mal humor, cambios de conducta, astenia y anorexia; c) *síntomas acompañantes:* dependen de la causa, del mecanismo patogénico y de las consecuencias fisiopatológicas. En las anemias carenciales pueden ser trastornos tróficos de uñas y pelo, glositis o disfagia, por carencia de Fe, vitamina B_{12} y ácido fólico. En las anemias hemolíticas destacan los síntomas debidos a la destrucción aumentada de hematíes: ictericia, coluria, dolor abdominal, litiasis biliar y alteraciones óseas debidas al aumento de la actividad eritropoyética, si la alteración es de curso prolongado y no recibe el debido tratamiento. En las anemias aplásicas se suman los signos dependientes de trombocitopenia (hemorragias) o neutropenia (infecciones).

DIAGNÓSTICO GENERAL DE LAS ANEMIAS

Requerirá una valoración cuidadosa de la historia familiar y personal del niño afecto (anemias hereditarias y congénitas), así como de sus antecedentes patológicos (formas secundarias), hábitos alimentarios (anemias carenciales) y posibles pérdidas hemáticas (anemias hemorrágicas). Estos datos orientarán las exploraciones complementarias, que deben ser inicialmente las básicas, recordando que, en los neonatos y lactantes, el volumen hemático a obtener para las muestras analíticas es, forzosamente, limitado.

Pruebas complementarias. Ante un niño afecto de un síndrome anémico se pueden solicitar las siguientes: 1) *exámenes básicos:* hemograma completo, cifra de reticulocitos y plaquetas, examen bioquímico básico, análisis de orina, detección de sangre en heces; 2) *exploraciones radiológicas o ecográficas* (repercusión en el esqueleto y corazón, por ejemplo); 3) *técnicas especiales* según orientación diagnóstica: a) *anemias de origen hemorrágico:* pruebas de funcionalismo plaquetario, de coagulación, secuestro hemático de la sangre en otros órganos con isótopos (bazo, pulmón, hígado, médula ósea), prueba de Kleihauer (hemorragia feto-materna), ecografía abdominal, gammagrafía con tecnecio; b) *anemias hemolíticas:* morfología eritrocitaria, estudio enzimático eritrocitario; hemoglobinas (electroforesis, valoración cuantitativa de la Hb fetal, A_2 y otras posibles variantes, hemoglobinas inestables); anticuerpos (prueba de Coombs y otras pruebas inmunológicas); prueba de Ham; resistencia osmótica eritrocitaria, reología y viscosidad sanguínea; microscopía electrónica; estudio de la vida media y captación esplénica y otras más especializadas (espectrina, ankirina, etc.); c) *anemias carenciales:* transferrina, índice de saturación del hierro, protoporfirina eritrocitaria, ferritina, receptor de la transferrina; valoración de sideroblastos en médula ósea; ferroquinética con Fe^{59}; ácido fólico sérico y eritrocitario; nivel de vitamina B_{12} en suero; excreción urinaria de B_{12} con Co^{57}, prueba de Schilling, cupremia; d) *anemias aplásicas y de diagnóstico incierto:* punción de médula ósea. Los valores normales se pueden consultar en el *capítulo 27.13 de valores de referencia.*

ANEMIAS NUTRICIONALES

ANEMIA FERROPÉNICA

Se produce un fracaso de la función hemopoyética medular al no disponer de la cantidad necesaria de hierro para la normal hemoglobino-

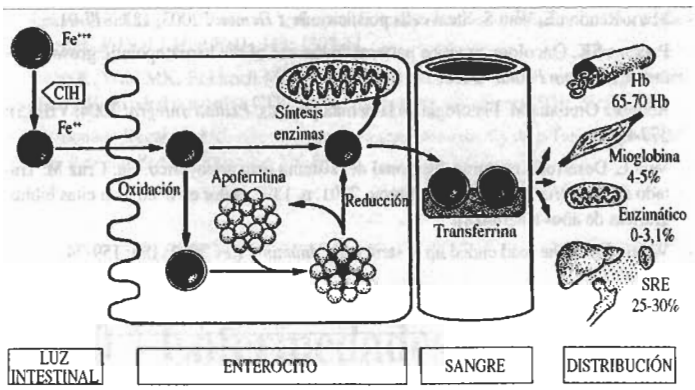


Figura 18.2.1. Absorción del hierro. En la distribución no está representado el Fe sérico (0,15-0,20%).

síntesis. Hematológicamente es una anemia hipocroma y microcítica. Es la anemia más frecuente en la edad pediátrica. El hierro, aparte de sus acciones hematológicas, incluida la trombopoyesis, tiene otras de tipo metabólico general, que aumentan la importancia sanitaria de su deficiencia.

Metabolismo del hierro. Ciclo exógeno

Ingreso. Los alimentos de origen animal son más ricos que los vegetales en hierro y, además, su absorción es mayor. La leche de vaca y la de mujer son relativamente pobres (de 0,5 a 1,0 mg/L). El contenido de hierro de una dieta en un país desarrollado es de unos 6 mg/1.000 calorías, cantidad suficiente para las necesidades. El hierro contenido en la leche de mujer se absorbe en mayor cuantía que el de la leche de vaca (50 y 10% respectivamente). El lactante que sólo toma leche de vaca y harinas ingresa una cantidad insuficiente y acaba desarrollando una anemia ferropénica. Las leches adaptadas están enriquecidas y llevan de 9 a 10 mg/L. De los alimentos no lácteos, la mayor absorción de hierro ocurre en el caso de la carne bovina (25%), seguida del hígado (15%) y del pescado (10%).

Absorción. Se encuentra el hierro en los alimentos principalmente en forma de complejos férricos y, en pequeña cantidad, formando parte del grupo "hem" (hemoglobina y mioglobina), absorbiéndose el 5-10% del ingerido. En el estómago y, gracias al ClH, el hierro se reduce de la forma férrica a la ferrosa ($Fe^{+++} \rightarrow Fe^{++}$). La absorción se realiza fundamentalmente en el duodeno, gracias a diversas proteínas para formar ferritina, donde el hierro se encuentra en forma oxidada (Fe^{+++}). En una segunda fase la ferritina, tras una reducción enzimática, se desdobla en apoferritina y Fe^{++}, el cual pasa a la sangre a través del polo vascular del enterocito (Fig. 18.2.1). La apoferritina queda libre y vuelve al polo luminal para ligar un nuevo átomo de hierro.

Aumentan la absorción: 1) ingreso elevado de Fe; 2) hierro en forma reducida, Fe^{++}; 3) presencia en la dieta de sustancias reductoras, como ácido ascórbico, que reduce el hierro contenido en los alimentos a la forma ferrosa, o de mucopolisacáridos y de aminoácidos (lisina, histidina), que ligan el hierro; 4) todas las situaciones en que la actividad eritropoyética está aumentada (anemia hemolítica, hemorragias, altura) y 5) la reducción de las reservas de hierro (estados ferropénicos). Ni la sideremia, ni el nivel de transferrina, ni el índice de saturación de la misma, influyen en la absorción de modo que, en circunstancias en que estos parámetros están aumentados, como ocurre en las anemias hemolíticas o en las anemias aplásicas, se sigue absorbiendo Fe. *Reducen la absorción:* la presencia en la dieta de sustancias que forman sales insolubles con el Fe (ácidos biliares, fosfatos, oxalatos, carbonatos, fitatos y la geofagia), de sustancias que comparten su mecanismo de absorción intestinal (diversos metales, cadmio, cinc, cobre) y la administración de agentes quelantes.

Transporte plasmático. La mayor parte del Fe plasmático se encuentra unido a una beta-globulina, la *transferrina*. La concentración normal de Fe plasmático (sideremia) es de 40-120 mg/dL (7-21 mol/L), variando con la edad y diversas circunstancias. A la concentración de Fe necesaria para saturar totalmente la capacidad transportadora de ferritina se

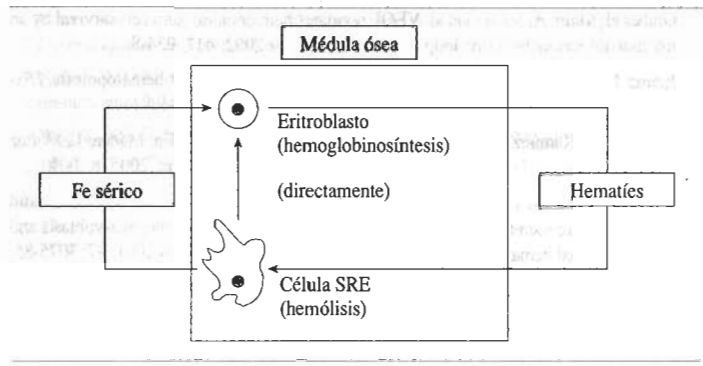


Figura 18.2.2. Esquema del ciclo endógeno del hierro.

llama "capacidad total de saturación de la transferrina" (CTST) y es, normalmente, de 250-400 mg/100 mL. La relación sideremia/CTST indica el coeficiente de saturación de transferrina (CST) que, en el niño normal, es de un 30% aproximadamente. Una pequeña parte del Fe plasmático está unido a una apoferritina, constituyendo la *ferritina plasmática*, cuya concentración es normalmente de 12-25 ng/mL. El nivel de ferritina plasmática es un fiel reflejo del estado de reservas tisulares de Fe.

Distribución. El Fe se encuentra en diversos compartimentos señalados en la Figura 18.2.1. *Plasma:* es el Fe sérico, que significa un 0,15-0,20% del total. Se encuentra en un equilibrio dinámico; las entradas (hemólisis, depósitos, tejidos y alimentación) son iguales a las salidas (incorporación a los eritroblastos, paso a los depósitos y tejidos). Cuantitativamente, el movimiento más importante es el realizado entre la serie roja (hemoglobinosíntesis y hemoglobinólisis) y el plasma a través, parcialmente, de las células del SRE (SRH o SMF). *Hematíes y eritroblastos maduros:* es el Fe hemoglobínico que constituye el 65-70% del total. El Fe está unido al grupo prostético hem de la hemoglobina. Un gramo de Hb contiene 3,5 mg de Fe. *Músculos:* el Fe mioglobínico representa un 4-5% del Fe total (unido al grupo prostético hem de la mioglobina). *Células:* el Fe enzimático es sólo el 0,3-1,0% del total. En todas las células, forma parte de sistemas enzimáticos respiratorios (citocromos de la cadena respiratoria mitocondrial, sistemas redox extramitocondriales del retículo endoplasmático). *Depósitos:* constituye un 25-30% del total. En las células del SRE (médula ósea, hígado, bazo) y en los precursores de la serie roja de la médula, se encuentra en forma de ferritina y de hemosiderina. Cuando las necesidades están aumentadas y no pueden ser cubiertas por la alimentación, las células del SRE liberan Fe al plasma, manteniendo constante la sideremia. Por consiguiente, la primera consecuencia del déficit es una reducción de estos depósitos. La tinción medular con ferrocianuro potásico permite apreciar la cantidad de hierro en las células del SRE y en el citoplasma de los eritroblastos (sideroblastos). Normalmente los sideroblastos constituyen el 30-60% del total de eritroblastos.

Pérdidas. Se realizan por heces, orina y piel. En los niños se estiman en 0,3-0,5 mg/día.

Ciclo endógeno. Al cabo de unos 120 días de vida, los hematíes caducos son eliminados de la circulación por las células del SRE, situadas especialmente en médula ósea, hígado y bazo. En ellas se realiza el *catabolismo de la hemoglobina:* el anillo porfirínico da lugar a la bilirrubina, y el sistema redox libera Fe^{++}, el cual en parte es acumulado en el citoplasma de la propia célula en forma de ferritina (hierro de reserva) y en parte es eliminado al plasma unido a la transferrina. Los eritroblastos lo captan, bien del plasma, bien directamente de algunas células del SRE. La primera vía es cuantitativamente la más importante: el complejo Fe-transferrina es captado y fijado específicamente por la membrana de los eritroblastos. En la segunda vía los elementos del SRE actúan de "células nodriza": varios eritroblastos se disponen "en roseta" alrededor de ellas y reciben su hierro (Fig. 18.2.2).

Peculiaridades del metabolismo del hierro en el niño

El feto lo recibe de su madre a través de la placenta, en un transporte activo, comportándose como un auténtico parásito que "roba" Fe, incluso

Cuadro 18.2.1. Causas de ferropenia

Aumento de necesidades
- Infecciones
  - Derivación del Fe al sistema inmunitario
  - Alteraciones de la ingestión y absorción. Enfermedad crónica
- Crecimiento
  - Prematuros y RN de bajo peso. Hijos de madre con ferropenia. Lactantes
  - Obesidad

Carencia
- Exógena
  - Alimentación láctea exclusiva o con leche de vaca fresca
  - Síndromes carenciales (hipovitaminosis C y otros)
- Endógena
  - Véase Malabsorción

Pérdidas
- Digestivas
  - Lesiones anatómicas (varices, hernia de hiato, úlceras, divertículo de Meckel, tumores, pólipos, duplicación, telangiectasias, angiomas, hemorroides, colitis, ileítis, parásitos)
  - Gastritis (aspirina, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos)
  - Alergia a proteínas de la leche de vaca
  - Síndrome de Schönlein-Henoch
- Respiratorias
  - Epistaxis, hemoptisis, hemosiderosis pulmonar idiopática, síndrome de Goodpasture
- Urogenitales
  - Hematurias. Hemosiderinurias. Proteinurias con pérdida de transferrina. Metrorragias
- Perinatales
  - Transfusión fetomaterna y feto-fetal. Hemorragias placentarias y retroplacentarias. Ruptura de cordón, ligadura precoz, hemorragia umbilical, exanguino-transfusión

Malabsorción
- Trastornos de la digestión
  - Fibrosis quística, pancreopatías, hepatopatías
- Trastornos de la absorción
  - Celiaquía, alergia gastrointestinal, parásitos, interacción con otros metales, intolerancia hidratos de carbono, malrotación, síndrome de intestino corto, gastrectomía, trastornos circulatorios y endocrino-metabólicos. Enfermedad inflamatoria intestinal. Intoxicación por plomo (trastornos asociados, posiblemente la deficiencia de hierro favorece la absorción de plomo).
- Otros
  - Linfangiectasia intestinal, linfomas, adenitis

Transporte y metabolismo alterados
- Primario
  - Atransferrinemia congénita. Alteraciones en la síntesis del heme
- Secundario
  - Hipotransferrinemia en nefrosis, malnutrición o hepatopatías. Anticuerpos antirreceptor de transferrina

en situaciones de carencia parcial materna, pero los depósitos, al nacer, serán escasos si existe ferropenia materna grave (malnutrición, embarazos repetidos y próximos), en la prematuridad (volumen eritrocitario reducido) y cuando la ligadura del cordón es precoz. El RN tiene unos 160 mg por kg, es decir, un total de unos 500 mg (el adulto, 5 g). Tras la hemólisis inicial se deposita Fe en las células del SRE, de las que va pasando al plasma para subvenir a las necesidades del crecimiento. Este aporte cubre los requerimientos de los 4-5 primeros meses. Las necesidades para el crecimiento del lactante son de unos 0,6 mg/día lo que, unido a las pérdidas (0,5 mg/día), hace que las necesidades de ingreso sean aproximadamente de 0,8 a 1 mg/día y, como la absorción rara vez supera el 10%, la ingesta aconsejada es de unos 10 mg/día. A diferencia del adulto, el niño tiene un balance positivo de Fe y depende estrictamente del aporte exógeno. En el adulto el ingreso apenas debe compensar otra cosa que las pequeñas pérdidas fisiológicas, mientras que en el niño ha de cubrir, además, las necesidades derivadas del crecimiento y del ejercicio físico.

Etiología y patogenia de las ferropenias

En la aparición de ferropenia en el niño intervienen de forma importante los factores señalados en el Cuadro 18.2.1.

Infecciones. Hay un aumento de las necesidades por derivación del hierro hacia el sistema inmunitario. Al mismo tiempo se producen alteraciones de su ingestión y absorción por varios mecanismos. Hay datos a favor de la ferropenia como favorecedora de infección: las infecciones agudas, en general, tienen mayor incidencia en niños con anemia ferropénica y, cuando se tratan con hierro, evolucionan mejor. Hay, asimismo, disminución de algunas pruebas de inmunidad celular específica (transformación linfoblástica, hipersensibilidad cutánea) y de la fagocitosis (descenso de mieloperoxidasas en los leucocitos).

Parásitos intestinales. En nuestro medio no son causa importante, a no ser que se trate de niños inmigrantes recientes, procedentes de áreas geográficas en las que las parasitosis del tubo digestivo son de alta incidencia y causa destacada de ferropenia.

Crecimiento. Cada kg de ganancia de peso representa el aumento de 34-45 mg de hierro en el organismo. En el primer año de vida se necesitan unos 0,6 mg/día, como se indicó antes; entre los 2 años y la pubertad 0,3 mg/día; y, al llegar la adolescencia, los requerimientos de hierro vuelven a subir a 0,5 mg/día. La menstruación en las jóvenes supone un aumento adicional de las necesidades (unos 0,6 mg/día). Es evidente que, en los dos primeros años de la vida y en la pubertad, la aparición de ferropenia está facilitada.

Carencia nutritiva. Como la leche de mujer o de vaca tiene un contenido escaso (menos de 1,0 mg/L), los niños que reciben únicamente este alimento de forma prolongada acaban padeciendo anemia ferropénica. En la lactancia natural el Fe es absorbido mucho más eficazmente que en la artificial, por lo que en esta última la anemia ferropénica aparece antes. Cuando el niño recibe leche de vaca fresca, se suma con frecuencia la aparición de hemorragias digestivas ocultas producidas por la hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca. Este último factor no aparece o es más raro con las leches adaptadas, por lo que la dietética infantil aconseja que la leche líquida entera no sea introducida en la dieta del niño antes del año. Dado que la carencia de hierro produce atrofia de las vellosidades intestinales, en la ferropenia de origen nutricional se produce una malabsorción secundaria que agrava el proceso. El exceso de chocolate puede inhibir la absorción del hierro.

Pérdidas de hierro por hemorragias. Siempre se debe pensar en esta posibilidad. Unas veces son hemorragias perinatales y otras, postnatales. En unos casos se tratará de hemorragias masivas, en otros, de repetidas y mínimas hemorragias, que pueden pasar ocultas o desapercibidas, como en el caso de diverticulitis de Meckel, ulcus péptico, pólipos intestinales, enfermedad inflamatoria intestinal o angioma. Se deben considerar asimismo, las hemorragias en otros órganos, como en el caso de la hemosiderosis idiopática pulmonar.

Otros mecanismos. A veces interviene el excesivo ejercicio físico (más en las chicas que en los adolescentes varones), la malabsorción intestinal (enfermedad celíaca, enteritis crónica, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, otras diarreas prolongadas) y, más raramente, un transporte deficiente: atransferrinemia congénita, hipotransferrinemia secundaria a nefrosis, malnutrición o hepatopatías.

Clínica de la ferropenia

Deben distinguirse tres estadios sucesivos, de intensidad creciente, señalados en la Figura 18.2.3:

Ferropenia larvada o latente. Comienzan a vaciarse los depósitos de hierro del SRE, primero en hígado y bazo y, finalmente, en médula ósea, con descenso del porcentaje de sideroblastos y del nivel de ferritina sérica, el primer dato analítico de interés (cifras inferiores a 12 mg/mL). Dado que sus valores cambian con la edad, sexo y enfermedades concomitantes (procesos inflamatorios, hepatopatías, infecciones), se puede utilizar un nuevo parámetro: el receptor de la transferina sérica (STFR), que se eleva en la ferropenia. Son normales en este momento inicial la sideremia, la capacidad total de saturación de la transferrina (CTST) y el coeficiente de saturación de la transferrina (CST), así como todos los datos de la serie roja. No hay síntomas clínicos.

	FERROPENIA		
	Latente	Sin anemia	Anemia ferropénica
Síntomas	(–)	Funcionales	Si
Hemograma	(N)	(N)	anemia
Ferritina sérica	(↓)	(↓) (–12 ng)	↓↓
Sideroblastos medulares	(↓)	(↓) (–30% E)	↓↓
Sideremia	(N)	(↓) (–80% µg)	↓↓
CST	(N)	(↓) (–16%)	↓↓
CTS transferrina	(N)	(↑) (+40% µg)	↑↑
PEL	N	↑	↑

Figura 18.2.3. Estadios de la ferropenia. CST: coeficiente de saturación de la transferrina; CTS: transferrina: capacidad total de saturación de la transferrina; PEL: protoporfirina eritrocitaria libre.

Ferropenia sin anemia. A la mayor intensidad de las alteraciones del estadio anterior, se añade: reducción de la sideremia, aumento de CTST (CTST > 480 mdL) y disminución de la saturación de la transferrina (CST < 16%). Aparecen síntomas como anorexia, cansancio e irritabilidad, atribuibles al déficit de las enzimas tisulares que contienen hierro, pero son normales las cifras del hemograma en la serie roja.

Anemia ferropénica. Están aumentadas todas las anomalías de las fases previas, apareciendo la sintomatología clínica anémica evidente (palidez, alteraciones cutáneas, en uñas y cabellos; anorexia, astenia, taquicardia, soplo, infecciones) y las alteraciones hematológicas. Se eleva al doble la concentración de protoporfirina eritrocitaria libre (PEL normal < 40 mg/dL de eritrocitos). La protoporfirina es el penúltimo paso en la biosíntesis del "hem", inmediatamente antes de la incorporación del Fe; cuando existe ferropenia se acumula en los normoblastos y se liberan hematíes con niveles elevados de la misma. Es característica la presencia de una anemia microcítica e hipocrómica. El número de hematíes está moderadamente reducido; sólo en las anemias muy importantes el descenso es marcado y a veces es normal. Los hematíes son pequeños, el volumen corpuscular medio está disminuido (VCM < 80 fl) y el hematocrito es bajo, así como la (Hb < 11 g/dL). Está reducida, tanto la hemoglobina corpuscular media (HCM < 29 pg), como la concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM < 30%). Existen marcadas anisocitosis y poiquilocitosis, aparecen células alargadas, en cigarro puro o lápiz y en "diana" (Fig. 18.2.4). La resistencia osmótica está aumentada. La médula ósea muestra hiperplasia eritroide. Cuando la deficiencia de hierro es marcada el hemograma muestra *trombocitopenia*.

El Cuadro 18.2.2 muestra un resumen de los hallazgos de laboratorio en la ferropenia.

Diagnóstico

Además de los hallazgos de laboratorio antes enumerados, son datos básicos: comprobación de una causa demostrable de carencia de Fe (sin olvidar la posible asociación con obesidad), eritrocitos hipocromos y microcíticos, coeficiente de saturación de la transferrina inferior a 10 (de 6 meses a 4 años inferior a 12), sideremia y ferritina séricas descendidas (menor de 12), aumento del receptor de transferrina y de protoporfirina eritrocitaria libre (más de 100) y, en su caso, sideroblastos disminuidos en médula ósea. A todo ello puede agregarse la respuesta terapéutica al Fe medida por la reticulocitosis, reaparición de hematíes normocrómicos y corrección de la anemia a las 4 semanas. Leucocitos normales. A veces, trombocitosis. En principio, toda anemia hipocroma y microcítica debe considerarse ferropénica; sin embargo, las causas de *anemia hipocroma* son numerosas (Cuadro 18.2.3). Es importante la distinción de las talasemias, en las que sorprende inicialmente la presencia de anemia con un recuento eritrocitario poco modificado y las grandes variaciones en el tamaño y forma de los hematíes. El aumento de Hb fetal y de A2 puede ser bastante para hacer la distinción definitiva. En segundo lugar, se debe considerar la anemia propia de las infecciones o inflamaciones crónicas, que suele ser normocítica, con transferina disminuida y ferritina elevada o normal. El *receptor de la transferina sérica* está elevado en la ferropenia y es normal en la enfermedad crónica. La anemia que acompaña a la intoxicación por plomo tiene de común la elevación de la protoporfirina eritrocitaria libre, siendo típicas las granulaciones basófilas de los eritrocitos. Un grupo especial son las anemias sideroacrésticas: hipocromas y microcíticas, pero la sideremia y el CST están elevados, con presencia en médula ósea de sideroblastos en anillo, dado que los gránulos férricos forman un círculo o corona alrededor del núcleo. El *diagnóstico diferencial de las anemias hipocromas* se esquematiza en la Figura 18.2.5.

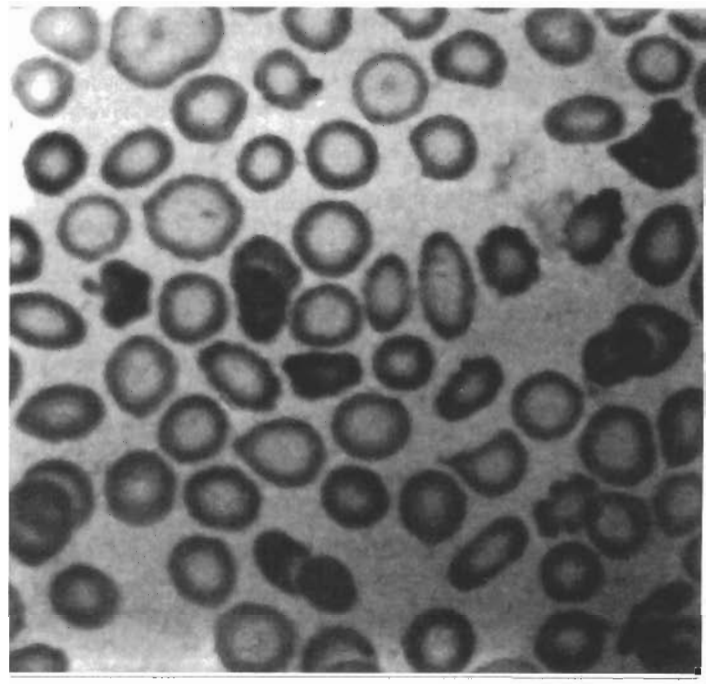


Figura 18.2.4. Microcitosis, hematíes en anillo, hematíes en "puro" (anemia ferropénica carencial).

Cuadro 18.2.2. **Diez hallazgos de laboratorio en la ferropenia, en un orden cronológico aproximado**

1. Descenso de la ferritina sérica
2. Disminución de la sideremia
3. Aumento de la transferrina sérica (capacidad de fijación y transporte del hierro) y de la saturación de transferrina
4. Acumulación de protoporfirinas eritrocitarias libres
5. Microcitosis: (disminución del tamaño de los hematíes)
6. Descenso de la concentración de Hb, menor Hb corpuscular media y volumen corpuscular medio
7. A la microcitosis se añaden poiquilocitosis e hipocromía
8. Disminución del recuento absoluto de reticulocitos. Posibles normoblastos (hematíes nucleados)
9. Trombocitosis ocasional con cifra normal de leucocitos. A veces trombocitopenia
10. Médula ósea hipercelular por hiperplasia eritroide, con normalidad de megacariocitos y serie blanca. Negatividad de la tinción férrica en las células reticulares de la médula

Pronóstico

Entre las consecuencias clínicas de la ferropenia se presta especial atención actual a la *repercusión sobre el SNC*. Es frecuente la irritabilidad, los espasmos del llanto, el déficit de atención, las dificultades para el aprendizaje escolar, el insomnio y el síndrome de piernas inquietas. Se ha comprobado que la memoria y el rendimiento escolar mejoran con una ferroterapia durante dos meses. No extrañan estos hechos si se recuerda el papel del hierro en diversas reacciones enzimáticas: catalasas, peroxidasas y, sobre todo, monoaminooxidasas. Se destaca la posible insuficiencia de los receptores de dopamina-2-hierro-dependiente. Parece demos-

Cuadro 18.2.3. Causas de anemia hipocroma (aparte del déficit de hierro)

Anemias sideroacrésticas
• Hereditarias
– Ligadas al sexo
– Autosómica recesiva
Adquiridas
• Idiopática
• Secundaria
• Tóxicos: *plomo*, pirazinamida, isoniazida
Otras afecciones
• Hipotiroidismo, leucemia mieloide, anemias hemolíticas, anemia perniciosa, porfirinas, artritis reumatoide, otras colagenosis, malnutrición
Hemoglobinopatías
• *Talasemias*
• Otras hemoglobinopatías (Hb Köln, Lepore, E)
Metabolopatías
• Aciduria orótica familiar
• Hipo o atransferrinemia (congénita o secundaria)
• Deficiencia de cobre
• Déficit congénito del transporte de Fe a los hematíes
• Alteración de la movilización del Fe asociado a deficiencia de IgA
Anemia de enfermedades crónicas*
• *Infecciones crónicas y otros estados inflamatorios*
• Tumores malignos. Leucemia
• LES. Artritis idiopática juvenil
• Nefropatías crónicas
• Enteropatía inflamatoria

*Junto a la insuficiente respuesta medular a la eritropoyetina intervienen la mala utilización del hierro y acortamiento extracorpuscular de la vida eritrocitaria. Cursivas, las más frecuentes, junto a la ferropenia.

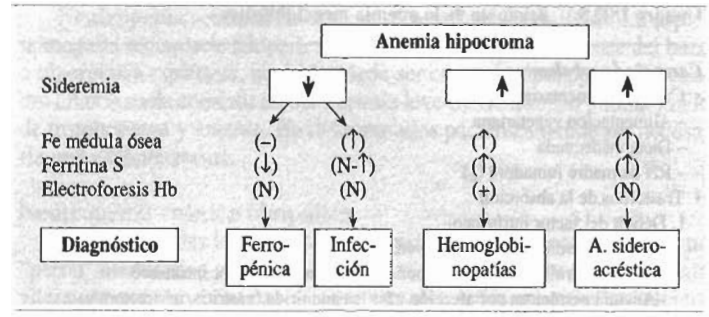


Figura 18.2.5. Esquema de diagnóstico diferencial en las principales anemias hipocromas.

Cuadro 18.2.4. Cronología de la respuesta a la terapéutica férrica en caso de anemia ferropénica

Primer día: mejoría del apetito y estado general, con disminución de la irritabilidad (empieza normalización de MAO y otras enzimas intracelulares)
Segundo día: se detecta la respuesta en la médula ósea sobre la hiperplasia eritroide
Tercer día: es posible observar el comienzo de la crisis reticulocitaria
Final 1ª semana: las cifras de reticulocitos en sangre periférica alcanzan el máximo nivel
Durante todo el primer mes: aumento progresivo de las cifras de Hb, comenzando al tercer día de tratamiento
Tres meses: normalización de los depósitos de hierro, cambio que ya puede comenzar a los 30 días de la ferroterapia

trado que la carencia de hierro dependiente de la intolerancia a la leche de vaca predispone al accidente vascular cerebral (*stroke*) en el niño. Si se produce trombocitopenia, es otro motivo de posible alteración del SNC.

Tratamiento de la anemia ferropénica

Etiológico. Se procurará eliminar el factor causal: alimentación inadecuada, deporte excesivo, malabsorción, infecciones, parasitosis, divertículo de Meckel sangrante.

Transfusión. La inyección de un concentrado de hematíes sólo puede ser necesaria en casos extremos o asociados a infecciones graves a dosis de 2-3 mL/kg (véase cap. 27.10).

Dietético. Son aconsejables los productos ricos en hierro, especialmente los alimentos proteicos de origen animal. En los casos de hipersensibilidad a la leche de vaca debe suprimirse o cambiar por una fórmula apropiada o lácteos no líquidos y nunca dar más de medio litro de leche al día. De esta manera se puede tomar más cantidad de otros alimentos ricos en Fe y se evita la malabsorción de Fe.

Farmacológico. Es la medida fundamental. La vía oral es la de elección, mientras que la vía parenteral EV queda reservada para raros casos específicos (intolerancia digestiva, enteropatía grave, necesidad de una acción rápida). El *hierro oral* se administra en forma de sulfato ferroso, gluconato ferroso o fumarato, aunque hay otras formas quizás mejor toleradas, pero menos activas. La excepción parece ser el complejo polisacárido de hierro, que tendría la misma eficacia del fármaco principal, el sulfato ferroso, sin afectar a los dientes ni el tubo digestivo y con la ventaja de ser suficiente una dosis diaria. La *dosis* (de hierro elemental) es de 4-6 mg/kg/día repartida en 3 tomas, de preferencia en las comidas. Son posibles algunos efectos secundarios: anorexia, náuseas, vómitos, gastralgias, estreñimiento o, por el contrario, heces más frecuentes y oscuras, pigmentación de encías o dientes. En general los efectos adversos son menos frecuentes en niños que en los adultos. El fracaso del tratamiento puede ser debido a: dosificación insuficiente, enfermedad sobreañadida (infección, pérdidas hemáticas) o diagnóstico erróneo.

Para la *vía parenteral* se utilizarán preparados de hierro-dextrano, diluido en suero salino fisiológico, que se infunde por vía EV en el espacio de unas dos horas, realizando una prueba previa para descartar una posible reacción alérgica.

Si el diagnóstico y el tratamiento son correctos, aparece pronto una mejoría medular, hematológica y clínica. En médula ósea, ya a las 24 horas se observan más normoblastos con citoplasma eosinófilo; en sangre periférica surge una crisis reticulocitaria, que es máxima hacia el séptimo día; también en la primera semana se comprueba una población dimórfica de hematíes, junto a eritrocitos microcíticos e hipocromos aparecen otros de características normales; la Hb sube a un ritmo de 0,25-0,4 g/100 mL/día, de modo que en un mes es normal. El tratamiento debe ser mantenido de 6 a 8 semanas después de normalizar la Hb, aunque a veces tardan 3 meses en normalizarse los depósitos (Cuadro 18.2.4). La administración de un agente reductor, como el ácido ascórbico, mejora los niveles de absorción del hierro. En algunos pacientes pueden ser aconsejables otros factores nutricionales, como vitamina B_{12}, ácido fólico y cobre. Una dieta correcta o con alimentos fortificados en Fe, como es frecuente, puede ayudar a la *prevención* de la ferropenia y sus consecuencias.

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

Caracterizadas por la presencia de megaloblastos en médula ósea y macrocitos en sangre periférica, son debidas principalmente (Cuadro 18.2.5) al déficit de cobalamina o de ácido fólico y, más excepcionalmente, a otras causas. El mecanismo patogénico es común: un bloqueo de la síntesis de ADN nuclear, que perturba la mitosis. El trastorno es evidente en los tejidos con actividad mitótica intensa (tejido hematopoyético, mucosas, piel), pero adquiere particular importancia en el tejido eritroide, donde la mitosis es muy rápida, apareciendo en médula elementos gigantes (megaloblastos), que difícilmente son lanzados a la periferia.

Síndrome anémico perniciosiforme

Médula ósea. Aparece hiperplasia eritroide, estando reducida la relación mieloide-eritroide. En la serie roja es característica la presencia de megaloblastos: núcleo grande, forma alargada y una especial estructura nuclear. El trastorno de la hemoglobinogénesis es menor, siendo uno de

Cuadro 18.2.5. Etiología de la anemia megaloblástica

Carencia de cobalamina
- Carencia alimentaria
  - Alimentación vegetariana
  - Dieta inadecuada
  - RN de madre fumadora (¿)
- Trastornos de la absorción
  1. Déficit del factor intrínseco
     - Anemia perniciosa genuina juvenil (Biermer-Addison)
     - Anemia perniciosa congénita por déficit aislado de factor intrínseco
     - Anemia perniciosa por afección gástrica adquirida (gastritis, gastrectomía)
  2. Alteración de la absorción intestinal
     - Síndrome de Imerslund-Gräsbeck. Ingestión de quelantes
     - Tuberculosis intestinal. Linfomas
     - Proliferación anormal de microorganismos en el intestino
     - Parasitosis intestinal (*Diphilobotrium latum*). Pancreopatías
     - Enfermedad inflamatoria intestinal
- Trastornos de transporte
  - Déficit de transcobalamina II
- Metabolopatías
  1. Congénitas
     - Acidemia metilmalónica (sensible y no sensible a vitamina B_{12})
     - Homocistinuria y acidemia metilmalónica
     - Déficit de la apoenzima de N-metiltetrahidrofólico-homocisteín-metiltransferasa
  2. Adquiridas
     - Hepatopatías. Malnutrición
     - Fármacos (metotrexato, colchicina, neomicina)

Déficit de ácido fólico
- Carencia en la alimentación
  - Lactancia con leche de cabra
  - Alimentación inadecuada. Alimentos muy cocidos
- Trastornos de la absorción
  - Celiaquía, enteritis crónica. Síndrome de «asa ciega»
  - Trastornos congénitos de la absorción
- Aumento de las necesidades
  - Crecimiento rápido (prematuridad, RN, primer año)
  - Aumento de la hematopoyesis (anemias hemolíticas)
  - Aumento del metabolismo (fiebre, afecciones malignas)
  - Excreción aumentada (diálisis, carencia de vitamina B_{12}, hepatopatías)
  - Antifólicos (pirimetamina, etc.). Anticonvulsivantes (primidona, dilantín)
  - Cicloserina
- Déficit enzimáticos
  - Dihidrofólico reductasa
  - Glutámico-formimino transferasa
  - N-metiltetrahidrofólico homocisteín-transferasa
  - Homocistinuria tratada con piridoxina

No carenciales
- Congénitas
  - Aciduria orótica familiar
  - Anemia megaloblástica sensible a la tiamina
  - Anemia megaloblástica congénita familiar sensible a dosis masivas de vitamina B_{12} y ácido fólico
  - Anemias diseritropoyéticas congénitas
  - Síndrome de Lesch-Nyhan
- Adquiridas
  - Hemopatías (anemias sideroacréstica y aplásica, hemocromatosis, leucemia)
  - Análogos de las purinas (6-mercaptopurina, AZT, tioguanina)
  - Análogos de las pirimidinas (5-fluoroulacilo, etc.)
  - Inhibidores de la nucleótido-reductasa (citosina arabinósido, hidroxiurea)

los fenómenos más llamativos la existencia de una disociación madurativa: el citoplasma es más maduro que el núcleo. En la serie mielocítica destaca la existencia de mieloblastos histiocitarios, mielocitos y metamielocitos gigantes, y polinucleares con núcleos hipersegmentados, lo que puede apreciarse a veces en sangre periférica. En la serie trombocítica los megacariocitos están disminuidos en número y su núcleo está más fragmentado de lo habitual.

Sangre periférica. Hay una disminución evidente del número de hematíes, anisocitosis, poiquilocitosis, células grandes (macrocitosis) y megalocitos, con una coloración más marcada en el centro que en la periferia, aunque también existen hematíes de tamaño normal. El volumen corpuscular medio está aumentado (VCM entre 96 y 146 fl). La hemoglobinización es normal, por lo que la CHCM también lo es. El número de leucocitos suele ser normal pero, en los casos graves, está disminuido, siendo característico el aumento de segmentación de los núcleos de los neutrófilos y eosinófilos. A veces se observan neutrófilos de gran tamaño con ocho o más lóbulos en el núcleo. El número de plaquetas está descendido. Si se suma a neutropenia, puede simular una anemia aplásica.

Ferrocinética. La sideremia está elevada, por anormal incorporación del hierro a los hematíes. Existe, pues, una eritropoyesis ineficaz. Una de sus manifestaciones es el aumento de LDH sérica.

Manifestaciones clínicas. Aparecen palidez intensa, anorexia, irritabilidad, cansancio, diarrea, fiebre frecuente, cardiomegalia, soplos anémicos, infecciones intercurrentes, sobre todo de vías respiratorias altas, hepatomegalia, más rara vez, esplenomegalia y, en los casos graves, alteraciones hemorrágicas diversas. La anemia y las alteraciones eritropoyéticas son relativamente tardías. El déficit de vitamina B_{12} o ácido fólico es también responsable de otras *manifestaciones clínicas extramedulares*, como malnutrición, alteraciones del metabolismo proteico, signos neurológicos (medulares y cerebrales). El niño puede presentar hipotonía muscular, convulsiones, retraso psicomotor o cambio de conducta. Si es mayor puede referir parestesias y alteraciones sensoriales. Los trastornos digestivos alcanzan a veces especial relieve, en forma de glositis atrófica, diarrea, vómitos y hepatopatía.

Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico

El interés por el ácido fólico ha quedado centrado en los últimos años por su papel preventivo de los defectos de cierre del tubo neural con evidente profilaxis de la espina bífida, incluso por su acción positiva en el desarrollo cognitivo, sin que falten algunas controversias en los dos campos. Por ejemplo, la sospecha de que la mujer que recibe ácido fólico pueda tener más propensión al frecuente cáncer de mama (Colman I, BMJ, 2004). No obstante, siguen siendo evidentes sus acciones en la hematopoyesis. De ahí que la dieta del niño y, en especial, la del lactante deba ser rica o enriquecida en esta vitamina. Son ricos en ácido fólico los alimentos de origen animal (hígado) y diversos vegetales (espinacas y legumbres en general). La leche de mujer y de vaca son relativamente pobres (35-50 mg/L) y la de cabra lo es aún mucho más (6 mg/L). El calor reduce el contenido de ácido fólico en los alimentos hasta en un 95%. Las bacterias intestinales sintetizan esta vitamina en una cuantía variable y no bien conocida. Para los lactantes los requerimientos se estiman en 25-35 µg/día. El ácido fólico se encuentra en la naturaleza en forma de poliglutamatos, los cuales son transformados en el tubo digestivo en monoglutamatos por la acción de una enzima (pteroilpoliglutamato hidrolasa), existente en el borde del cepillo de los enterocitos. La absorción tiene lugar principalmente en el duodeno. El principal depósito es el *hígado*. La forma activa es el tetrahidrofolato (tetrahidropteroilglutamato), que actúa como "donante de metilos", interviniendo en: a) metabolismo de los aminoácidos: síntesis de glicina a partir de serina; de la metionina a partir de la homocisteína y del ácido glutámico a partir del *ácido formiminoglutámico* (FIGLU), que se produce en la degradación de la histidina; b) síntesis de las pirimidinas: síntesis de monofosfato de deoxitimidina (dTMP) a partir de monofosfato de deoxiuridina (dUMP); la alteración de esta reacción es la causa directa de la megaloblastosis; y c) síntesis de las purinas: formilación de ribonucleótido de glicinamida y del ribonucleótido de 5 amino-4-imidazol-carboxamida.

Etiología. Las numerosas causas están resumidas en el Cuadro 18.2.5. Se pueden destacar como responsables de un ingreso insuficiente, la alimentación con leche de cabra y malabsorción por diarrea crónica, como enfermedad celiaca, fístulas o enfermedad inflamatoria intestinal. En ellas se interrumpe además el circulo enterohepático del ácido fólico. Como causantes de un aumento de las necesidades tienen especial relieve las anemias hemolíticas crónicas (talasemia y otras) y las relacionadas con fármacos antifólicos, afectando a su absorción, como primidona, fenobarbital o fenitoína y otros a nivel metabólico, como metotrexato y pirimetamina. Se recuerda que los *requerimientos dietéticos diarios* de folato son de 200 mg en el niño mayor y de 3,6 mg/kg/día en el lactante.

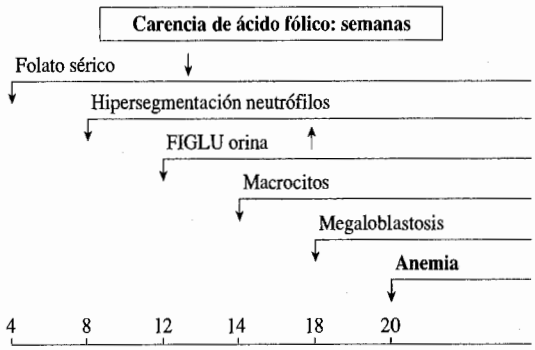


Figura 18.2.6. Secuencia de aparición de alteraciones bioquímicas, hematológicas y clínicas en la carencia de ácido fólico.

Clínica. El déficit de ácido fólico ocasiona un cuadro de anemia perniciosiforme; debe destacarse que, a diferencia de lo que ocurre en la deficiencia de vitamina B_{12}, no aparecen síntomas neurológicos; con frecuencia se suman los síntomas y signos de la situación patológica causal: malnutrición, anemia hemolítica, tratamiento con pirimetamina, anticonvulsivantes y antimetabólicos, etc. La historia natural de la carencia clínica de ácido fólico queda sintetizada en la Figura 18.2.6. La forma clínica de mayor interés pediátrico, aunque en nuestro medio es ya un recuerdo histórico, es la *anemia megaloblástica del lactante*, motivada por una alimentación carencial en ácido fólico, déficit al cual son muy sensibles los lactantes y prematuros. La carencia de vitamina B_{12} tiene poca importancia etiopatogénica en este cuadro. La edad de aparición varía entre 2 y 17 meses, alcanzando la máxima incidencia a los 7 meses.

Diagnóstico de la deficiencia de ácido fólico. Se demostrará una cifra de folato sérico menor de 3 ng/mL. Los niveles normales en suero son 5-20 nmol/L y, en el concentrado de hematíes, entre 150 y 600 ng/mL (éste informa sobre el estado de los depósitos y si la carencia es antigua). LDH sérica muy elevada, por las razones conocidas.

Tratamiento. Consiste en la administración de ácido fólico a dosis de 1 a 5 mg diarios. Es conveniente asociar Fe, para obviar la depleción férrica, que subsigue al tratamiento con ácido fólico. La respuesta con crisis de reticulocitosis aparece en las primeras 48-72 horas. Se mantendrá el tratamiento 3-4 semanas.

Anemia megaloblástica por déficit de cobalamina

La vitamina B_{12} o cobalamina tiene como única fuente natural la biosíntesis por los microorganismos. El ser humano la adquiere al ingerir alimentos cárnicos; el hígado es especialmente rico (1 mg/g). Los productos de origen vegetal carecen o son muy pobres en cobalamina. Se estima que en el adulto los requerimientos son de 1 µg/día. En el lactante son proporcionalmente mayores, hasta 0,1 mg/día. La *absorción* exige, en primer lugar, que la cobalamina sea liberada de los complejos proteicos de los alimentos por acción de la acidez, combinándose con el factor intrínseco (FI). Las enzimas pancreáticas rompen la unión con las proteínas R y el complejo "FI-B_{12}" es captado por los enterocitos del íleon terminal, que tienen en su borde en cepillo receptores específicos (FI-cobalamina). Parte se absorbe así y en parte como vitamina B_{12} (absorción pasiva en duodeno y yeyuno). En cuanto al *transporte*, la vitamina B_{12} circula unida a una proteína específica, la transcobalamina II (TCII), de función similar a la transferina en el metabolismo del hierro. Existen otras dos transcobalaminas de poca actividad de transporte, pero de utilidad para el estudio de los depósitos tisulares de vitamina B_{12}, TCI y TCIII. El complejo "TCII-B_{12}" es captado por las células que, de forma específica, liberan la cobalamina por hidrólisis lisosómica del complejo en que se encuentra. El principal depósito es el hígado, seguido por la médula ósea. La cobalamina absorbida da lugar a dos coenzimas activas: la 5-adenosilcobalamina (ADoCbl) y la metilcobalamina (MeCbl). Ambas se originan por reducción a partir de la hidroxicobalamina (forma habitual de esta vitamina en los alimentos) y de la cianocobalamina (preparado farmacológico). La ADoCbl interviene, como coenzima de la metilmalonil CoA mutasa, en la conversión de metilmalónico-CoA en succinil CoA. Cuando esta vía está bloqueada, se eleva la concentración de ácido metilmalónico en sangre y orina (*acidemia y aciduria metilmalónica,* véase cap. 12.9). Esta vía es de gran interés metabólico, pues es un paso final en el catabolismo de los ácidos grasos de cadena impar, del colesterol, de los aminoácidos de cadena ramificada, de la treonina y de las pirimidinas. La MeCbl interviene como coenzima de la homocisteína-5-metiltetrahidrofolato-metiltransferasa, en la conversión de homocisteína en metionina y del ácido 5-metiltetrahidrofólico en ácido tetrahidrofólico. Cuando esta coenzima falta, aparece secundariamente déficit de ácido tetrahidrofólico, causa de la anemia megaloblástica en el déficit de cobalamina.

Etiología. Conocido el ciclo metabólico, no es difícil comprender que los trastornos deficitarios de vitamina B_{12} pueden deberse (Cuadro 18.2.5) a una alteración en el transporte por deficiencia cuantitativa o cualitativa de transcobalamina II; la absorción por diversos trastornos; carencia de factor intrínseco, congénita o adquirida; ingreso nulo en la alimentación. Los requerimientos diarios oscilan entre 0,4 y 2,4 µg.

Clínica. Aparecen, además de la anemia, síntomas digestivos (anorexia, diarrea y glositis atrófica). En los casos graves se asocian síntomas neurológicos: parestesias, pérdida de sensibilidad al tacto y torpeza manual y en la marcha (existe desmielinización y degeneración axonal de los cordones laterales y posteriores de la médula). *Según la etiología* conviene distinguir varios grupos:

Anemia megaloblástica por déficit primario de cobalamina. Se debe a la alteración cualitativa o cuantitativa de la producción de factor intrínseco o a trastornos de la absorción ileal, mejorando sólo mientras se está administrando vitamina B_{12}: a) *anemia perniciosa genuina de Biermer-Addison (forma precoz juvenil):* es debida a la ausencia de producción de factor intrínseco, trastorno que va asociado a atrofia gástrica, con aquilia. La mayoría de los pacientes (90%) tienen anticuerpos contra las células de la pared gástrica y sólo algunos (50%) contra el factor intrínseco (mecanismo autoinmune); b) *anemia perniciosa congénita por déficit de factor intrínseco:* es de herencia AR. Habitualmente los síntomas aparecen pronto con todas las características clínicas y hematológicas de una anemia perniciosa, pero con normalidad gástrica; c) *anemia perniciosa juvenil con endocrinopatías:* se trata de jóvenes que presentan un cuadro de anemia perniciosa, anticuerpos antifactor intrínseco en el 100% de los casos y alteraciones de diversas glándulas endocrinas (tiroides, paratiroides, suprarrenales). Tanto en el paciente como en sus familiares se encuentran con elevada frecuencia anticuerpos organoespecíficos. El trastorno endocrino puede preceder a la anemia megaloblástica; d) *anemia perniciosa por producción de factor intrínseco anormal:* el FI producido es cuantitativamente normal pero biológicamente inactivo; e) *anemia perniciosa por malabsorción de la vitamina B_{12} con proteinuria:* afección pediátrica genuina, conocida también como *enfermedad de Imerslund y Gräsbeck*, se debe a un trastorno de la absorción ileal del complejo "FI-B_{12}". Es de herencia AR por mutación en el gen CUBN con locus génico en 10p12.1.

Anemias megaloblásticas por déficit secundario de cobalamina. Incluyen: a) *anemia megaloblástica por carencia de vitamina B_{12}:* aparece en cuadros de malnutrición y sobre todo en niños sometidos a régimen vegetariano exclusivo y en hijos de madres afectas de anemia perniciosa o carencia específica de cobalamina; b) *anemia megaloblástica en los síndromes de malabsorción:* en procesos con alteración del íleon terminal como enfermedad de Crohn, linfoma; c) *anemia megaloblástica por aumento de las necesidades de vitamina B_{12}:* en ciertas parasitosis intestinales, concretamente por el *Diphilobotrium latum* y otros cestodos (el complejo "FI-B_{12}" es consumido por el parásito). Asimismo, en las enfermedades intestinales con retención de contenido (estenosis, asa ciega, divertículos) se produce una flora microbiana anormal, que realiza un gran consumo de esta vitamina; d) *anemia megaloblástica por acción de antimetabolitos:* destacan los que interfieren el funcionamiento bioquímico de la vitamina, como es el metotrexato.

Anemias megaloblásticas por alteración del metabolismo. Puede tratarse de una anomalía del metabolismo de la cobalamina: a) *síntesis de adenosilcobalamina:* está bloqueada la transformación de malonil-CoA en succinil-CoA, ocasionando acidemia y aciduria metilmalónica (acidosis grave, hipoglucemia, hiperglicinemia), lo que produce trastornos neurológicos, hipotonía, letargia y retraso pondoestatural. A veces se suma cuadro de homocistinuria. Responde a dosis mantenidas de 1 mg de hidroxicobalamina, primero diarias y luego 2-3 veces a la semana; b) *síntesis del apoenzima de la metilmalonil-CoA-mutasa:* las consecuencias bioquímicas y clínicas son similares a las del cuadro anterior; c) *biosíntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina:* el déficit de MeCbl bloquea la síntesis de metionina a partir de la homocisteína y ocasiona homocistinuria; la deficiencia de ADoCbl conduce a acidemia metilmalónica; d) *déficit de la apoenzima de la N-metiltetrahidrofólico-homocisteína-metil-transferasa.* e) *deficiencia de transcobalamina II,* que es el principal vehículo transportador. En unos casos se demuestra la ausencia de transcobalamina, pero en otros se trata de una estructura anómala, pudiendo aparecer como un trastorno hereditario AR, causante de intensa anemia megaloblástica, que sólo responde con dosis elevadas y continuadas de vitamina B_{12} por vía IM. Si no se procede así, el curso es fatal.

En *otras metabolopatías* hay, asimismo, una rara anemia megaloblástica sin perturbación de la cobalamina ni del folato, como sucede en la aciduria orótica hereditaria AR, el síndrome de Lesch-Nyhan o la anemia megaloblástica sensible a la tiamina. Se insiste en ellas más adelante.

Diagnóstico de la deficiencia de vitamina B_{12}. El *nivel sérico* de vitamina B_{12}, oscila en condiciones normales alrededor de 100 pg/mL. La eliminación urinaria de ácido metilmalónico (en condiciones basales y más aún tras sobrecarga de valina o de isoleucina) está aumentada. En la carencia de ácido fólico no hay alteración de esta prueba. La *absorción de la vitamina B_{12}* se estudia por la *prueba de Schilling*: el paciente en ayunas ingiere 1-2 mg de cobalamina Co^{57} o Co^{60}, dos horas después se inyecta IM 1.000 mg de cobalamina con el fin de saturar el plasma y los puntos de captación de esta vitamina. Se mide la excreción urinaria de Co radiactivo en 24 horas: las personas normales eliminan del 5 al 10% de la dosis ingerida; cuando existe un trastorno de la absorción la eliminación es inferior al 2,5%. La deficiencia de *factor intrínseco* se explora a partir de la prueba de Schilling: si es anormal, pero la administración oral conjunta de FI la corrige, se trata de un déficit de FI (anemia perniciosa), mientras que, si la administración de FI no la corrige, es una malabsorción de vitamina B_{12} por otras causas. La *prueba terapéutica* con administración de cobalamina mostrará, en caso de carencia, una pronta respuesta medular, hematológica y clínica.

Tratamiento. En las formas secundarias (carencia nutritiva, parasitosis) es preciso tratar el proceso fundamental. En las formas primarias, debidas a alteraciones de la producción de FI, absorción o transporte, la administración parenteral de vitamina B_{12} es muy eficaz (con dosis iniciales altas IM/1-2 meses). En los 2-4 primeros días hay reticulocitosis y desaparece el aspecto megaloblástico de la médula. La dosis de mantenimiento suele ser de 1 mg IM cada 30 días. Las dosis altas durante las 2 primeras semanas son necesarias en los pacientes con alteraciones neuropsicosensoriales.

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS NO CARENCIALES

Entre las congénitas se encuentran:

Oroticoaciduria hereditaria. Como su nombre indica, hay una eliminación aumentada de ácido orótico por la orina, al existir en exceso en el organismo, mientras hay deficiencia de nucleótidos pirimidínicos. Es un defecto AR del metabolismo de las pirimidinas por carencia principal de uridina monofosfato sintetasa (véase cap. 12.11). Se manifiesta en los primeros meses de la vida con falta de medro, retraso psicomotor y anemia megaloblástica, mostrando cifras normales de ácido fólico, vitamina B_{12} y transcobalamina. Los valores de ácido orótico en orina están muy elevados, comprobándose la deficiencia enzimática en los hematíes. No responde a la vitamina B_{12} ni al ácido fólico, pero sí a la administración de 100 a 150 mg/kg/día de uridina, un derivado de las pirimidinas.

Anemia megaloblástica tiamina o vitamina B_1 sensible. Responde con dosis altas de tiamina (20 mg/día).

Anemia megaloblástica familiar. Sensible a altas dosis de ácido fólico y de vitamina B_{12}.

Anemias diseritropoyéticas congénitas. Deben ser citadas de nuevo aquí las formas que presentan alteraciones megaloblastoides o formación de gigantoblastos. No responden a la vitamina B_{12}.

Síndrome de Lesch-Nyhan. Entre otros síntomas, como retraso mental y automutilación, aparece a veces anemia megaloblástica, como expresión del bloqueo de los nucleótidos purínicos.

OTRAS ANEMIAS NUTRICIONALES

Anemia nutricional por deficiencia de cobre. Ha sido comprobada en dietas carentes de este principio, en algunas formas de lactancia artificial, en el retraso del beikost o en nutrición parenteral. Puede existir malabsorción intestinal en los procesos acompañados de enteropatía exudativa. La anemia es debida al importante papel del cobre en el transporte del hierro; la ceruloplasmina cataliza la oxidación del hierro ferroso, como paso obligado para su movilización desde el hígado y la mucosa intestinal unido a la transferrina, para llegar a la médula ósea. La anemia hipocroma se suele acompañar de leucopenia y neutropenia, con cifras bajas de cupremia y ceruloplasmina, mientras la sideremia es normal. El *diagnóstico diferencial* debe abarcar las otras anemias hipocromas y el síndrome de Menkes. Para el *tratamiento* se administrarán dosis dos o tres veces superiores a los requerimientos normales.

Anemia de la malnutrición. La más frecuente en la malnutrición proteico-energética es una anemia de tipo normocrómico y normocítico, con cifra de reticulocitosis próxima a la normal y moderada hipoplasia eritroide en médula ósea (véase cap. 11.9). Cuando existe parasitosis intestinal con pérdidas hemorrágicas destaca la ferropenia y la anemia hipocrómica es más marcada, agravada por el predominio de harinas en la dieta. En el caso del *Diphyllobotrium latum* la anemia es megaloblástica. La asociación con infecciones es bien conocida y tiende a cerrar el círculo patogénico. Las formas megaloblásticas son más raras. En el *tratamiento*, además de la realimentación, no faltarán los suplementos de vitaminas y minerales eritropoyéticos.

Hipovitaminosis. En la *hipovitaminosis D* la anemia es frecuente. En la hipervitaminosis D tampoco suele faltar. En el *escorbuto* no sorprende por las relaciones del ácido ascórbico con la absorción de Fe y el metabolismo del ácido fólico. La *carencia de tocoferol*, por su papel antioxidante y protector de la membrana celular, puede condicionar anemia hemolítica. La *hipovitaminosis K* produce anemia por las hemorragias y la hipervitaminosis K condiciona una grave anemia hemolítica del prematuro. La *hipovitaminosis A* conlleva una posible anemia postinfecciosa. En relación con las vitaminas B, se pueden citar las anemias sensibles a la piridoxina (microcítica, hipoplásica: de tipo aplásico), a la tiamina (macrocítica, megaloblástica antes citada) y a la riboflavina (también hipoplásica).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akman M, Cebeci D, Okur V et al. The effect of iron deficiency on infant's developmental and performance. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1391-6.
- Baptist EC, Castillo SF. Cow's milk-induced iron deficiency anemia as a cause of childhood stroke. *Clin Pediatr* (Phila) 2002; 41: 533-5.
- Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Ann Rev Nutr* 2003; 23: 41-58.
- Bjorke-Monsen AL, Vollset SE, Refsun H et al. Hematological parameters and cobalamin status infants born to smoking mothers. *Biol Neonate* 2004; 85: 249-55.
- Cruz Hernández M, Vela E. Anemias. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 655.
- Cruz Hernández M, Vela E. Anemias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1405 (con citas bibliográficas de años previos).
- Galán P, Fernández JD. Anemias por deficiencias de hierro, folatos y vitamina B12 durante la infancia y adolescencia. En: Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001, p. 507.

- Greer JP, Foerster J, Lukens J et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 11ª ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 2004.
- Lozano MJ. Déficit de hierro en los dos primeros años de vida y alteraciones de la conducta y aprendizaje. *Bol Pediatr* 2002; 42: 241-3.
- Merino Arribas JM. Anemias en la infancia. Anemias ferropénicas. *Pediatr Integral* 2004; VIII (5): 385-403.
- Muñoz Villa A, Carrillo Herranz A. Anemias carenciales. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 51.
- Nathan D, Orkin S, Ginsburg D et al. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2003.
- Neads KG, Halterman JS, Kaczorowsky JM et al. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004; 114: 104-8.
- Perlman MK, Schwab J, Nachman JB et al. Thrombocytopenia in children with severe iron deficiency. *J Pediat Hematol Oncol* 2002; 24: 380-4.
- Ramos Sánchez N, Sánchez Pérez I, Carrillo Herranz A. Anemias megaloblásticas. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid: Ergon, 2005. p. 45.
- Ramos N, Sánchez Pérez I, Carrillo Herranz A. Anemias megaloblásticas. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 372-8.
- Rasmusen SA, Fernbolt PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10.
- Roy CN, Andrews NC. Recent advances in disorders of iron metabolisms and modifiers. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2181-6.
- Sancho Martínez A, Sáez de Pipaón Marcos M, Quero Jiménez J. Prevención de la ferropenia durante el primer año de vida. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 263-72.
- Sichert-Heller W, Kersting M. Fortifying food with folic acid improved folate intake in german infants, children and adolescents. *J Nutr* 2004; 134: 2685-90.
- Wright RO, Tsain SW, Schwartz J et al. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr* 2003; 142: 9-14.

18.3 Anemias hemolíticas

S. Rives

Las anemias hemolíticas se deben a un acortamiento de la vida media de los hematíes por destrucción prematura. Para compensar la hemólisis, la médula ósea (MO) aumenta la producción de hematíes en respuesta a una elevación de la eritropoyetina. Cuando la destrucción no supera la capacidad regenerativa de la MO, la hemólisis está compensada, pero si la supera se produce anemia.

Clínica general

La presentación clínica variará dependiendo de la causa y de la rapidez de instauración de la hemólisis. Si la hemólisis es brusca, se presentará en forma de síndrome anémico agudo, junto con ictericia y, en ocasiones, fiebre, escalofríos, dolor lumbar y orinas oscuras. Las formas crónicas se asocian a subictericia y, a veces, a deformidades faciales, esplenomegalia, litiasis biliar y úlceras maleolares. En la anamnesis ante un paciente con sospecha de anemia hemolítica, es importante la evaluación de los antecedentes personales y familiares de ictericia neonatal, litiasis biliar, esplenectomía, raza, dieta, exposición a determinados tóxicos ambientales, fármacos, enfermedades asociadas (sobre todo autoinmunes), fiebre, dolor lumbar y episodios previos de orina oscura o roja y de ictericia. En la exploración clínica se ha de evaluar el color de la piel (palidez, ictericia, cianosis), cambios en los huesos faciales, presencia de adenopatías y tamaño del bazo. En el análisis de sangre, los *parámetros de hemólisis* son la reticulocitosis, una elevación de la bilirrubina no conjugada y de la lactodeshidrogenasa (LDH), por la destrucción de los hematíes, y un descenso de la haptoglobina, proteína que transporta la hemoglobina en sangre y que se elimina más rápidamente de la circulación cuando está unida a la hemoglobina. El volumen corpuscular medio (VCM) puede estar ligeramente elevado por la reticulocitosis. El grado de anemia dependerá, no sólo de la intensidad de la destrucción, sino también de la capacidad regenerativa de la MO. Así, los pacientes con anemia hemolítica crónica son especialmente vulnerables a un descenso en la producción de hematíes (crisis aplásicas) debido a infección por parvovirus B19 y otros agentes infecciosos o a un déficit de ácido fólico.

Clasificación

Las anemias hemolíticas pueden clasificarse en corpusculares o extracorpusculares, según sean debidas a una alteración intrínseca a los hematíes o extrínseca (Cuadro 18.3.1). Dentro de las alteraciones corpusculares, pueden distinguirse aquellas que cursan con alteraciones en la membrana eritrocitaria (véase cap. 18.4), en enzimas eritrocitarias o en las hemoglobinas (véase cap. 18.5). En general, aunque con excepciones, las anemias corpusculares suelen ser congénitas y las extracorpusculares, adquiridas.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CORPUSCULARES

Las anemias hemolíticas causadas por el déficit de enzimas eritrocitarias pueden presentarse en forma de hemólisis aguda o crónica. Las formas crónicas se presentan con una clínica similar a la de la esferocitosis hereditaria pero sin esferocitos circulantes, por lo que son conocidas como anemias hemolíticas crónicas no esferocíticas.

Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD)

La enzima G6PD pertenece a la vía de las pentosas-fosfato en la que se produce NADPH, necesario para el mantenimiento del glutation reducido (GSH). El GSH se requiere para neutralizar el daño oxidativo causado por radicales libres de oxígeno y H_2O_2. Si disminuye el GSH eritrocitario, los radicales libres de oxígeno y la H_2O_2 pueden hacer precipitar la hemoglobina (*cuerpos de Heinz*) y alterar las proteínas de la membrana de los hematíes disminuyendo su supervivencia. El déficit de G6PD, la enzimopatía eritrocitaria más frecuente, puede dar lugar a hemólisis aguda tras exposición a agentes oxidantes. El gen de la G6PD se halla en el cromosoma X, por lo que el déficit de esta enzima tiene una *herencia ligada al sexo*. Se han descrito más de 100 mutaciones distintas. Algunas variantes son características de determinadas zonas geográficas. El déficit de G6PD ejerce un fenómeno protector frente a la malaria y su distribución geográfica se halla relacionada con zonas endémicas de esta enfermedad. La variante mediterránea, que afecta a países del sur de Europa, Oriente Medio e India, tiene mayor expresión clínica por asociarse a una actividad enzimática inferior a la variante africana.

Clínica. Existen 3 formas clínicas asociadas a este déficit:

1. *Anemia hemolítica aguda:* se produce una crisis hemolítica tras exposición a determinados fármacos (como antipalúdicos, sulfamidas, y otros, Cuadro 18.3.2) y otras sustancias oxidantes, como las agliconas presentes en las habas. En estos pacientes, la ingesta de habas es una causa frecuente de crisis hemolítica y, por ello, a esta enfermedad se la conoce como *favismo*. Los procesos infecciosos también pueden desencadenar crisis hemolíticas. En general, los niños con déficit de G6PD en situación basal están asintomáticos y sin datos de hemólisis. Tras exposición a uno de los desencadenantes, se produce una crisis hemolítica que puede ser importante, con hemólisis intravascular y extravascular. A las pocas horas aparece malestar general, febrícula y, en ocasiones, náuseas y dolor abdominal, seguido de orinas oscuras o rojas (por hemoglobinuria). En las siguientes 24-48 horas se presenta un síndrome anémico agudo. La anemia puede ser grave y requerir transfusión. Generalmente, si se evita el desencadenante, se autolimita en 7-10 días.

Cuadro 18.3.1. Clasificación de las anemias hemolíticas

Corpusculares
- Alteraciones congénitas de la membrana eritrocitaria
  - Esferocitosis. Eliptocitosis. Otras
- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
- Enzimopatías congénitas
  - Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)
  - Déficit de piruvatocinasa (PK)
  - Otros déficits (Cuadro 18.3.3)
- Hemoglobinopatías y talasemias (véase el capítulo 18.4 de hemoglobinopatías)
  - Trastornos cuantitativos o talasemias
  - Trastornos cualitativos o hemoglobinopatías estructurales

Extracorpusculares
- Inmunes
  - Aloinmunes
    - Enfermedad hemolítica del recién nacido
    - Reacción transfusional por aloanticuerpos contra antígenos eritrocitarios
  - Autoinmunes
    - Anticuerpos calientes
      - Primarias o idiopáticas
      - Secundarias o asociadas a:
        Enfermedades autoinmunes
        Inmunodeficiencias. Síndromes linfoproliferativos
        Infecciones. Otros
    - Anticuerpos fríos o crioaglutininas
      - Primarias
      - Secundarias
        Infecciones por *Mycoplasma*, virus Epstein-Barr
        Síndromes linfoproliferativos. Enfermedades autoinmunes
    - Hemoglobinuria paroxística *a frigore*
    - Inmunes debidas a fármacos
      - Autoanticuerpos
      - Hapteno
      - Inmunocomplejos (fármaco-anticuerpo)
- No inmunes
  - Mecánica
    - Anemia hemolítica microangiopática
    - Hemangioma gigante (Kasabath-Merritt)
    - Valvulopatías y prótesis valvulares cardíacas. Otras
  - Térmica
  - Venenos (serpientes, insectos y otros)
  - Infecciones bacterianas
  - Miscelánea
    - Enfermedad de Wilson
    - Hepatopatía. Nefropatía
    - Picnocitosis
    - Déficit de vitamina E

2. *Ictericia neonatal:* a las 48 horas de vida aparece una ictericia de intensidad variable. Suele cursar sin anemia y se postula que el aumento de bilirrubina indirecta sea debido al déficit de G6PD en los hepatocitos más que a hemólisis.

3. *Anemia hemolítica crónica no esferocítica:* una minoría de pacientes con déficit de G6PD presenta hemólisis crónica que puede agudizarse tras exposición a sustancias oxidantes. Algunos pacientes padecen infecciones de repetición por el déficit de G6PD en los neutrófilos.

Diagnóstico. Se establece mediante la demostración de un déficit de la actividad enzimática de la G6PD eritrocitaria. Debido a que la actividad G6PD es mayor en los reticulocitos que en hematíes viejos, cuando el déficit es moderado puede ser necesario repetir la determinación unas semanas después de la crisis hemolítica.

Tratamiento. En la ictericia neonatal pueden ser precisas fototerapia y exanguinotransfusión, según los niveles de bilirrubina. En las formas que cursan con hemólisis aguda, es fundamental la prevención, es decir, evitar el contacto con las sustancias oxidantes. Tras la crisis hemolítica, algunos pacientes precisan transfusión de hematíes e hidratación para prevenir la insuficiencia renal por hemoglobinuria. En niños es infrecuente que se llegue a requerir diálisis. En las formas con hemólisis crónica, es recomendable la administración de ácido fólico. La esplenectomía no suele ser eficaz.

Cuadro 18.3.2. Fármacos y sustancias que deben evitarse en el déficit de G6PD

Antipalúdicos	***Miscelánea***
Primaquina. Pamaquina	Vitamina K
Cloroquina	*Rasburicasa (urato-oxidasa)*
Sulfamidas y sulfonas	*Probenecid*
Sulfanilamida. Cotrimoxazol	*Dimercaprol*
Dapsona	*Azul de metileno*
Sulfapiridina. Sulfasalazina	Aspirina
Otros de este grupo	Fenacetina
Otros antibióticos	Ácido p-amino-salicílico
Nitrofuranos. Ácido nalidíxico	*Niridazol*
Cloranfenicol	*Naftaleno*
	Benceno

En *cursiva* fármacos o sustancias que deben evitarse siempre. Los otros fármacos pueden darse bajo control hematológico.

Cuadro 18.3.3. Enzimopatías eritrocitarias

Glucólisis anaerobia	***Vía pentosas-fosfato (metabolismo redox)***
Hexocinasa	Gamma-glutamil-cisteína sintetasa
Glucosafosfato-isomerasa	Glutation-sintetasa
Fosfofructocinasa. Aldolasa	Glutation-peroxidasa
Triosa-fosfato-isomerasa	Glutation-reductasa
Gliceraldehído-3-fosfato-dehidrogenasa	*Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD)*
Fosfogliceratocinasa	6-gluco-fosfato-deshidrogenasa (6-PGD)
Fosfoglucomutasa	
2,3 difosfoglicerato-mutasa. Enolasa	
Piruvatocinasa	
Lactato-deshidrogenasa	
Metabolismo nucleotídico	
Adenilatocinasa	
Hiperactividad de adenosindesaminasa (ADA)	
Pirimidina-5'-nucleotidasa	

En *cursiva* las dos enzimas cuyo déficit tiene mayor relevancia clínica.

Déficit de piruvatocinasa (PK)

De herencia AR, es un déficit enzimático que causa anemia hemolítica crónica. Se han descrito más de 100 mutaciones. La *expresión clínica* es variable, desde formas graves que cursan con anemia hemolítica neonatal y hemólisis crónica con requerimiento transfusional, a formas leves que se diagnostican en la edad adulta. El *diagnóstico* se basa en la medida de la actividad enzimática de la PK eritrocitaria. El *tratamiento* consiste en fototerapia y exanguinotransfusión en los casos de ictericia neonatal que lo requieren. La mayoría de los pacientes no requieren transfusiones salvo en casos de crisis aplásicas. Sólo las formas más graves precisan transfusiones crónicas y quelación del hierro. La esplenectomía puede producir una respuesta parcial y disminuir los requerimientos transfusionales en algunos pacientes con formas graves.

Otros déficits enzimáticos

Son anemias hemolíticas crónicas no esferocíticas. Son mucho menos frecuentes que el déficit de PK y el de G6PD. En su mayoría se heredan de forma AR. Algunos déficits van asociados a miopatías, como el déficit de fosfofructocinasa, o a trastornos neurológicos, como el déficit de triosa fosfato-isomerasa y otros (Cuadro 18.3.3).

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN)

Es un trastorno clonal adquirido de los progenitores hemopoyéticos, en los que está mutado el gen PIG-A. Las células afectadas tienen un déficit de proteínas que se unen mediante el glicosilfosfatidil-inositol a la membrana eritrocitaria, como CD55 y CD59 y que protegen frente a la acción del complemento. *Clínica.* Este déficit ocasiona un aumento de la sensibilidad de los hematíes a la acción del complemento, originando epi-

sodios de hemólisis intravascular y hemoglobinuria. Además de la hemólisis, estos pacientes tienen un riesgo aumentado de evolución a *aplasia medular*, trombosis venosas e infecciones. Se trata de una enfermedad que afecta principalmente a los adultos pero puede darse en niños y adolescentes. En la edad pediátrica son más frecuentes las formas asociadas a insuficiencia medular que las formas hemolíticas, y a menudo falta la hemoglobinuria. El *diagnóstico* clásicamente se realizaba por el *test de Ham*, que pone de manifiesto la sensibilidad de los hematíes a la acción del complemento. En la actualidad la técnica de elección, por ser más sensible, es la citometría de flujo, en la que se detecta el déficit de CD55 y CD59 en hematíes, neutrófilos y monocitos. El *tratamiento* de los episodios de hemólisis es de soporte, con suplementos de ácido fólico, hierro y transfusión si se precisa. En las formas asociadas a aplasia medular (véase cap. 18.7), el tratamiento es el de la aplasia, con trasplante de MO o inmunosupresión. Por otro lado, algunos pacientes requieren tratamiento anticoagulante por las complicaciones trombóticas

ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRACORPUSCULARES DE CAUSA INMUNE

Isoinmunes o aloinmunes

Enfermedad hemolítica del recién nacido. Es debida a la presencia de anticuerpos maternos frente a los antígenos eritrocitarios del neonato (véase el capítulo 2.21 en Patología neonatal).

Reacción transfusional hemolítica. Se produce cuando existen anticuerpos en el suero del receptor frente a antígenos en la membrana de los hematíes transfundidos (véase cap. 27.10). Pueden ser agudas o retardadas:

Aguda. Es el caso de incompatibilidad en el sistema ABO, como sería, por ejemplo, la transfusión de hematíes de grupo A a un niño de grupo O. La reacción hemolítica es aguda, grave (puede ser mortal) y se debe a la presencia de anticuerpos de tipo IgM e IgG en el suero del receptor que se unen a los hematíes transfundidos y activan al complemento. Dicha activación, además de producir hemólisis intravascular, produce liberación de citocinas y péptidos vasoactivos responsables de la fiebre, hipotensión e insuficiencia renal. El receptor, si está consciente refiere a los pocos mililitros de sangre transfundida dolor lumbar, torácico centro-opresivo o abdominal cólico, junto con náuseas. Además, suele presentar fiebre y escalofríos. En los casos más graves se añade hipotensión y colapso, CID e insuficiencia renal. Si el paciente no está consciente (p. ej., paciente anestesiado), se pone de manifiesto cuando ha pasado más volumen de sangre, con hipotensión, oliguria, hemoglobinuria o sangrado en el campo operatorio. Este tipo de reacción tiene una elevada mortalidad y por ello es muy importante prevenirla. En la mayoría de los casos se debe a errores administrativos que pueden evitarse con la comprobación de grupo en la cabecera del enfermo y la correcta identificación del receptor.

Retardada. Se debe a la presencia de anticuerpos en el receptor frente a antígenos de los hematíes transfundidos. La presencia de dichos anticuerpos puede pasar desapercibida en los estudios de compatibilidad pretransfusional si el receptor tiene títulos de anticuerpo muy bajos. Tras la transfusión de hematíes incompatibles, el título de anticuerpos aumenta de forma rápida y se produce la hemólisis de los hematíes transfundidos a los 5-15 días de la transfusión. Algunos casos pueden cursar con fiebre, ictericia, dolor lumbar y caída del hematocrito. La prueba de Coombs directa generalmente es positiva para IgG y en el eluido se obtiene el anticuerpo con especificidad frente a un antígeno eritrocitario. Los anticuerpos que más frecuentemente son responsables de este tipo de reacción son frente a antígenos Kidd, Rh, Kell o Duffy.

Anemias hemolíticas autoinmunes

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) se deben a la presencia de autoanticuerpos que se adhieren a la membrana eritrocitaria y producen la destrucción prematura de los hematíes. La hemólisis puede ser: *extravascular* debida a fagocitosis por macrófagos del bazo e hígado que tienen receptores para la fracción Fc de las inmunoglobulinas y para el complemento; o bien *intravascular* por acción de la cascada del complemento que lisa los hematíes. Pueden clasificarse en *primarias* o *secundarias* según sean idiopáticas o asociadas a una enfermedad sistémica. También pueden sistematizarse según las características del autoanticuerpo (Cuadro 18.3.1). Los anticuerpos pueden variar en el isotipo (IgG, IgM y más raramente IgA), en su afinidad por el antígeno, en su amplitud térmica (temperatura a la cual se unen al antígeno) y en el título. Estas características se correlacionan con las formas clínicas de presentación de la hemólisis.

AHAI por anticuerpos calientes. Los anticuerpos calientes se unen al antígeno a 37 °C, suelen ser de tipo IgG y pueden fijar complemento. La hemólisis generalmente es extravascular, predominantemente esplénica. Es la forma más frecuente en niños y aparece a cualquier edad. Puede ser primaria o secundaria a otras enfermedades autoinmunes (lupus, artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal), a inmunodeficiencias o a síndromes linfoproliferativos. El inicio puede ser brusco, con anemia intensa, o ser más insidioso. Los pacientes presentan un síndrome anémico que a veces se acompaña de coluria, fiebre y dolor abdominal. No es infrecuente el antecedente de un proceso vírico en las semanas previas. A la exploración clínica destacan la palidez, ictericia y, a menudo, esplenomegalia. En el laboratorio destaca anemia normocítica o macrocítica (por la reticulocitosis), con parámetros de hemólisis. En la morfología eritrocitaria es frecuente la policromasia y la presencia de esferocitos. El diagnóstico se establece por la existencia de una *prueba de Coombs* directa positiva, para IgG o para complemento. En esta prueba se detecta el anticuerpo (o la fracción C3b/C3d) unido a la membrana eritrocitaria. En aproximadamente la mitad de los casos, el anticuerpo se detecta además libre en el plasma (prueba de Coombs indirecta positiva).

El *tratamiento* de primera línea consiste en corticoides (prednisona a dosis de 2 mg/kg/día o más en formas graves), que pueden tener un efecto a las 24-48 horas por inhibición de la fagocitosis de los macrófagos y un efecto a las pocas semanas por inhibición de la producción del autoanticuerpo. Se debe transfundir sólo a aquellos pacientes con anemia importante y con repercusión hemodinámica. El requerimiento transfusional puede ser elevado, ya que el autoanticuerpo va dirigido frente a un antígeno eritrocitario común a todos los hematíes, generalmente a proteínas del complejo Rh y, por lo tanto, se une a los hematíes transfundidos provocando su hemólisis. Las pruebas de compatibilidad transfusional pueden ser difíciles en los casos en que hay autoanticuerpo libre en el suero porque éste enmascara la presencia de posibles aloanticuerpos. En caso de fracaso a los corticoides, puede tratarse con gammaglobulina poliespecífica endovenosa a dosis altas (2 g/kg en 2 a 5 días), que bloquea la fagocitosis esplénica. Otros tratamientos son la esplenectomía (preferiblemente en mayores de 5 años, y con las medidas profilácticas oportunas) e inmunosupresores como la ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida y otros. Recientemente se han descrito respuestas muy buenas en casos refractarios con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), que actúa frente a los linfocitos B.

En cuanto al *pronóstico*, la mayoría de los niños tienen formas agudas con respuesta completa al tratamiento corticoideo. Sin embargo, existen casos con hemólisis muy intensa que pueden incluso ser mortales. Otros pacientes, en especial en lactantes y adolescentes, siguen un curso tórpido, crónico y recidivante. Los pacientes que presentan otras citopenias autoinmunes asociadas (*síndrome de Evans*) tienen peor pronóstico, por su menor respuesta al tratamiento y su posible evolución a otras enfermedades autoinmunes.

AHAI por anticuerpos fríos o crioaglutininas. Las crioaglutininas son autoanticuerpos de tipo IgM que se unen a los hematíes y los aglutinan, generalmente a temperaturas bajas. A estas temperaturas se unen a los hematíes y fijan complemento. A 37 °C se disocian del hematíe, quedando en la membrana eritrocitaria únicamente el complemento, que puede desencadenar hemólisis intravascular por activación de la cascada del complemento o extravascular, predominantemente hepática. El significado clínico de las crioaglutininas depende del título y del rango térmico de éstas. Si su rango térmico es igual o superior a 30 °C, temperatura que puede alcanzarse en zonas acras, se produce una hemólisis

importante. Las crioaglutininas suelen ir dirigidas frente a antígenos polisacáridos de la membrana eritrocitaria, generalmente del sistema I/i. Este tipo de AHAI es infrecuente en niños, y suele ser secundaria a infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, a la mononucleosis infecciosa y otras virasis, así como a procesos linfoproliferativos. En las formas secundarias a infección, la evolución es aguda y puede requerir transfusión. El diagnóstico se establece por una prueba de Coombs positiva sólo para complemento y la demostración serológica de crioaglutininas.

El *tratamiento* es sintomático y consiste en evitar el frío y, cuando la anemia es intensa, transfusión, con calentadores de sangre o transfundiendo lentamente y manteniendo al paciente caliente. El tratamiento con corticoides se indica si la anemia es intensa, aunque en niños no siempre es necesario ya que muchas formas son transitorias y autolimitadas. En los casos refractarios, están indicados otros inmunosupresores, como la ciclofosfamida y el rituximab. La esplenectomía no está indicada, puesto que la hemólisis predomina en el hígado y vasos.

Hemoglobinuria paroxística *a frigore*. También conocida como *anemia hemolítica de Donath-Landsteiner*, está producida por un anticuerpo de tipo IgG que se une al antígeno P de la membrana eritrocitaria. A este anticuerpo se le denomina hemolisina bifásica porque se une al hematíe a temperaturas bajas, pero fija complemento y hemoliza a 37 °C, temperatura a la cual el anticuerpo se separa del hematíe. Es una entidad que se había descrito asociada a la sífilis, pero que en niños se suele relacionar con un proceso vírico, generalmente de vías respiratorias altas, en las 3 semanas antes del diagnóstico. Es una de las AHAI más frecuentes en los niños (hasta un 40% de las AHAI) y ocurre generalmente antes de los 5 años de edad. Suele ser aguda, con hemólisis intravascular que da lugar a anemia aguda con malestar general, palidez, ictericia y orinas rojas. La prueba de Coombs es positiva para complemento y el *diagnóstico* se establece por la prueba de Donath-Landsteiner, en la que se demuestra la hemolisina bifásica. Es un proceso autolimitado, que dura entre 2 y 4 semanas. El *tratamiento* es de soporte, con transfusión si la anemia es grave y manteniendo al paciente caliente y bien hidratado. No están indicados los corticoides.

Anemia hemolítica inmune asociada a fármacos. Puede producirse por diversos mecanismos: a) inducción de formación de autoanticuerpos: da lugar a una AHAI por autoanticuerpos calientes. Se ha descrito en pacientes que toman α-metildopa. Se diagnostica por la presencia de anemia hemolítica con prueba de Coombs directo positiva para IgG +/- C3. b) Inmunocomplejos: se producen anticuerpos frente al fármaco y se forman inmunocomplejos que se unen a la membrana eritrocitaria y activan al complemento. La prueba de Coombs suele ser positiva sólo para complemento. Dos fármacos que se han implicado en este tipo de anemia hemolítica son la quinina y la quinidina. c) Hapteno: el fármaco se une a la membrana eritrocitaria y el anticuerpo está dirigido frente al fármaco unido al hematíe y ocasiona su destrucción en el bazo. Este mecanismo se ha visto implicado en antibióticos, como la penicilina y algunas cefalosporinas. El diagnóstico serológico de los dos últimos tipos de anemias hemolíticas por fármacos se realiza mediante técnicas laboriosas en la que debe añadirse el medicamento sospechoso.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRACORPUSCULARES NO INMUNES

Mecánicas. Los glóbulos rojos pueden fragmentarse y destruirse de forma prematura al pasar por una válvula cardíaca protésica o por un lecho vascular dañado, como es el caso del *angioma gigante de Kasabach-Merritt* o de las anemias hemolíticas microangiopáticas (síndrome hemolítico-urémico, cap. 20.7; púrpura trombótica trombocitopénica, cap. 18.11; coagulación vascular diseminada, cap. 18.12; hipertensión maligna). En el frotis sanguíneo se observan abundantes *esquistocitos* (hematíes fragmentados). La hemólisis es predominantemente intravascular, con hemoglobinuria que puede ocasionar ferropenia. El tratamiento debe realizarse sobre la causa, ya que los hematíes transfundidos también se destruirán de forma prematura.

Térmicas. Puede observarse hemólisis en grandes quemados por lesión directa de los hematíes.

Infecciones. Pueden provocar hemólisis por diversos mecanismos: 1) parasitación del hematíe como en la malaria, babesiosis y bartonelosis; 2) anemia hemolítica microangiopática en el caso de CID, y 3) por efecto tóxico sobre el hematíe debido a producción de toxinas. En las sepsis por estreptococo, neumococo o *E. coli*, puede haber una hemólisis leve y transitoria. En la sepsis por *Clostridium perfringens* la hemólisis puede ser fulminante y se debe a una fosfolipasa que produce la bacteria.

Venenos. Diversos insectos y serpientes pueden producir tras picadura o mordedura un cuadro hemolítico debido a la inoculación de fosfolipasas en su veneno (véase cap. 25.7).

Enfermedad de Wilson. La anemia hemolítica se debe al efecto del cobre libre sobre la membrana eritrocitaria. Puede preceder a la hepatopatía y a la neuropatía, por lo que se debe descartar en niños y adultos jóvenes con anemia hemolítica no inmune para poder iniciar tratamiento antes del desarrollo de lesiones en otros órganos (véase cap. 12.22).

Picnocitosis infantil. De causa desconocida, es observada en prematuros y en neonatos. Cursa con ictericia y hemólisis. En el frotis de sangre periférica destaca la presencia de *picnocitos* o *acantocitos*, hematíes espiculados y distorsionados. De forma fisiológica pueden observarse hasta un 2% y hasta un 5% de picnocitos en neonatos y prematuros, respectivamente. En esta entidad el porcentaje es superior y se asocia a anemia hemolítica. La hemólisis suele durar hasta el mes de vida y, posteriormente, se resuelve espontáneamente. Puede asociarse a una elevación leve de las transaminasas. En algunos pacientes la anemia es importante y precisa transfusión. Los hematíes transfundidos también adquieren la morfología de picnocitos, por lo que se sospecha que la etiología es extracorpuscular. Se postula que pueda deberse a un trastorno metabólico en el que haya alguna sustancia oxidante en la circulación. El *diagnóstico diferencial* incluye al déficit de G6PD y otros déficits enzimáticos eritrocitarios, la esferocitosis hereditaria, la carencia de vitamina E y las anemias hemolíticas microangiopáticas.

Miscelánea. Se puede producir hemólisis por diversos mecanismos responsables de un cambio en la composición de lípidos de la membrana eritrocitaria tales como el déficit de vitamina E, la hepatopatía, la abetalipoproteinemia y otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez A, Rives S, Nomdedeu B et al. Massive hemolysis in Clostridium perfringens infection. *Haematologica* 1999; 84: 571-3.
- Beutler E. G6PD: Population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev* 1996; 10: 45-52.
- Blanco Quirós A, Valbuena C, Álvarez-Guisasola Blanco U. Anemias en la infancia. *Pediatría Integral* 1998; 3: 252-63.
- García-Conde J, San Miguel J, Sierra J et al. Trastornos del metabolismo eritrocitario. Barcelona: Aran Ediciones, 2003. p. 291-302.
- Nathan DG, Orkin SH, Nathan and Oski's. Hematology of infancy and childhood. Piruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. Filadelfia: Saunders, 1998. p. 665-703.
- Sevilla Navarro J, Fernández Plaza S, Madero López L. Anemias hemolíticas. En: Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 59.
- Vela E, Cruz M. Anemia. En: Cruz M et al. Manual de pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 655.
- Vela E, Cruz M. Anemias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1404 (con más citas bibliográficas de años anteriores).

18.4 Anemias hemolíticas por defecto de membrana. Esferocitosis hereditaria

J. Estella-Aguado

Hay un grupo importante de anemias hemolíticas debidas a una alteración de la membrana del hematíe, destacando la esferocitosis hereditaria. Para comprender las funciones de la membrana del eritrocito hay que tener en cuenta las propiedades de los componentes de esta membrana: proteínas, lípidos, carbohidratos y las posibles combinaciones de todos ellos. Durante la vida del hematíe la estructura de su membrana no es estática, sino que tiene constantes cambios como son la síntesis, adhesión, pérdida o destrucción de sus componentes.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE MEMBRANA

La estructura de la membrana se conoce mejor que sus mecanismos funcionales (Figs. 18.4.1 y 18.4.2). Es una red de proteínas que comprende aproximadamente el 60% del interior de la membrana de superficie, con una unión débil a los lípidos en la capa bipolar. La membrana está constituida aproximadamente por 50% de proteínas, 40% de lípidos y 10% de hidratos de carbono. Las mitades hidrofóbicas de las dos capas de lípidos están orientadas externamente y su región hidrofílica internamente. El grupo de carbohidratos está adherido a los lípidos (glicolípidos) o a las proteínas (glicoproteínas). Existe una gran variedad de mutaciones de estas proteínas que son responsables de procesos hemolíticos.

Proteínas de membrana. Aunque la distinción entre proteínas de membrana verdaderas y las que son simplemente absorbidas a la superficie parece arbitraria en algunos aspectos, las proteínas verdaderas tienen áreas que permiten uniones relativamente fuertes en la doble capa de lípidos. Durante la eritropoyesis, las proteínas de membrana, como la *espectrina α y β y la anquirina*, son sintetizadas de forma independiente.

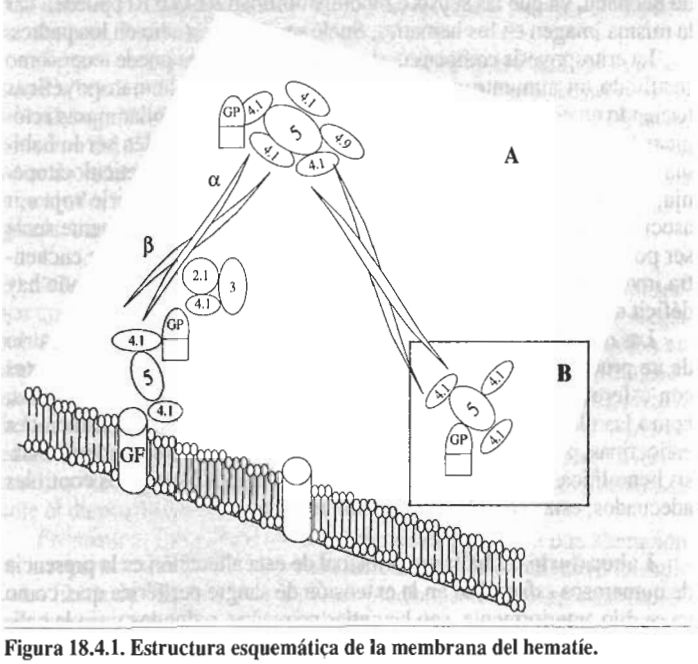


Figura 18.4.1. Estructura esquemática de la membrana del hematíe.

En las fases tempranas del eritroblasto, grandes cantidades de espectrina y anquirina son sintetizadas en el citoplasma y sólo pequeñas cantidades son incorporadas en esta fase en la formación de la estructura de la membrana. La eritropoyetina aumenta la unión de los dímeros α y β-espectrina sobre la membrana de los eritroblastos por el aumento de síntesis de β-espectrina, pero no de α-espectrina. La cantidad de espectrina unida a la membrana está limitada por la nueva síntesis de β-espectrina y los lugares de unión disponibles de la anquirina. En las fases más maduras de los eritroblastos, la síntesis de espectrina y anquirina disminuye pero su unión en la membrana es muy intensa, estabilizando la misma.

Estructura de la membrana. La propia estructura de la membrana es el elemento crítico que regula el intercambio bidireccional a través de la doble capa lipídica e influye en la organización estructural y morfológica de la membrana. Los principales componentes de la estructura de membrana son: *espectrina, actina, tropomiosina, anquirina, proteína 4.1 y proteína 4.2.*

La *espectrina* constituye entre el 25 y el 30% del total de las proteínas de membrana, estando compuesta por dos subunidades diferentes, α, con un peso molecular de 280.000 que contiene 2.429 aminoácidos, y β, cuyo peso molecular es de 246.000 y 2.137 aminoácidos. Cada dímero α/β está formado por 38 subunidades repetidas de 106 aminoácidos cada una y una estructura triple helicoidal.

Los *filamentos de actina* están formados por 12 monómeros de actina organizados en dos ramas paralelas de forma helicoidal. La actina es estabilizada por la tropomiosina, una molécula en forma de cigarrillo que se sitúa en la hendidura de cada filamento de actina, siendo idéntica en longitud. Los hematíes tienen unas 6 copias de actina por cada copia de tropomiosina y ésta constituye aproximadamente el 3% de las proteínas de membrana del hematíe. Está presente de forma fosforilada en las proteínas de membrana y no fosforilada como componente de la estructura. La espectrina está unida a la actina por la aducina y por la proteína 4.1, la cual también une la espectrina a la glicoforina C y cada aducina une dos heterodímeros de espectrina. La calmodulina inhibe la unión de la actina a la espectrina por la aducina y bloquea la unión de la aducina a la actina. El lugar de la unión de la espectrina-actina está cerca de la unión de la calmodulina con la subunidad de la β-espectrina.

La proteína 4.1 es un dímero fosfoproteico que se une a las subunidades α y β de la espectrina y además estabiliza la unión horizontal entre las espectrinas y su unión vertical con la glicoforina C. Las membranas con déficit de proteína 4.1 presentan una disminución del contenido de glicoforina C.

La *proteína 4.2* con un peso molecular de 72.000 constituye aproximadamente el 5% de la estructura de la membrana, estando en la misma proporción que la espectrina y anquirina. Se une a varias proteínas de membrana incluyendo las proteínas del citoplasma como banda 3, anquirina y proteína 4.1.

La *estructura lipídica* de la membrana está constituida por fosfolípidos y colesterol y está compuesta por dos cadenas de ácidos grasos unidos a glicerol. Los ácidos grasos son sintetizados durante el desarrollo eri-

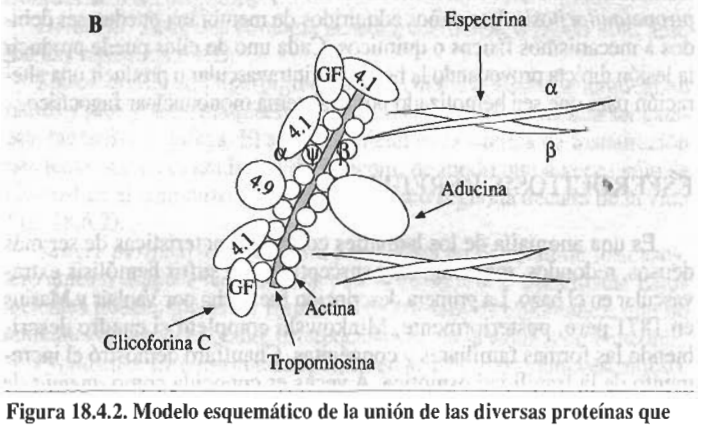


Figura 18.4.2. Modelo esquemático de la unión de las diversas proteínas que forman el esqueleto estructural.

tropoyético y no pueden ser sintetizados *de novo* en las células maduras ya que el acetil carboxilasa de la coenzima A desaparece. Los lípidos pueden ser modificados por reacciones de condensación y división con los fosfolípidos de la estructura fundamental realizadas a través de la vía de acetil transferasa y fosfolipasas y también con intercambio plasmático. Los fosfolípidos no están uniformemente distribuidos sobre la superficie de la membrana y el intercambio de los mismos con el plasma es lento siendo mucho más rápido para el colesterol, el cual estabiliza la parte proximal de las cadenas de los ácidos grasos en la membrana, siendo la mitad intercambiada aproximadamente en unas 6 horas. El colesterol puede acumularse en la membrana en casos de hipercolesterolemia o puede disminuir cuando se une a β-lipoproteínas plasmáticas de baja densidad.

Los *carbohidratos* son glicoproteínas o glicolípidos. No están bien estudiados por la cantidad de mutaciones y la dificultad de separarlos por diferentes técnicas como la hidrólisis parcial y la inhibición de la hemaglutinación.

Receptores moleculares de membrana. Los hematíes contienen numerosos receptores moleculares sobre su membrana y algunos de ellos pueden ser funcionalmente dobles dependiendo de la vía de activación. La deformabilidad de los hematíes disminuye con la adición de prostaglandinas E_2, epinefrina, norepinefrina, hormona paratiroidea e isoproterenol, mientras que la microviscosidad de la membrana es disminuida por la insulina. Por lo tanto, las propiedades de la membrana y de los componentes de su estructura pueden sufrir modificaciones postranslacionales y los hematíes pueden responder a factores ambientales.

Función de la membrana. La membrana celular separa el medio ambiente interior de muchos agentes externos y sirve como sistema de control bidireccional de comunicación y transporte. La estructura de proteínas, carbohidratos y lípidos proporciona esta función, pero requiere que esta barrera sea semipermeable. Algunas sustancias pueden pasar sin impedimento pero el paso de otras es regulado. La simple difusión puede estar limitada por factores como su lipoafinidad, el tamaño del poro o la distribución de la carga, lo cual permite a la membrana ser pasivamente selectiva para diferentes moléculas. El metabolismo celular mantiene la deformabilidad de los hematíes, tanto que pueden navegar por la microcirculación de los tejidos incluido el bazo sin ser destruidos. En esta situación, el ATP juega un papel fundamental actuando sobre el transporte, la hidratación celular y la quelación intracelular del calcio y puede ser usado por las proteína-cinasas para la fosforilización de la serina o treonina, que son residuos cerca de la zona de unión de la espectrina.

Rotura de la membrana. Puede ser por causas adquiridas o heredadas, pero la lesión final más frecuente parece ser el fallo del metabolismo celular para mantener un adecuado suministro de energía. En esta situación, el K^+ y el H_2O salen de la célula llevando a la deshidratación celular, aumentando la densidad y disminuyendo la deformabilidad, siendo más patente cuando el calcio está presente y los niveles de Na^+ están disminuidos. Ejemplos de hemólisis heredada son los secundarios a déficit enzimáticos o hemoglobinopatías. *Los ejemplos correspondientes a defectos intrínsecos de la membrana de tipo hereditario corresponden fundamentalmente a esferocitosis hereditaria, eliptocitosis, estomatocitosis y piropoiquilocitosis.* Los daños adquiridos de membrana pueden ser debidos a mecanismos físicos o químicos. Cada uno de ellos puede producir la lesión directa provocando la hemólisis intravascular o producir una alteración para que sea hemolizado por el sistema mononuclear fagocítico.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Es una anomalía de los hematíes con las características de ser más densos, redondos, más frágiles y susceptibles de sufrir hemólisis extravascular en el bazo. La primera descripción fue hecha por Vanlair y Masius en 1871 pero, posteriormente, Minkowski completó el cuadro describiendo las formas familiares y congénitas. Chauffard demostró el incremento de la fragilidad osmótica. A veces es conocida como *anemia de Chauffard-Minkowski*. Es la más frecuente de las anemias hemolíticas entre la población caucásica. La incidencia en raza negra es mucho menor.

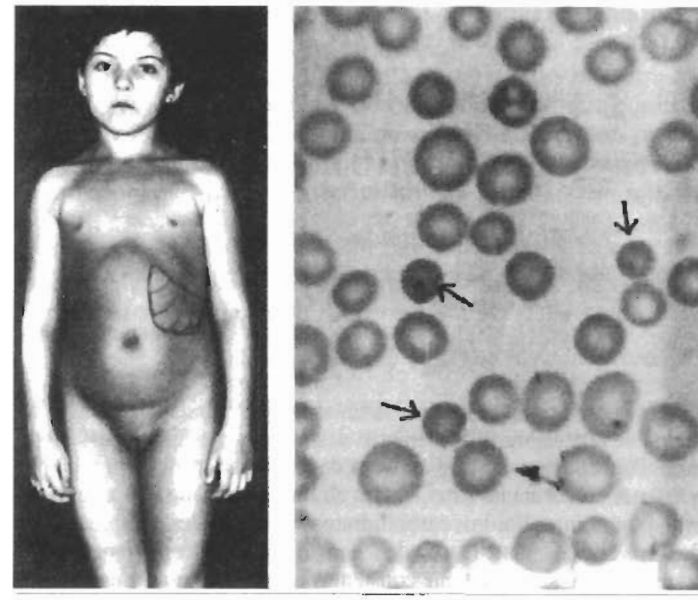


Figura 18.4.3. Esferocitosis hereditaria: palidez, ictericia, esplenomegalia.

El patrón de herencia es, normalmente, AD con el 50% de probabilidad de hermanos y descendientes del paciente afectos, independientemente del sexo. Aproximadamente, en el 10 al 25% de los casos no se puede demostrar ninguna alteración en los progenitores lo cual puede ser debido a una mutación espontánea, penetrancia incompleta o una forma AR. El gen dominante de la esferocitosis hereditaria asociado a un déficit de anquirina se encuentra en el cromosoma 8p.

Cuadro clínico. La esferocitosis hereditaria es congénita y los síntomas pueden ser muy variables, pero clásicamente se manifiesta por palidez, ictericia y esplenomegalia (Fig. 18.4.3), dependiendo de la intensidad del defecto y de la capacidad de compensación eritropoyética que tenga el paciente. En algunos pacientes la anormalidad de la membrana es detectada fácilmente por el bazo y tiene como consecuencia una intensa hemólisis con esplenomegalia; se produce bilirrubina de tipo no conjugada dependiendo de la capacidad de conjugación del hígado. Esta particularidad *puede causar en el período neonatal ictericia intensa* que tiene como característica manifestarse dentro de las primeras 24 horas de vida estando la cifra de bilirrubina sobre 12 mg/dL en niños a término y sobre 15 mg/dL en niños prematuros. Si no hay antecedentes familiares a veces es difícil poder diagnosticar la esferocitosis hereditaria en el período neonatal, ya que las sepsis e incompatibilidad ABO o RH pueden dar la misma imagen en los hematíes. Suele ser útil el estudio en los padres.

La eritropoyesis compensatoria por la médula ósea puede tener como resultado un aumento de las cavidades medulares hematopoyéticas haciendo un *ensanchamiento del díploe* o incluso desarrollar masas ectópicas hematopoyéticas, aunque estas situaciones no suelen ser lo habitual. En ocasiones pueden presentar *crisis aplásicas* con reticulocitopenia, descenso en médula ósea de los progenitores de la serie roja e ir asociado a leucopenia y trombocitopenia. La causa más frecuente suele ser por infecciones del parvovirus B19, aunque no siempre se encuentra involucrado. Otra causa suele ser durante el embarazo, cuando hay déficit de ácido fólico.

Las *crisis hemolíticas* también pueden ocurrir o acentuarse en el curso de un proceso vírico, teniendo que vigilar muy de cerca, los pacientes con esferocitosis que presentan cuadros de infección. Otros síntomas, como las úlceras en piernas, epistaxis, hemocromatosis, disfunciones endocrinas, problemas neurológicos y fallo renal agudo secundario a crisis hemolíticas se han descrito, pero en la actualidad y con los controles adecuados, estas complicaciones son mínimas.

Laboratorio. El hallazgo principal de esta alteración es la presencia de numerosos *esferocitos* en la extensión de sangre periférica que, como ya se dijo anteriormente, son hematíes pequeños, redondos y sin la palidez central característica de los hematíes normales. La hemoglobina suele

Cuadro 18.4.1. Alteraciones de proteínas de membrana en la esferocitosis hereditaria

Déficit de proteína de membrana	*Herencia y tipo de anemia hemolítica*	*Defecto molecular*	*Prevalencia*
Intenso. Déficit del 50% de espectrina	AR-intensa	α-espectrina	Rara
Leve-moderado. Déficit 20-30% de espectrina	AD-leve-moderada	β-espectrina	10%
Intenso. Déficit del 50% de espectrina + déficit de anquirina	?-grave	Anquirina	Rara
Leve-moderada. Déficit 20-30% de espectrina+anquirina	AD-leve-moderada	Anquirina	20% o más de parientes afectados
Déficit de banda 3	AD-leve-moderada	Proteína banda 3	15-20%
Déficit de proteína 4.2	AR+ovalocitosis	Proteína 4.2	Japón

Cuadro 18.4.2. Clasificación e indicación de la esplenectomía en la esferocitosis hereditaria

Clasificación	*Portador*	*Leve*	*Moderada*	*Grave**
Hemoglobina g/dL	Normal para la edad	11-15	8-12	6-8
Reticulocitos %	< 3	3,1-6	> 6	> 12
Bilirrubina µmol/L	< 17	17-34	> 34	> 51
Índice de reticulocitos	< 1,8	1,8-3	> 3	
Espectrina por hematíe (%)**	100	80-100	50-80	40-60
Resistencia fragilidad osmótica	Normal	Normal o ligeramente aumentada	Claramente aumentada	Claramente aumentada
Esplenectomía	No necesaria	No durante la infancia ni adolescencia	En edad escolar y antes de la pubertad	Sí, no antes de los 5 años de vida

*Valores pretransfusionales. **Normal (promedio + DE): 226 + 54 x 10^3 moléculas por hematíe.

variar entre 8 g/dL y valores normales según la capacidad de recuperación; los reticulocitos están alrededor del 10% pero pueden tener un rango muy amplio, pudiendo llegar hasta el 90%; la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) es generalmente más alta de lo habitual, siendo una característica bastante específica. La *resistencia a la fragilidad osmótica* y la autohemólisis son técnicas que pueden ayudar aunque en la práctica suelen ser poco útiles, ya que su sensibilidad está en relación directa con la presencia de esferocitos. La haptoglobina sérica está disminuida y la bilirrubina no conjugada está aumentada, en relación con el grado de hemólisis, aunque puede haber hemólisis sin aumento de bilirrubina siempre que la capacidad de conjugación del hígado sea buena.

Patogenia. Es una enfermedad muy heterogénea ya que comprende diferentes tipos de alteraciones funcionales y estructurales en la membrana del hematíe, como puede verse en el Cuadro 18.4.1. Las transfusiones cruzadas que se han realizado demuestran que los esferocitos sobreviven menos en los receptores normales y los hematíes normales sobreviven más en los pacientes con esferocitosis, lo que indica que el defecto es intrínseco.

Diagnóstico diferencial. Los esferocitos no son exclusivos o patognomónicos de la esferocitosis, sino que pueden observarse en otros procesos o enfermedades tales como la diseritropoyesis, hemoglobina inestable, anemia hemolítica autoinmune y otras anemias con presencia de hiperesplenismo. También pueden observarse en quemados, sepsis por *Clostridium perfringens*, hipofosfatemia acentuada y piropoiquilocitosis hereditaria. El mayor problema diagnóstico ocurre durante el período neonatal ya que la esplenomegalia no es frecuente, los reticulocitos son variables, suele haber presencia de esferocitos en el RN normal y los hematíes son osmóticamente muy resistentes.

Tratamiento. Las *transfusiones* se aplican durante las crisis hipoplásicas y, si la anemia es grave, por la hemólisis y no se puede compensar bien. La administración de *ácido fólico* puede recomendarse si las hemólisis son intensas hasta que se practique la *esplenectomía*, siendo ésta el tratamiento de elección, ya que se prolonga la vida media de los hematíes hasta el 80% de la normalidad. La ictericia suele desaparecer y la anemia tiende a resolverse dependiendo del hematocrito inicial y de la capacidad eritropoyética de la médula ósea. El crecimiento y desarrollo pueden estar atrasados si se mantiene la anemia crónica. La esplenectomía ha de realizarse pasados los 5 años de edad del paciente, dado el alto riesgo de infección (véase cap. 18.14).

En el Cuadro 18.4.2 se exponen los diferentes tipos clínicos de presentación de la esferocitosis, datos analíticos y la indicación de esplenectomía. No se ha demostrado que las nuevas vacunas del neumococo por debajo de los 2 años de edad permitan que la esplenectomía pueda indicarse antes de esa edad. La práctica de esplenectomía en pacientes que no hayan tenido muchas crisis hemolíticas y que no hayan necesitado tratamiento de soporte, siempre es un problema, pero la posibilidad de que ocurran está siempre presente y, además, el proceso hemolítico crónico que presentan estos pacientes hace que la *litiasis biliar* sea muy probable y, por consiguiente, ambos motivos son lo suficientemente importantes como para tener presente la indicación de esplenectomía independientemente de que haya tenido o no tratamiento de soporte. Las complicaciones tardías pueden ser rápidamente fatales, pero aproximadamente el 50% de las infecciones son por neumococo, pudiendo reducir el riesgo con profilaxis con penicilina en niños por debajo de cinco años de edad y por la administración periódica de la vacuna polivalente del neumococo y del *Haemophilus influenzae* después de los 2 años de edad.

Ocasionalmente la esferocitosis hereditaria es diagnosticada durante el embarazo, pero no está asociada a una mayor frecuencia de abortos, partos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino o mortalidad perinatal.

Evolución y pronóstico. Los síntomas pueden ser bastante variables. En algunos casos la anemia crónica afecta a la salud de los niños pero puede ser compatible con una vida muy larga. Antes de la esplenectomía pueden existir cuadros importantes y graves que pueden producir la muerte por fallo cardíaco o crisis hipoplásicas. Después de la esplenectomía las infecciones pueden ser peligrosas. A veces persiste hemólisis por la presencia de algún bazo accesorio.

ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA

Se debe a un defecto genético heterogéneo de las proteínas de la estructura de la membrana. La alteración morfológica característica de esta enfermedad consiste en que la forma de los hematíes es oval y están afectos entre el 50 y el 90% de los eritrocitos. Esta descripción fue realizada la primera vez por Dresbach en 1904. Las manifestaciones clínicas también pueden ser muy diversas, variando desde las formas asintomáticas de hemólisis hasta formas graves de hemólisis que requieren transfusiones frecuentes.

Prevalencia y genética. La eliptocitosis hereditaria ocurre en el 0,04% de la población general. La eliptocitosis hereditaria es más frecuente en los negros que en los blancos y hasta un 30% de la población en Melanesia y Malasia pueden ser portadores del defecto de estomatocitosis y eliptocitosis hereditaria.

Cuadro clínico. En alrededor del 12% hay evidencia o signos clínicos de hemólisis y las manifestaciones clínicas son muy superponibles a las de la esferocitosis hereditaria. La anemia es variable dependiendo de la capacidad de compensación de la médula ósea. Las hemólisis esporádicas pueden ocurrir en más de la mitad de los pacientes. En los lactantes, puede presentarse como picnocitosis y la anemia intensa se presenta con poca frecuencia. La eliptocitosis hereditaria se ha descrito

asociada a déficit de G-6-P-D, déficit de glioxalasa II, Hb S, Hb C, talasemia y telangiectasia hemorrágica.

Laboratorio. Abundantes eliptocitos en la extensión de sangre periférica es un hallazgo patognomónico. Los hematíes son un poco más estrechos que los normales y algo más largos, dándole la forma característica de elipse. Los hallazgos del laboratorio van en paralelo a los síntomas clínicos que presenta el paciente. En la mayoría de los pacientes la hemólisis es leve y con valores de hemoglobina mayores de 12 g/dL, los reticulocitos menos del 4% y la vida media del hematíe suele ser normal. Entre el 10 y el 15% de los pacientes con eliptocitosis la hemólisis es intensa y los niveles de hemoglobina son entre 9 y 12 g/dL, los reticulocitos cerca del 20% y la vida media del hematíe inferior a 5 días. En los casos graves la fragilidad osmótica de los hematíes antes y después de la incubación y autohemólisis sin glucosa o ATP está alterada.

Patogenia. La forma oval no está presente en los eritroblastos, pero empieza a aparecer en los reticulocitos y, de forma clara, en los hematíes. La forma más frecuente de eliptocitosis hereditaria está asociada con una variante de la cadena α-espectrina, fallando la interacción dímero-dímero de la espectrina. La gravedad clínica de esta enfermedad varía desde formas con poca sintomatología hasta formas serias de crisis hemolíticas. Las crisis hemolíticas de las eliptocitosis no suelen ser tan intensas como las esferocitosis ya que la propia forma de eliptocito hace que circule mejor y no se atrape tan fácilmente en el bazo o que el defecto de permeabilidad y la demanda metabólica no sea tan intensa. Las muestras de sangre incubadas *in vitro* muestran un aumento del flujo de Na^+ y una depleción del ATP, pero diversos estudios correlacionan que esto tiene escasa relación con el grado de hemólisis.

Diagnóstico diferencial. Los eliptocitos comprenden entre el 1 y el 15% de la sangre. Pueden estar aumentados en casos de macrocitosis, microcitosis, mielofibrosis, hemoglobinopatías y algunos déficits enzimáticos; pero su presencia no suele ser tan importante como en la eliptocitosis hereditaria. Otros cambios morfológicos, como el déficit de vitamina E o problemas nutricionales, pueden simular o parecer una eliptocitosis retrasando el verdadero diagnóstico, pero los estudios familiares pueden ayudar a distinguir la verdadera eliptocitosis hereditaria.

Tratamiento. Si la hemólisis es grave, la indicación de la transfusión es sintomática y la esplenectomía, generalmente curativa. Como en la esferocitosis hereditaria, los síntomas son escasos aunque persista la anomalía morfológica.

Evolución y pronóstico. Las personas asintomáticas tendrán una vida normal. La gravedad en el período neonatal ha sido atribuida a la hemoglobina fetal, que se une débilmente al 2,3-DPG y hace desestabilizar las interacciones de espectrina-actina-proteína 4.1. Los casos intensos semejan a verdaderas esferocitosis hereditarias y son susceptibles de aplasias y cálculos biliares. Los pacientes que responden a la esplenectomía también sobreviven normalmente si se tienen en cuenta todas las medidas de profilaxis anti-infecciosa.

PIROPOIQUILOCITOSIS HEREDITARIA

Es una anemia hemolítica congénita caracterizada por intensa anisocitosis, microesferocitosis y poiquilocitosis, con una serie de alteraciones bioquímicas y estructurales parecidas a las propias de la eliptocitosis. Los hematíes en la sangre periférica como esquistocitos, esferocitos y en diana, son como los observados en quemados e indican que son susceptibles a la fragmentación por el calor *in vitro*.

Prevalencia y genética. Es una enfermedad poco frecuente afectando predominantemente a los negros. La herencia puede ser AR o con doble heterocigocia para dos mutaciones de la *espectrina*. El diagnóstico prenatal puede ser realizado si se conocen las mutaciones. En la forma debida a doble heterocigocia, los genes mutantes pueden estar asociados con diferentes subunidades anómalas de cadenas α-espectrina. Algunos padres de pacientes homocigotos o dobles heterocigotos pueden tener una forma leve de eliptocitosis hereditaria.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio. Aparecen crisis hemolíticas que pueden ser desde moderadas a graves, con esplenomegalia, hiperbilirrubinemia no conjugada y, ocasionalmente, ictericia obstructiva. Los cifras oscilan desde 7 a 9 g/dL, con reticulocitos del 20 al 25%, aunque los hematíes fragmentados y microesferocitos causan una marcada disminución en el VCM, un incremento importante en la distribución del tamaño de los hematíes (RDW) y una elevada CHCM. La fragilidad osmótica y la autohemólisis también están aumentadas. Los *piropoiquilocitos* sometidos a una temperatura de 45-47 °C sufren una fragmentación importante, mientras que los hematíes normales presentan vesículas. La inestabilidad térmica no es específica, pero se ha observado en la mayoría de las mutaciones de la espectrina asociada con eliptocitosis y fenotipos de eliptocitosis hereditaria o piropoiquilocitosis.

Patogenia. Se han observado tres defectos importantes: 1) inestabilidad térmica de la espectrina; 2) dímeros anormales de la espectrina asociados a fragmentos anómalos de las subunidades de las cadenas α-espectrina como los observados en la eliptocitosis hereditaria, las cuales son menos marcadas y permite una mayor asociación de dímeros, dando como consecuencia una mayor formación de tetrámeros; 3) disminución del 30% de la espectrina, anormalmente también encontrada en eliptocitosis hereditaria. Todos los pacientes estudiados hasta la actualidad tienen una interacción dímero-dímero anormal de la espectrina y una estructura anormal de las unidades alfa de la espectrina. Normalmente, ambos padres de niños afectos son asintomáticos o presentas síntomas de eliptocitosis de forma poco intensa. Cada progenitor suele tener una mutación diferente de la espectrina y la mayoría de pacientes son dobles heterocigotos para una mutación de α-espectrina.

Diagnóstico diferencial. Moderadas poiquilocitosis pueden ser observadas en anemias hemolíticas microangiopáticas, después de quemaduras graves o situaciones de estrés oxidativo y en neonatos con picnocitosis. Es importante distinguir entre picnocitosis y formas no intensas de eliptocitosis hereditaria, ya que éstas también son termolábiles a diferencia de la esferocitosis que no lo es.

Evolución y pronóstico. Los pacientes sometidos a la esplenectomía responden bien y alcanzan cifras de Hb dentro de la normalidad.

ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA

Se caracteriza por presentar la forma central bicóncava del hematíe en forma de abertura de la boca. También han sido descritos como unicóncavos o en forma de copa. La forma hereditaria fue descrita en pacientes con fragilidad osmótica aumentada y pobre respuesta a la esplenectomía. Desde entonces, muchos de los casos descritos se han asociado a un incremento del agua intracelular dándole el nombre de *hidrocitosis*.

Prevalencia y genética. La incidencia de la forma hereditaria no es bien conocida. Varios defectos en los hematíes pueden producir esta alteración con o sin hemólisis. En algunas familias se ha demostrado la herencia AD.

Cuadro clínico. Los síntomas pueden ser muy variables. Los pacientes del tipo hereditario con hemólisis tienen la sintomatología muy parecida a la esferocitosis hereditaria.

Laboratorio. La extensión de la sangre periférica es muy característica, mostrando entre el 10 al 50% de estomatocitos. En los casos graves se presenta con anemia, reticulocitosis e hiperbilirrubinemia. El VCM y la fragilidad osmótica pueden estar aumentados pero, en general, están dentro de la normalidad.

Patogenia. La variabilidad en la presentación clínica y los estudios del laboratorio probablemente representan varios tipos de alteraciones en

la cantidad de agua intracelular de los hematíes. Los sistemas metabólicos de los hematíes parecen estar intactos pero, si los hematíes normales pueden parecer estomatocitos cuando son sometidos a diversas drogas y se unen a la pared celular, es posible que la mutación de algún gen pueda hacer lo mismo. Recientes estudios han demostrado un déficit de la banda 7 en la estomatocitosis hereditaria. La función concreta de la banda 7 no es bien conocida, pero esta deficiencia está asociada a una activación máxima del transportador K^+ Cl^-. El contenido total de lípidos de la membrana está aumentado pero la proporción de lípidos es, por lo general, normal. En otros casos se ha observado un aumento de fosfatidil serina y un descenso compensatorio en fosfatidil colina y fosfatidil etanolamina.

Diagnóstico diferencial. Las formas hereditarias deben ser distinguidas de las adquiridas por el mayor número de estomatocitos en los estudios familiares. Iguales alteraciones morfológicas pueden ser observadas en portadores de talasemia, saturnismo, esferocitosis hereditaria, mononucleosis infecciosa, cáncer, déficit de glutatión peroxidasa, déficit de glucosa fosfato isomerasa y hepatopatía.

Tratamiento. En pacientes con hemólisis de moderada a grave, las transfusiones son el tratamiento sintomático. La esplenectomía puede ser beneficiosa en algunos casos pero parcialmente curativa en otros, sugiriendo que la hemólisis puede ocurrir en tejidos extraesplénicos.

Evolución y pronóstico. Los pacientes asintomáticos y los que responden bien a la esplenectomía pueden desarrollar una vida normal. Se ha comprobado trombosis venosa portal secundaria a la trombocitosis intensa post-esplenectomía. Los pacientes que persisten con hemólisis padecen los síntomas de anemia crónica como astenia, escaso desarrollo pondo-estatural, ictericia, cálculos biliares e hiperplasia hematopoyética de la médula ósea.

XEROCITOSIS HEREDITARIA

Es una condición familiar en el cual los hematíes aparecen arrugados con Hb aglutinada en el centro o en la periferia. La deshidratación celular es la característica principal de esta alteración heterogénea.

Prevalencia y genética. Es una rara anormalidad cuya incidencia no está perfectamente establecida. Parece ser transmitida de forma AD.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio. Los pacientes moderadamente afectos de anemia presentan pocos síntomas. Se ha descrito la xerocitosis en nadadores profesionales. Por la pérdida de agua celular, la CHCM está elevada y la fragilidad osmótica, disminuida.El VCM está aumentado.

Patogenia y tratamiento. El defecto en los hematíes muestra una depleción de K^+ y contenido total de cationes, y no es reemplazado por el Na^+ equivalente. La pérdida de agua acompañante a este fenómeno origina la deshidratación celular, no pareciendo relacionado el flujo de K^+, ya que el metabolismo celular es normal y el calcio no está aumentado.

Diagnóstico diferencial. La morfología de sangre periférica debe ser diferenciada de las hemoglobinopatías, falta de hierro, talasemias y en algunas condiciones en las cuales también se observan hematíes espiculados, como enfermedades hepáticas y después de la esplenectomía.

Evolución y pronóstico. Si la anemia es moderada, la transfusión generalmente no es necesaria y la indicación de la esplenectomía no está muy establecida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aleo E, Gil C, Ataúlfo F et al. Xerocitosis congénita. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 542-5.
- Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F et al. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood* 2001; 97: 399-403.
- Birkenmeier CS, Barrer JE. Hereditary haemolytic anaemias: unexpected sequelae of mutations in the genes for erythroid membrane skeletal proteins. *J Pathol* 2004; 204: 450.
- Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd HJ et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004; 126: 455-74.
- Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis-defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Seminar Hematol* 2004; 41: 118-41.
- Millar DR, Baehner RL. Hemolytic anemia: membrane defects. Blood Diseases of Infancy and Childhood. 7ª ed. Filadelfia: Mosby; p. 272-315.
- Nathan DG, Orkin SH. Disorders of the erythrocyte membrane. Hematology of Infancy and childhood. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2003. p. 544-664.
- Perkins SL. Pediatric red cell disorders and pure red cell aplasia. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: S70-86.
- Sevilla Navarro J, Fernández Plaza J, Madero López L. Anemias hemolíticas. Alteraciones de la membrana eritrocitaria. En: Madero L, Muñoz Villa A, Hematología y Oncología Pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p. 59.
- Vela E, Cruz Hernández M. Anemias. En: Cruz M, Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon; 2001. p. 1404 (con citas bibliográficas de años previos).

18.5 Hemoglobinopatías y síndromes talasémicos

S. Rives

Las alteraciones en la producción de las cadenas de globinas de la hemoglobina pueden ser cualitativas (hemoglobinopatías estructurales) o cuantitativas, por déficit parcial o total en la síntesis de una de las cadenas de las globinas (talasemias). La hemoglobina es un tetrámero formado por 2 tipos de cadenas de globina codificadas por genes tipo alfa (α y ζ) agrupados en el cromosoma 16 y genes tipo beta (ε, γ^A, γ^G, β, δ) en el cromosoma 11. Durante el desarrollo desde el embrión hasta la edad adulta se producen distintas hemoglobinas, las embrionarias (Gower-1 $\zeta_2\varepsilon_2$, Gower-2 $\alpha_2\varepsilon_2$, Portland $\zeta_2\gamma_2$), la hemoglobina fetal (Hb F $\alpha_2\gamma_2$) y las hemoglobinas adultas (Hb A $\alpha_2\beta_2$ y Hb A_2 $\alpha_2\delta_2$). En el momento del nacimiento hay un predominio de Hb F (75%) y a los 6 meses de vida predomina ya la Hb A. La Hb A_2 aparece alrededor del nacimiento. En el adulto normal la Hb A constituye un 97% de las hemoglobinas, la Hb A_2 un 2,5% y la Hb F menos de un 1%.

HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES

Drepanocitosis o anemia de células falciformes

La sustitución de glutamina por valina en la posición 6 de la cadena β de la hemoglobina da lugar a la hemoglobina S (Hb S). El estado heterocigoto o portador (AS) ejerce un efecto protector frente a la malaria, por ello la distribución geográfica de la drepanocitosis se halla relacionada con zonas endémicas de malaria (Norte de África, África Sub-sahariana, Grecia, India Central y Península Arábiga). También está presente en América por los movimientos migratorios. En España, en los últimos años, con la inmigración africana y latinoamericana, el número de pacientes con drepanocitosis está aumentando.

Fisiopatología. Bajo condiciones de hipoxia, disminución del pH o deshidratación del hematíe, la Hb S precipita y forma polímeros que alteran la estructura del hematíe, que adopta forma de hoz (falciformación). Este cambio de conformación, junto con un aumento de la adhesividad del hematíe provoca oclusión de los vasos sanguíneos (fenómenos vaso-oclusivos) y hemólisis crónica. La presencia de Hb F disminuye la polimerización de la Hb S. Por ello, las crisis vaso-oclusivas son excepcionales en los primeros 6 meses de vida. Los síndromes drepanocíticos pueden deberse a la herencia homocigota de Hb S (HbSS), así como la herencia doble heterocigota de Hb S y de otra hemoglobinopatía como Hb C (HbSC), Hb D (HbSD) y otras, o si se hereda junto con una β talasemia ($S\beta^+$ o $S\beta^0$).

Clínica. La expresión clínica de la drepanocitosis es muy variable. Debido a la presencia de un elevado porcentaje de Hb F, en el período neonatal la drepanocitosis suele ser asintomática pero, a los 6 meses, ya puede ser manifiesta la hemólisis y el hipoesplenismo funcional, con riesgo elevado de sepsis por neumococo y otras bacterias encapsuladas. Las manifestaciones clínicas se deben principalmente a:

1. *Hemólisis crónica,* con anemia variable y complicaciones de la hemólisis como deformidades óseas por hiperplasia eritroide, colelitiasis, úlceras maleolares, crisis aplásicas e insuficiencia cardíaca.

2. *Infecciones,* debidas a un hipoesplenismo funcional y facilitadas por la isquemia tisular. La sepsis por neumococo es la principal causa de muerte en los niños con drepanocitosis. Dos de las medidas que han disminuido la mortalidad infantil en estos pacientes han sido la vacunación anti-neumocócica y la penicilina profiláctica hasta los 5 años de edad. Se recomienda la vacunación frente a neumococo con vacuna conjugada heptavalente a partir de los 2 meses de edad y la vacuna polisacárida de 23 serotipos a los 2 años de edad. También deben vacunarse frente a *H. influenzae*, meningococo, hepatitis B y gripe. Ante un episodio febril debe considerarse la posibilidad de sepsis por neumococo.

3. *Fenómenos vaso-oclusivos* ocasionan complicaciones agudas como crisis dolorosas por isquemia tisular y necrosis, y complicaciones crónicas por lesión terminal en diferentes sistemas y órganos. Las principales complicaciones según la localización, son:

Sistema esquelético: las crisis dolorosas óseas son una de las manifestaciones agudas más frecuentes. La intensidad y frecuencia son muy variables entre pacientes. Es frecuente que se manifiesten en forma de dolor, calor, edema e impotencia funcional, acompañados a veces de febrícula. Puede ser difícil el diagnóstico diferencial entre infarto óseo y osteomielitis. Por lo general, esta última da fiebre más alta y desviación a la izquierda en el hemograma. En los niños menores de 2 años las crisis vaso-oclusivas óseas afectan a los huesos de las manos y de los pies, dando lugar a dactilitis con edema y dolor (*síndrome de mano-pie*). Padecer dactilitis antes del primer año de vida se ha asociado a enfermedad de peor pronóstico. Las crisis dolorosas son más frecuentes en niños de mayor edad y suelen afectar a columna vertebral (Fig. 18.5.1), pelvis y huesos largos. Otras complicaciones osteoarticulares son la osteomielitis (principalmente por *Salmonella*) y la osteonecrosis de cadera y hombro.

Pulmón: el *síndrome torácico agudo* se define como la presencia de fiebre y sintomatología respiratoria junto con la aparición de un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax. Puede deberse a infarto pulmonar por falciformación y oclusión vascular y también por infección o por embolia grasa. Como la distinción es a menudo imposible y, de hecho, unas pueden complicarse con otras, se agrupan dentro de la denominación de síndrome torácico agudo. En los niños es más frecuente que sea de origen infeccioso (frecuentemente por *Mycoplasma* o por neumococo). Suele ser más leve que en adultos, pero se dan formas graves con requerimiento incluso de ventilación mecánica y exanguinotransfusión. El tratamiento debe realizarse con el paciente ingresado, con antibióticos que cubran *Mycoplasma* y neumococo, además de oxigenoterapia y transfusión sanguínea en los casos que lo requieran. Una de las complicaciones crónicas graves es la hipertensión pulmonar, que suele aparecer en la edad adulta (véase cap. 17.15).

Sistema nervioso central: una de las complicaciones más temibles es el accidente vascular cerebral (AVC). Generalmente es isquémico aunque puede ser hemorrágico. A los 20 años un 11% de los pacientes con drepanocitosis ha padecido un AVC, con un pico de máxima incidencia entre los 2 y 5 años. El tratamiento consiste en exanguinotransfusión parcial, con el fin de obtener una Hb S inferior al 30%. La probabilidad de padecer un segundo AVC es de alrededor del 60% en los pacientes que han tenido un AVC previo y este riesgo disminuye a menos de un 10% si se someten a transfusión repetida. La profilaxis primaria con transfusión crónica también está indicada en aquellos niños que presentan una velocidad media aumentada (superior a 200 cm/seg) medida por eco-Doppler de la arteria cerebral media o de la carótida interna. Aún más frecuentes son los infartos silentes, que a menudo se asocian a un déficit cognitivo y retraso escolar.

Figura 18.5.1. Vértebras en pez o en escalera, en un paciente con drepanocitosis.

Bazo: el secuestro esplénico es otra complicación aguda de esta enfermedad, debida al atrapamiento de drepanocitos en la circulación esplénica que produce una anemización brusca y aumento del tamaño del bazo. Suele suceder en los niños entre 3 meses y 5 años. En las formas graves puede ocasionar choque hipovolémico y ser mortal si no se transfunde urgentemente. La esplenectomía está indicada para evitar las recidivas en los mayores de 2 años. Por debajo de esta edad, en los casos que hayan presentado un secuestro esplénico grave, es recomendable la transfusión periódica hasta los 2 años de edad, seguida de esplenectomía. Es importante enseñar a los padres a palpar el bazo y a reconocer los síntomas para buscar atención médica de forma urgente en caso de sospecha de secuestro esplénico.

Sistema genito-urinario: es frecuente la hipostenuria que, en niños puede ocasionar enuresis y deshidratación. También puede afectarse el túbulo distal y origina acidosis renal y hematuria por necrosis papilar. En los glomérulos puede producirse esclerosis y dar lugar a proteinuria, que suele preceder a la insuficiencia renal crónica. Otro problema importante es el *priapismo*. Puede ser de corta duración o ser prolongado, de más de 3 horas. En este último caso se debe tratar con urgencia porque puede producir impotencia. El tratamiento inicial consiste en intentar la micción, analgesia e hidratación. Si no cede y dura más de 2 horas debe aspirarse sangre del cuerpo cavernoso e inyectar un vasoconstrictor. En caso de fracaso puede considerarse una exanguinotransfusión parcial o *shunts* quirúrgicos. Para prevenir nuevos episodios se administran agonistas adrenérgicos como la pseudoefedrina.

Ocular: puede aparecer una retinopatía proliferativa, sobre todo a partir de los 10 años, que es más frecuente en los pacientes doble hete-

rocigotos SC. Deben hacerse revisiones anuales para valorar si precisan fotocoagulación con láser. Una emergencia médica es el glaucoma secundario a traumatismo ocular que curse con hemorragia en la cámara anterior. Esta complicación también pueden presentarla los portadores (AS).

Tratamiento. *Crisis dolorosas:* el dolor puede ser intenso y precisar ingreso para hidratación y tratamiento con analgésicos antiinflamatorios (AINEs), asociados con opiáceos. El dolor crónico suele deberse a problemas ortopédicos como necrosis avascular, aplastamientos vertebrales o artropatía crónica.

Transfusiones: pueden ser simples, exanguinotransfusión parcial y repetidas. Las principales indicaciones de la transfusión simple son las crisis aplásicas, el secuestro esplénico, el síndrome torácico agudo y antes de una intervención quirúrgica (salvo en algunas intervenciones de cirugía menor) para prevenir complicaciones en el post-operatorio. No es recomendable transfundir por encima de una Hb de 10 g/dL, para evitar un aumento de la viscosidad sanguínea, que puede empeorar los fenómenos vaso-oclusivos. Las transfusiones periódicas tienen como objetivo mantener la Hb S por debajo del 30%. Algunas de las indicaciones de este tipo de transfusión son la profilaxis primaria (en los casos de alto riesgo por eco-Doppler) y secundaria del AVC y la profilaxis secundaria de secuestro esplénico en menores de 2 años. La exanguinotransfusión parcial, destinada a la obtención de una Hb S < 30% de forma rápida, está indicada en el AVC agudo y puede ser necesaria en el síndrome torácico agudo grave y otras situaciones de gravedad.

Hidroxiurea: aumenta la Hb F y con ello disminuye la falciformación. Otro efecto beneficioso es la reducción de la cifra de leucocitos, ya que se cree que también están implicados en los fenómenos vaso-oclusivos. La hidroxiurea disminuye la leucocitosis y aumenta la hemoglobina basal y la Hb F. Además, disminuye la frecuencia de las crisis dolorosas y del síndrome torácico agudo. Por el momento, en niños se restringen sus indicaciones a los pacientes con enfermedad grave, como aquellos que tienen crisis vaso-oclusivas que requieren ingresos frecuentes o síndrome torácico agudo grave o recidivante. Esta restricción se debe a que este fármaco se ha implicado en un aumento del riesgo de leucemia en pacientes con síndromes mieloproliferativos crónicos. De todas formas, este efecto no se ha demostrado, por el momento, ni en adultos ni en niños con drepanocitosis. Tampoco se ha observado una disminución de crecimiento o alteración del desarrollo sexual.

Trasplante de médula ósea: puede ser curativo; sin embargo, hay que sopesarlo con la morbi-mortalidad del procedimiento. Está indicado en pacientes menores de 16 años con enfermedad grave que dispongan de un hermano HLA-idéntico. El trasplante de donante no emparentado se contempla únicamente en casos muy graves.

Otras hemoglobinopatías

La mayoría de las hemoglobinopatías con significado clínico se deben a mutaciones en la cadena β de la hemoglobina, como la Hb C, Hb D y Hb E:

Hemoglobina C. Es una hemoglobina que tiende a cristalizar. Se da en África y en afro-americanos. El heterocigoto (AC) es asintomático. Los homocigotos (CC) pueden tener una anemia hemolítica leve. La herencia de Hb C y Hb S (SC) da lugar a un síndrome drepanocítico, generalmente de menor gravedad que la forma SS (microdrepanocitosis).

Hemoglobina D. Frecuente en la India. Los heterocigotos no tienen síntomas, los homocigotos pueden tener una anemia hemolítica leve y los dobles heterocigotos para Hb D-Punjab (una variante de Hb D) y S presentan un síndrome drepanocítico.

Hemoglobina E. Frecuente en la India y en el Sureste Asiático. Las formas heterocigotas (AE) y homocigotas (EE) son asintomáticas y se comportan como una talasemia *minor*, con microcitosis o discreta anemia microcítica. Las formas doble heterocigotas para Hb E y β-talasemia pueden comportarse como una talasemia intermedia o *major*.

Hemoglobinas inestables. Se trata de mutaciones *de novo* o heredadas la hemoglobina en los que la unión con el grupo *hem* de la hemoglobina es inestable y la proteína se desnaturaliza, con formación de cuerpos de Heinz. Existen muchos tipos, una de las más frecuente es la *hemoglobina de Köln*. Las personas heterocigotas no tienen síntomas. Las homocigotas pueden tener una anemia hemolítica crónica que se agudiza durante las infecciones o tras ingesta de fármacos oxidantes. El diagnóstico puede establecerse por la presencia de cuerpos de Heinz, electroforesis de hemoglobinas (aunque existen algunas formas con patrón electroforético normal) y por demostración de inestabilidad de la Hb. El tratamiento es similar al de otras anemias hemolíticas crónicas. Deben evitarse los fármacos oxidantes.

Hemoglobinas con alteración de la afinidad por el oxígeno. Las formas con aumento de afinidad por el oxígeno se asocian a poliglobulia secundaria. Pueden diagnosticarse por electroforesis en la mayoría de los casos. En otros es preciso estudiar la P_{50} y demostrar una desviación a la izquierda en la curva de disociación de la Hb. Suelen tener la eritropoyetina elevada o en el límite alto de la normalidad. Se debe ser cauto con las sangrías en estos pacientes porque podrían ocasionar hipoxia tisular. Las formas con disminución de la afinidad por el oxígeno pueden causar cianosis. La *Hb Kansas* es una de ellas.

Metahemoglobinemia

En la Hb el hierro del grupo hem debe estar en estado ferroso (Fe^{2+}) para el transporte adecuado de oxígeno. De forma fisiológica, la oxihemoglobina se oxida dando lugar a la metahemoglobina, en la que el hierro se encuentra en estado férrico (Fe^{3+}). Existe un mecanismo enzimático para reducir la metahemoglobina, la NADPH citocromo b5 reductasa, de manera que, en condiciones normales, ésta constituye alrededor del 1% de la Hb. Si es superior al 10% se produce cianosis visible y, si es superior al 35%, se originan síntomas relacionados con la hipoxia tisular, como cefalea, irritabilidad y disnea. Por encima del 70% suele ser letal.

La *metahemoglobinemia puede ser congénita o, mucho más frecuentemente, adquirida.* Las formas adquiridas se deben a exposición a tóxicos que oxidan el hierro del grupo *hem*, como el agua rica en nitratos, anestésicos tópicos como la benzocaína (que contienen algunos geles para aliviar el dolor por la erupción de los dientes en los bebés), anilinas presentes en algunos tintes o ciertos fármacos, como la metoclopramida o los análogos de la vitamina K. Los neonatos y lactantes son más vulnerables a la metahemoglobinemia tóxica por tener un contenido enzimático reductor inferior. El *tratamiento de las formas adquiridas* es el azul de metileno.

Las *formas hereditarias* se deben a: 1) hemoglobinas M, variantes de la Hb en las que, debido a la sustitución de un aminoácido, el hierro del grupo hem está en forma férrica; 2) déficit de la NADPH- citocromo b5 reductasa, de herencia AR. Los niños con Hb M son cianóticos pero, por otro lado, asintomáticos y no precisan tratamiento. En el caso de un déficit de NADPH citocromo b5 reductasa suelen tener entre un 10 y un 35% de metahemoglobina, que se manifiesta con cianosis, generalmente sin otros síntomas. Un pequeño subgrupo de pacientes tiene retraso mental asociado. La cianosis puede ser un problema estético y se trata con ácido ascórbico, que reduce la metahemoglobina.

TALASEMIAS

Se trata de un déficit cuantitativo en la síntesis de alguna de las cadenas globínicas de la hemoglobina, por lo que hay predominio de otras, sin que exista una hemoglobina anormal, como en las hemoglobinopatías propiamente dichas.

Beta talasemia

Existe un déficit cuantitativo de las cadenas β globina con desequilibrio en la síntesis de cadenas de globinas que da lugar a un exceso de cadenas α. Éstas se agregan y forman cuerpos de inclusión en los eritroblastos y en los hematíes y ello provoca una destrucción prematura tanto intramedular (eritropoyesis ineficaz) como esplénica (hemóli-

Cuadro 18.5.1. Clasificación de las talasemias

	Genotipo	*Electroforesis, hemoglobinas o HPLC*	*Hb basal/ VCM*	*Clínica*	*Tratamiento*
			β-talasemia		
Portador silente	β^+/β	↑Hb A_2 o normal	Normal/Normal	Asintomático	No precisa
Talasemia *minor* o rasgo talasémico	β^+/β, β^0/β	↑Hb A_2 (> 3,5%) +/- ↑Hb F (< 10%)	Normal o (↓) (> 9 g/dL)/VCM ↓	Asintomático	No precisa
Talasemia intermedia	β^+/β^+, β^+/β^0, otros*		Anemia moderada (> 7 g/dL)/ VCM ↓	Muy variable. Síndrome hemolítico crónico. Infecciones. Trombosis	> 1 año de edad, no dependencia transfusional, quelación, ácido fólico. Esplenectomía si hay hiperesplenismo
Talasemia *major*	β^+/β^0, β^0/β^0 (β^0/β)**, otros	↑↑Hb F (> 90%),	Anemia importante/VCM ↓	Dependencia transfusional. Deformidades óseas. Hemosiderosis Infecciones. Trombosis	Transfusiones crónicas y quelación. Trasplante de médula ósea. Esplenectomía si hay hiperesplenismo. Otros
			α-talasemia		
Portador silente	-α/αα	Normal salvo en período neonatal (Hb Barts ↑)	Normal/VCM normal o ligeramente ↓	Asintomático	No precisa
Talasemia *minor* o rasgo talasémico	--/αα, -α/-α	Normal salvo en período neonatal (Hb Barts ↑)	Normal o anemia leve/VCM ↓	Asintomático	No precisa
Enfermedad de hemoglobina H	--/-α	Hemoglobina H y Hb Barts en período neonatal	Anemia de moderada a intensa/VCM ↓	Síndrome hemolítico crónico de intensidad variable. Predomina la hemólisis sobre la eritropoyesis ineficaz	Ácido fólico Necesidades transfusionales muy variables
Hidropesía por hemoglobina de Barts	--/--	Hemoglobina Barts (γ4)	Anemia muy intensa/VCM ↓	Muerte intrauterina (hidropesía) o en período perinatal	Incompatible con la vida, salvo diagnóstico prenatal y transfusiones intrauterinas y tras nacimiento. Si sobreviven, candidatos a trasplante de médula ósea

*β^+/β y triplicación genes a (ααα/αα), β^0/hemoglobinopatía estructural (p. ej., β^0/E), β^0/β^0 y α-talasemia, otros.
**Existen formas heterocigotas dominantes, infrecuentes. VCM: volumen corpuscular medio.

sis). La Epo se eleva en respuesta a la anemia y origina una expansión de la MO, responsable de las deformidades óseas características. Por otro lado, la Epo aumenta la absorción intestinal de hierro. La sobrecarga férrica se agrava con las transfusiones y da lugar a una hemosiderosis secundaria, con repercusión en el sistema endocrino, páncreas, hígado y corazón.

Clínica. Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde el estado asintomático de la talasemia *minor* al de una anemia grave con dependencia transfusional de la talasemia *major*. Los pacientes con anemia crónica de intensidad moderada, sin dependencia transfusional, se agrupan dentro de la denominación de *talasemia intermedia*. Esta clasificación es clínica (Cuadro 18.5.1) y no existe una relación directa con el genotipo. La herencia de un solo alelo de β talasemia suele corresponder a la talasemia minor, pero en algún caso puede ir asociado a formas que clínicamente se comportan como una talasemia intermedia o incluso *major*. La herencia de dos alelos de β globina puede asociarse a formas intermedias o *major*. Esta heterogeneidad en la expresión clínica depende no sólo del tipo de mutación del gen β heredado, según produzca algo (β^+) o nada (β^0) de cadenas β, sino también de la herencia de otras variantes genéticas. Así, la herencia simultánea de α-talasemia o la persistencia hereditaria de la Hb F se asocian a formas menos graves.

Formas clínicas. *Talasemia minor.* Corresponde generalmente al estado heterocigoto. Los niños con talasemia minor permanecen asintomáticos y en el hemograma se detecta una anemia microcítica leve. En la morfología eritrocitaria destacan la microcitosis, hipocromía y los hematíes en diana. El diagnóstico puede establecerse por electroforesis de hemoglobinas en la que se objetiva un aumento de la hemoglobina A_2 (A_2 > o = 3,5%) con una Hb F que puede ser normal o algo elevada. Existen formas silentes, en las que no se detecta anemia ni microcitosis. No es preciso tratamiento.

Talasemia intermedia. Puede corresponder a la herencia de 1 ó 2 alelos de β-talasemia (Cuadro 18.5.1). La herencia simultánea de una α-talasemia, al disminuir el exceso de cadenas α, puede asociarse a un fenotipo intermedio. El diagnóstico de talasemia intermedia es clínico y se basa en la edad de presentación después del primer año de vida y en la no dependencia transfusional. Son pacientes que tienen una anemia hemolítica crónica con una Hb basal superior a 7 g/dL. Tienen esplenomegalia y pueden tener deformidades faciales y otros problemas óseos secundarios a la expansión de MO. Otro problema en estos pacientes es el riesgo aumentado de infecciones, que puede deberse a la esplenectomía, a la sobrecarga férrica y a las transfusiones sanguíneas.

La distinción entre la forma intermedia y la *major* no es fácil y es algo subjetiva. Es preciso un seguimiento clínico para evaluar los requerimientos transfusionales y los desarrollos pondo-estatural y óseo para poder distinguir ambas formas. También existe heterogeneidad dentro de este grupo. Algunos pacientes presentan pocas complicaciones mientras que otros tienen hemosiderosis secundaria y deformidades óseas. La esplenectomía está indicada en estos pacientes cuando la anemia se agrava por hiperesplenismo, aunque aumenta el riesgo de trombosis. La hidroxiurea, al elevar la Hb F, puede disminuir los requerimientos transfusionales en algunos pacientes. No es infrecuente que precisen tratamiento quelante del hierro. La insuficiencia cardíaca por hemosiderosis secundaria es la principal causa de muerte.

Talasemia major o anemia de Cooley. Generalmente es debida a la herencia de dos alelos de β-talasemia, aunque existen algunas mutaciones dominantes. La clínica suele iniciarse alrededor de los 6 meses de edad, con anemia grave que requiere transfusiones repetidas, esplenomegalia y deformidades óseas (cráneo en cepillo, facies oriental, Fig. 18.5.2). Debido a la sobrecarga férrica se produce una hemosiderosis secundaria con repercusión en corazón, sistema endocrino e hígado. Si no se establece régimen de hipertransfusión y quelación de hierro, fallecen en la 2ª década, principalmente por insuficiencia cardíaca o arritmia debidas a hemosiderosis miocárdica.

Tratamiento. *Hipertransfusión y quelación.* Si se establece régimen de hipertransfusión, con el fin de alcanzar una Hb pre-transfusional entre 9 y 10 g/dL y así suprimir la eritropoyesis, se evitan las deformidades óseas y la esplenomegalia masiva además de mejorar la calidad de vida. Es preciso añadir tratamiento quelante del hierro con des-

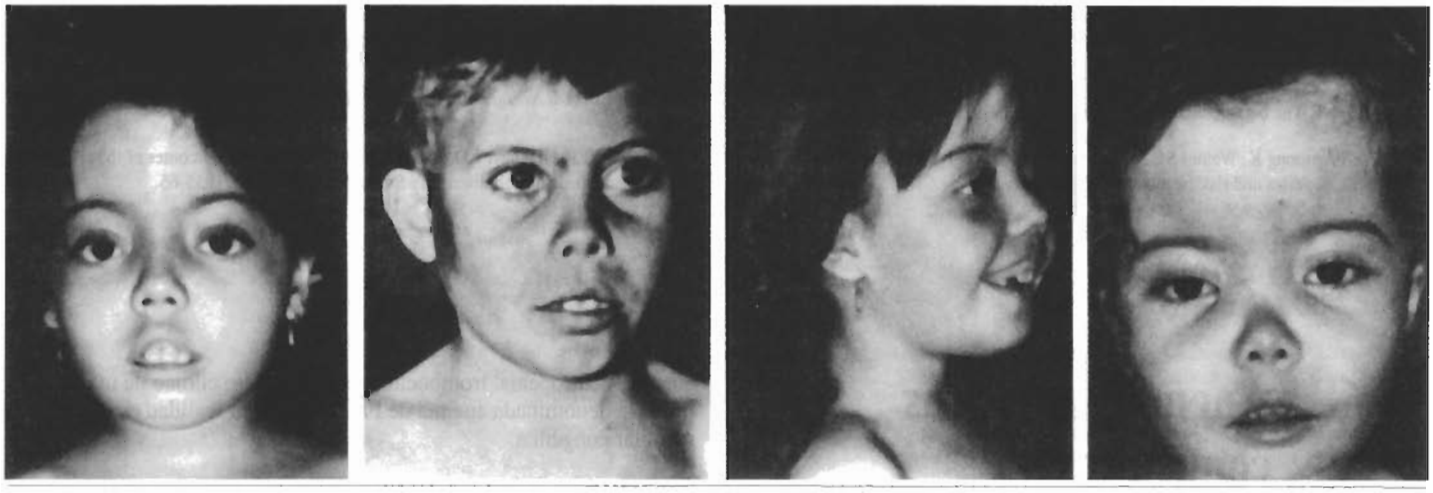


Figura 18.5.2. Aspecto típico de la facies en niños con talasemia *major*.

ferroxiamina subcutánea en bomba al menos 5 noches por semana. En la actualidad se empiezan a utilizar algunos quelantes orales (deferiprona, deferasirox), solos o en combinación con la desferroxiamina. La defiriprona oral tendría más eficacia para prevenir o mejorar la hemosiderosis cardíaca.

Las principales complicaciones en pacientes con este tratamiento son la hemosiderosis secundaria y las infecciones. La hemosiderosis da lugar a: 1) cardiopatía, que es la principal causa de muerte, incluso entre pacientes que siguen tratamiento quelante, 2) endocrinopatías, principalmente diabetes, hipotiroidismo, hipogonadismo e hipoparatiroidismo, 3) cirrosis hepática, agravada en los casos en que hay infección por virus de la hepatitis C. Las infecciones son una de las principales causas de mortalidad tras la cardiopatía. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de padecer infecciones graves por *Yersinia* (por la sobrecarga de hierro y por el tratamiento con desferroxiamina), por gérmenes encapsulados (en pacientes esplenectomizados), así como de infecciones transmitidas por la transfusión, principalmente hepatitis. Para ajustar el tratamiento quelante, deben mantenerse ferritinas inferiores a 2.500 µg/L, preferentemente alrededor de 1.000 µg/L. Las biopsias hepáticas con medición del contenido de hierro reflejan de forma más fiable la sobrecarga férrica. Recientemente se han establecido otros métodos no invasivos (SQUID, RM con T*2) para evaluar el contenido de hierro en hígado y en corazón.

Trasplante de progenitores hemopoyéticos. Es el único tratamiento curativo, y probablemente el de elección en pacientes con hermano HLA-idéntico, si bien la morbi-mortalidad del procedimiento hay que sopesarla con el tratamiento con hipertransfusión y quelación, con los que ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida. En los niños que carecen de un hermano compatible, puede plantearse un trasplante de donante no emparentado, aunque la morbi-mortalidad del procedimiento es superior a la del trasplante de un hermano.

Terapia génica. En la actualidad todavía no es posible, pero se trata de una enfermedad candidata (véase cap. 3.3).

Prevención. Es importante el asesoramiento genético en pacientes con talasemia *minor*. Se puede realizar diagnóstico prenatal y antes de la implantación. Los programas de cribado han conseguido, por ejemplo, conocer hasta el 90% de los portadores en algunas regiones de Italia.

Alfa talasemia

Déficit cuantitativo de cadenas α de las globinas. Se debe a mutaciones o deleciones en uno o más genes de las cadenas α, con la consecuente disminución o ausencia de producción de la α globina. Si la deleción o mutación afecta a 1 de los 4 genes de α globina, no suele haber alteraciones hematológicas o son mínimas (formas silentes). Si están alterados 2 genes, se manifiesta en forma de una anemia microcítica leve (rasgo talasémico). Si están inactivos 3 genes, habrá anemia microcítica de moderada a grave, así como un exceso de cadenas β que forman tetrámeros (β4) o hemoglobina H. Por ello, a esta enfermedad se la conoce como enfermedad de la hemoglobina H. Cuando las deleciones o mutaciones afectan a los 4 genes de la α globina, generalmente se produce la muerte intraútero o al poco de nacer, debida a *hydrops fetalis*. En el feto la hemoglobina predominante es la *hemoglobina de Barts*, formada por tetrámeros de cadenas gamma (γ4).

Enfermedad de Hb H. Es una *forma de α-talasemia* que generalmente se comporta como una talasemia intermedia, con una anemia hemolítica moderada. A diferencia de la β-talasemia *major*, la anemia en la α-talasemia se debe más a hemólisis que a eritropoyesis ineficaz. Por lo general, en situación basal los pacientes no necesitan transfusiones, aunque pueden anemizarse y requerir transfusiones tras infecciones, en el embarazo, en crisis aplásicas, tras ingesta de fármacos oxidantes o si existe un hiperesplenismo. Puede haber retraso en el crecimiento durante la infancia y sobrecarga férrica en la edad adulta. El *tratamiento* es de soporte, con transfusiones cuando se agrava la anemia. Es recomendable dar suplementos de ácido fólico. Debe vigilarse la sobrecarga férrica e instaurar tratamiento quelante si ésta tiene lugar. Cuando hay esplenomegalia importante e hiperesplenismo, está indicada la esplenectomía.

Otras talasemias

Puede existir un déficit cuantitativo en otras cadenas de las globinas, o en más de una cadena. Así, en la δ-talasemia hay un déficit de cadenas δ y una disminución de Hb A_2. En la δβ-talasemia, hay una disminución de la producción tanto de cadenas δ como β, con un aumento compensatorio de la Hb F.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed S, Saleen M, Modell B et al. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. *N Engl J Med* 2002; 347: 1162-8.
- Anderson LJ, Wonke B, Prescott E et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalssemia. *Lancet* 2001; 360: 516-20.
- Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ et al. Thalassemia. *Hematology* 2004: 14-34.
- Chen GCN, Lu CG, Sun HF et al. Successful match unrelated bone marrow transplantation in a patient with thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 579-81.
- Chui DHK, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood* 2003; 101: 791-800.
- García-Arias MB, Cantalejo-López MA, Cela de Julián ME et al. Enfermedad de células falciformes: registro de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *An Pediatr* (Barc) 2006; 64: 78-84.

- Kral MC, Brown RT, Nietert PJ et al. Transcranial Doppler ultrasonography and neurocognitive functioning in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2003; 112: 324-31.
- Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341: 99-109.
- Ohere-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288-94.
- Steinberg MH, Barton F, Castro O et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289: 1645-51.
- Vela E, Cruz M. Anemia. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 655.
- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1855-65.

18.6 Anemias aplásicas congénitas (fallo medular congénito)

I. Badell, J. Cubells

En la práctica clínica pediátrica se suele utilizar el término de *anemia aplásica* para referirse a un cuadro que afecta a la función medular de manera diversa tanto de forma cuantitativa como cualitativa. En efecto, no siempre se trata de anemia exclusivamente, es decir, disminución de hematíes y hemoglobina y sus consecuencias, sino que a menudo se afectarán las otras series hematopoyéticas con neutropenia y trombocitopenia. Para la afectación aislada de la serie eritrocítica es más apropiado el término de *anemia hipoplásica o eritroblastopenia*, reservando el de anemia aplásica para la alteración de las tres series. A su vez, ambas pueden ser congénitas (anemia aplásica congénita, AAC; anemia hipoplásica congénita, AHC) o bien adquiridas: anemia aplásica adquirida AAA y anemia hipoplásica adquirida, AHA. El resultado suele ser una *pancitopenia* con disminución patológica tanto de hematíes como de plaquetas y neutrófilos. De ahí que otro término sea usado con creciente frecuencia, el de *síndrome de fracaso medular*. Además de menos difundido hasta ahora tiene sus inconvenientes, en cuanto que puede ser debido a lesión de las células progenitoras celulares, pero también a una hematopoyesis ineficaz, donde los progenitores medulares están aumentados.

La distinción entre citopenia de origen medular o periférico se efectúa por el examen de MO, comprobando la disminución de producción del precursor hematopoyético correspondiente. Es importante la realización de una *biopsia medular* para la confirmación diagnóstica de aplasia medular. Los síndromes mielodisplásicos se presentan también como citopenias si bien el examen medular confirmará una médula hipercelular y rasgos mielodisplásicos. Aproximadamente un tercio de las aplasias medulares en la infancia son constitucionales, siendo la más frecuente la anemia de Fanconi. Ante un cuadro clínico de aplasia medular en un niño o adulto joven, se debe considerar siempre la posibilidad de una etiología constitucional, sobre todo en presencia de un síndrome malformativo. En el Cuadro 18.6.1 se ofrece una visión global de este problema, no frecuente en clínica pediátrica, ya que su incidencia viene a ser la mitad de la conocida en leucemia. En este capítulo se presentan los datos de mayor interés pediátrico referentes a las anemias aplásicas e hipoplásicas congénitas, es decir, fallo medular y citopenia de origen congénito. En el capitulo 18.7 se trata de los procesos adquiridos.

ANEMIAS APLÁSICAS CONGÉNITAS

Como se ha indicado se producirá, de manera inicial o evolutiva, una disminución patológica de las tres estirpes celulares de la médula ósea: anemia, neutropenia, trombocitopenia. El cuadro clínico de mayor interés es la denominada anemia de Fanconi, que en realidad es una aplasia medular congénita.

Anemia de Fanconi

Etiología. Es una afección genética con herencia AR, con diversos genes clonados. La incidencia de portadores llega hasta 1/200, si bien los casos descritos no alcanzan el millar. Su mutación produce trastornos en la reparación del ADN con dificultad para el desarrollo de las células hematopoyéticas progenitoras y, por consiguiente, pancitopenia. El trastorno genético conlleva también predisposición a las neoplasias. Se ha demostrado la influencia del déficit del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), de células madre, de IL-6 y mayor sensibilidad a IFNgamma. Los linfocitos presentan en el cariotipo roturas cromosómicas espontáneas, que aumentan al ser expuestos al diepoxibutano. En la prueba se anota el número de células con rotura y la cantidad de roturas en cada célula. Se destaca el fenómeno del mosaicismo: en algunos pacientes, tras presentar una mutación, sus células sanas presentan una ventaja proliferativa sobre las células Fanconi, pudiendo negativizar el test de fragilidad cromosómica.

Cuadro 18.6.1. Sistemática etiopatogénica general de las anemias aplásicas (fallo medular y citopenias)

Congénitas (aplasia medular congénita)
- Anemia aplásica congénita
  - Anemia de Fanconi
  - Anemia de Estren-Dameshek
  - Síndrome de Shawchman-Diamond
  - Disqueratosis congénita
  - Trombocitopenia amegacariocítica
  - Disgenesia reticular
  - Panmieloptisis congénita
- Anemia hipoplásica congénita
  - Síndrome de Blackfan-Diamond
  - Síndrome de Pearson
  - Anemias diseritropoyéticas
  - Trombocitopenias y neutropenias congénitas
  - Otras

Adquiridas (aplasia medular adquirida)
- Anemia aplásica adquirida
  - Virus: parvovirus, virus hepatitis, virus EB, VIH, CMV
  - Fármacos. Tóxicos
  - Radiaciones
  - Inmunopatías. Timoma
  - Idiopática (etiología desconocida)
  - Panmieloptisis adquirida (neuroblastoma, leucemia)
- Anemia hipoplásica adquirida
  - Crisis aplásicas en anemias hemolíticas
  - Eritroblastopenia transitoria del lactante
  - Infecciones prenatales
  - Inmunodeficiencias
  - Fármacos y tóxicos

Otros síndromes
- Síndrome mielodisplásico
- Hemoglobinuria paroxística nocturna

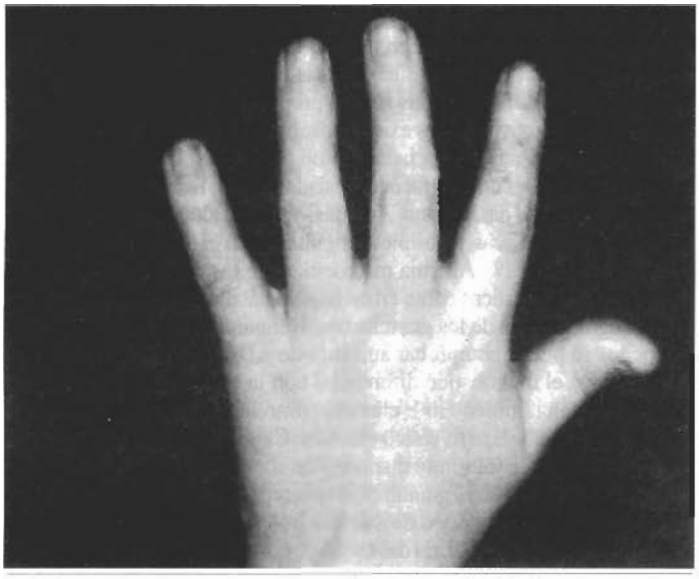


Figura 18.6.1. Hipoplasia del pulgar en la anemia de Fanconi.

Genéticamente es un trastorno heterogéneo y complejo: hasta el momento se han descrito 12 genes distintos involucrados en la enfermedad. Se conocen como FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ/BRIP1, FANCL y FANCM. La mayor parte de los pacientes presentan la mutación en el primero señalado. A nivel mundial, los grupos de complementación que siguen al grupo FANCA en frecuencia son el FANCC y el FANCG, pero varía mucho según el área geográfica y la etnia. Así, por ejemplo, mientras se han encontrado más de 100 mutaciones diferentes para el gen FANCA, en el gen FACCC se ha descrito sólo una mutación ancestral, que la presentan más del 80% de estos pacientes. En la etnia gitana española, en la que es frecuente la anemia de Fanconi (1/64-1/70), se ha detectado la misma mutación en el gen FANCA, que es distinta de la detectada en gitanos de otros países.

Manifestaciones clínicas. Además de la anemia incluyen diversas malformaciones (80%), en especial de la mano como hipoplasia del dedo pulgar en el 50% (Fig. 18.6.1). Los pacientes presentan talla baja, hiperpigmentación cutánea y manchas café con leche. Otras alteraciones son: manos pequeñas, polidactilia, alteraciones de cúbito y radio, hipogonadismo, alteraciones faciales, anomalías oculares y malformaciones renales, entre otras. En la piel alternan zonas de hiperpigmentación con otras hipopigmentadas, predominando en cuello y tronco. La facies es característica, con microcefalia, ojos pequeños, epicantus y orejas de implantación baja. Puede existir retraso mental.

Sangre periférica. Las alteraciones hematológicas suelen diagnosticarse a la edad de 7-8 años. La trombopenia suele ser la manifestación inicial, seguida de anemia y neutropenia. La anemia está precedida de un aumento del VCM >100 fl, que ya puede observarse desde los primeros años de vida. Los hematíes son macrocíticos con frecuente anisocitosis y poiquilocitosis. Es anormalmente alto el contenido de Hb F y de antígeno i, datos que distinguen de las anemias aplásicas adquiridas.

Cariotipo. Muestra típicamente roturas cromosómicas.

Médula ósea. Es aplásica o hipocelular. Inicialmente se puede observar una hiperplasia de la serie roja con rasgos diseritropoyéticos o megaloblásticos. Evoluciona hacia médula hipocelular con distribución en damero inicial, aumento de grasa e infiltración por linfocitos, células plasmáticas y cebadas. Puede presentar mielodisplasia y evolucionar hacia la leucemia, que aparece en el 40% de los pacientes hacia los 40 años de edad. Es posible un patrón de diseritropoyesis en el estudio de la ferrocinética. El diagnóstico se confirma por la citada fragilidad cromosómica ante el diepoxibutano.

Pronóstico. Las células de estos pacientes presentan una alteración en la reparación del ADN, así como dificultad en la eliminación de radicales libres de oxígeno. Son paciente predispuestos a neoplasia: leucemia, tumores hepáticos (adenoma, hepatocarcinoma), carcinomas de células escamosas gastrointestinales, orofaríngeos y anorrectales. En mujeres se han descrito también neoplasias de vulva, cuello uterino y mama. Todo esto agrava el pronóstico, además de los efectos de la anemia, su tratamiento y las malformaciones.

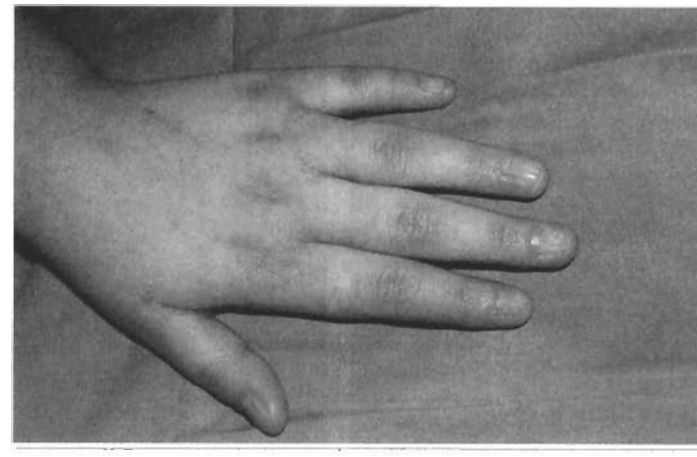


Figura 18.6.2. Disqueratosis congénita.

Diagnóstico prenatal. Es posible por el estudio del cariotipo y de la genética molecular. Es importante conocer la mutación que presenta cada familia para el diagnóstico molecular.

Diagnóstico diferencial. Se establece principalmente con la aplasia medular grave adquirida, la disqueratosis congénita y la trombocitopenia congénita, que se citan aparte. La prueba de fragilidad cromosómica con diepoxibutano sólo es positiva en la anemia de Fanconi.

Tratamiento. Una vez diagnosticado el paciente, debe efectuarse un control clínico-analítico cada 3-4 meses y un aspirado medular anual con citogenética para evaluar la posible aparición de una alteración clonal. El tratamiento de la anemia de Fanconi es expectante si aún no necesita soporte transfusional. Si inicia necesidades transfusionales y dispone de donante familiar HLA idéntico de progenitores hematopoyéticos, se realiza el *trasplante.* Debido a la mayor sensibilidad a la quimioterapia, los protocolos de acondicionamiento actuales están basados en dosis muy bajas de ciclofosfamida u otros de intensidad reducida, intentando obviar la radioterapia. Los resultados con hermanos HLA idénticos son superiores al 70%, si bien con donante no emparentado los resultados son ostensiblemente inferiores, aproximadamente del 30%. Si no se dispone de donante adecuado y el problema más importante es la anemia, se procede a administración de *andrógenos* con buena respuesta de la serie roja.

Terapia génica. Con ella se intentará introducir en las células del paciente una copia correcta del gen mutado y corregir el defecto a nivel de las células hematopoyéticas. Se cree que la inserción del gen en una reducida población de células madre convertiría al paciente en un mosaico de Fanconi, con mejoría analítica.

Anemia de Estren-Dameshek

Los trastornos hematológicos y neoplásicos son en todo similares a los descritos en la anemia de Fanconi, pero sin los estigmas clínicos.

Disqueratosis congénita

Herencia. Tiene una etiología genética con herencia ligada al X, aunque hay casos AR o AD.

Sintomatología. Hiperpigmentación cutánea, distrofia ungueal en manos y pies y leucoplaquia lingual. Otras alteraciones pueden ser catarata, blefaritis y epífora. El síntoma inicial es la anemia de instauración más lenta que en el síndrome de Fanconi, de modo que a veces sólo se diagnostica al comienzo de la adolescencia o segunda década de la vida (Fig. 18.6.2).

Sangre periférica. La anemia predomina en la mitad de los casos, pero antes o después hay datos de pancitopenia. Hb F aumentada. Estos pacientes pueden presentar fragilidad cromosómica espontánea, que no aumenta con diepoxibutano, diferenciándose de la anemia de Fanconi.

Pronóstico. Es malo con neoplasias en el 10%: carcinoma escamoso, adenocarcinoma orofaríngeo y gastrointestinal.

Tratamiento. Los andrógenos sólo consiguen mejoría transitoria en la mitad de los casos. Si hay necesidades transfusionales, el tratamiento de

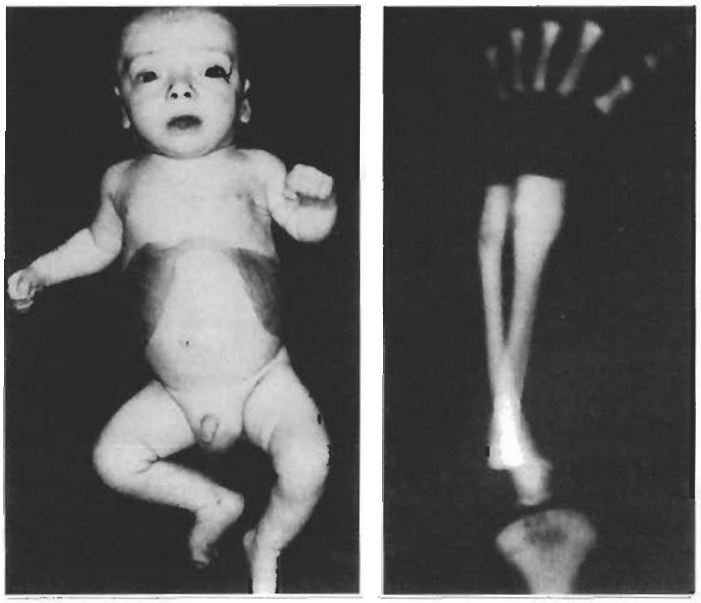


Figura 18.6.3. Anemia panmieloptísica congénita en la osteopetrosis infantil o enfermedad de Albers-Schönberg precoz y grave.

elección es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, obviando la irradiación. Los resultados son malos, sugiriendo que el epitelio y el endotelio de estos pacientes presentan una gran sensibilidad a la quimioterapia. La aplicación de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida podría favorecer la evolución. *Prevención.* Es posible el asesoramiento genético mediante demostración de la anomalía en el locus Xq28.

Síndrome de Shwachman-Diamond

Herencia. AR. *Clínica.* Manifestaciones precoces en los primeros meses de vida con predominio de la neutropenia y sus consecuencias. Anomalías físicas en el 40% de los pacientes: baja talla, alteraciones esqueléticas (disostosis metafisaria). La vida media es de 35 años.

Sangre periférica. Hb F aumentada. Cariotipo normal. *Médula ósea.* Hipocelularidad en general o detención en la serie mieloide.

Tratamiento. Se empezará por la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos. En formas graves está indicado el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Prevención.* Se puede hacer diagnóstico prenatal a través de la neutropenia. Para más datos véase el capítulo 18.8 sobre neutropenias.

Para trombocitopenias véase el capítulo 18.11. Acerca de panmieloptisis congénita por *osteopetrosis* véase el capítulo 24.3 (Fig. 18.6.3).

Trombocitopenia amegacariocítica

Herencia. Ligada al X o AR. Se han descrito anomalías en el receptor de la trombopoyetina. *Clínica.* Manifestación muy precoz en la primera semana de vida con anomalías físicas en el 40%, pero no en las manos: cardíacas, renales, neurológicas, esqueléticas.

Sangre periférica. Predomina la trombocitopenia. En el 45% de los pacientes hay también anemia aplásica. Hb F aumentada. No hay fragilidad cromosómica. *Médula ósea.* Destaca la ausencia de megacariocitos o su pequeño tamaño.

Tratamiento. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Pronóstico.* Malo con vida media de 3 años y riesgos de leucemia en el 5%. *Prevención.* Es posible diagnóstico prenatal al comprobar la trombocitopenia fetal.

ANEMIAS HIPOPLÁSICAS CONGÉNITAS

Anemia de Blackfan-Diamond (eritroblastopenia congénita)

Etiología. La mayoría de los casos son esporádicos, pero en el 20% puede demostrarse herencia AR o AD. En la cuarta parte de los pacientes se comprueba un defecto del gen DBA1 con locus en 19q13. Otro gen implicado está localizado en 8p. El mecanismo parece ser un aumento de la apoptosis en los progenitores hematopoyéticos o bien un defecto del receptor de la activación de Epo o de la señal de transducción.

Sintomatología. El primer síntoma es la palidez anémica intensa, manifestada en la mayoría de los casos en el primer año de vida y casi siempre en el primer trimestre. A veces existe *hydrops* fetal. La mitad de los pacientes presentan anomalías asociadas, como pulgar con tres falanges, talla baja y deformidades cráneo-faciales: paladar ojival, fisura palatina, hiperteloristmo y puente nasal plano. Además, sordera, alteraciones esqueléticas, renales y cardíacas y posibles dificultades en el aprendizaje.

Sangre periférica. Anemia macrocítica sin las características de las anemias megaloblásticas como cifras bajas de ácido fólico y vitamina B_{12} o hipersegmentación de los granulocitos. Reticulocitos muy bajos. En los eritrocitos se puede comprobar aumento de ADA (adenosindeaminasa), lo que apoya el diagnóstico diferencial con la eritroblastopenia adquirida. Presentan también Hb F elevada como indicio de persistencia de eritropoyesis fetal. Hierro sérico elevado. Cariotipo, normal.

Médula ósea. Están muy disminuidos los precursores de los eritrocitos, pero las otras series granulocítica y trombocítica son normales. Con los datos citados se pueden descartar otros tipos de eritroblastopenia adquirida, como la transitoria del lactante, por virus o aplasia en anemias hemolíticas (véase cap. 18.7).

Tratamiento. La corticoterapia (prednisona, 2 mg/kg/día, repartida en tres dosis) consigue una respuesta positiva en el 75% de los niños, manifestada por el aumento de reticulocitos en sangre periférica al cabo de 1-3 semanas y de precursores en MO. Conseguida la normalización de la Hb se procede a disminuir la prednisona o dejar dosis mínimas, si bien la mitad de los pacientes acaban por tolerar mal el tratamiento hormonal y requerir transfusiones repetidas y quelación del hierro con deferoxamina. En algunos casos la esplenectomía puede disminuir los requerimientos transfusionales si se comprueban signos de hiperesplenismo. En los casos resistentes a la corticoterapia se han probado, sin resultados concluyentes, los andrógenos, la gammaglobulina EV, EPO, IL-3, globulina antitimocito, ciclofosfamida y ciclosporina. Lo que sí puede resultar curativo es el trasplante de MO.

Pronóstico. Hay que contar con un 20% de remisiones espontáneas y un 5% de neoplasias, leucemia o mielodisplasia, calculándose una vida media de 40 años.

Síndrome de Pearson

Etiología. Hay heterogeneidad genética, dentro de las deleciones del ADN mitocondrial. *Clínica.* Es un síndrome médula-páncreas, asociando a los trastornos hematológicos, los correspondientes a fibrosis pancreática con afectación tanto exocrina como endocrina. Alteraciones neuromusculares. Falta de medro.

Sangre periférica. Anemia macrocítica con Hb F aumentada, predominando inicialmente la neutropenia y posible trombocitopenia. *Médula ósea.* Son característicos los eritroblastos y mieloblastos vacuolados.

Tratamiento. Para la neutropenia se puede administrar inicialmente factor estimulante de colonias de granulocitos, para la anemia, transfusiones y, si hay diabetes, insulina. Para más datos véanse los capítulos 15.20 y 18.8.

Otras aplasias medulares congénitas

En los síndromes de *Dubowitz* y *Seckel*, descritos en el capítulo de dismorfología (véase cap. 3.10), puede asociarse un síndrome de fallo medular, lo mismo que en la *disgenesia reticular* (inmunodeficiencia grave con neutropenia). Existen, además, *anemias aplásicas familiares* que asocian el fallo medular con distintos cuadros malformativos, distintos de la anemia de Fanconi y que presentan diferentes patrones hereditarios. En todas estas afecciones, el tratamiento de elección es el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La *hemoglobinuria paroxística nocturna* se expone con las anemias hemolíticas en el capítulo 18.3.

ANEMIAS DISERITROPOYÉTICAS

Constituyen un grupo de anemias congénitas caracterizadas por eritropoyesis ineficaz, cambios típicos en los eritroblastos (binuclearidad,

multinuclearidad, puentes internucleares) y un cierto grado de hemólisis. La destrucción de progenitores en la médula y en la periferia produce hiperbilirrubinemia y aumento de LDH, acortamiento de la vida media eritrocitaria, esplenomegalia, ictericia y hemosiderosis, por hiperabsorción crónica de hierro principalmente.

Diagnóstico. La enfermedad suele apreciarse en adolescentes y adultos jóvenes por una anemia moderada. Rara vez se manifiesta en el RN, pero han sido descritos casos con *hydrops* fetal. Hay que investigar los antecedentes de muerte intraútero y de *hydrops* fetal en embarazos previos. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con las anemias hemolíticas congénitas y talasemias. Se distinguen tres tipos principales: I, II y III. La herencia en el tipo I y II es AR y la anemia moderada o media. En el tipo III la herencia es AD y la anemia media. El tipo II tiene como característica biológica principal la positividad del *test de Ham* (lisis en suero acidificado), por lo que se denomina HEMPAS y también presenta eritroblastos con dos o más núcleos. En el tipo I hay escasos eritroblastos binucleados. El tipo III presenta eritroblastos gigantes y destacada multinuclearidad.

Tratamiento. La mayoría de los pacientes, con anemia moderada, no requieren tratamiento. La esplenectomía se indica si hay hiperesplenismo. Tratamiento quelante del hierro para evitar hemosiderosis. En los casos de diagnóstico neonatal, con anemia grave y requerimientos transfusionales, se recomienda el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alter PA, Guinasn EC, Maciejewsky JP. Bone Marrow failure. A child is not a just a small adult (but an adult can have a childhood disease). Libro Educacional. American Society of Hematology ASH 2005. p. 96-103.
- Alter BP. Cancer in Fanconi anemia. *Cancer* 2003; 15: 425-40.
- Benler M, Wilson DB, Mason JP. Dyskeratosis congenital and telomerase. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 23-8.
- Bielorai B, Hughes MR. Anerbach AD et al. Successful umbilical cord blood transplantation for Fanconi Anemia using preimplantation genetic diagnostic for HLA-matched donor. *Am J Hematol* 2004; 77: 397-9.
- Buchanan GR. Oral megadose methylprednisolone therapy for refractory Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 553-6.
- Cruz M, Vela E. Anemias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1404 (con citas bibliográficas de años previos).
- D'Andrea A. New insight from Fanconi anemia. *Blood* 2003; 203: 1.
- Grompe M, D'Andrea AD. Fanconi anemia and DNA repair. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2253-9.
- Jonje H, Patel KJ. The emerging genetic and molecular basic of Fanconi anemia. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 446-59.
- Kawasaki H, Akano T, Kobayashi Y. The effect of thrombopoietin on erythroid progenitors in Blackfan-Diamond anemia. *Int J Hematol* 2002; 75: 382-4.
- Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry. *Blood* 2003; 101: 1249-56.
- Maciejewsky JP, Risitano A, Sloand EM et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities involving from aplastic anemia. *Blood* 2002; 99: 3129-35.
- Muñoz Villa A, Madero López L. Síndromes de fracaso medular. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y oncología pediátricas. Madrid: Ergon, 2005. p. 93.
- Urban C, Benesch M, Sykora KW et al. Non-radiotherapy conditioning with stem cell transplantation from alternative donors in children with refractory severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transpl* 2005; 35: 591-4.
- Vlachos A, Federman N, Reyes-Haley C et al. Hematopoietic stem cell for Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transpl* 2001; 27: 381-6.
- Vulliamy T, Marrone A, Goldman F et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenital. *Nature* 2001; 413: 432-5.

18.7 Anemias aplásicas adquiridas (aplasia medular adquirida)

I. Badell, J. Cubells

Su incidencia es de 2 a 6 casos por millón de habitantes y por año, presentándose por igual en ambos sexos. Se caracteriza por una pancitopenia en sangre periférica, secundaria a una disminución o ausencia de progenitores hematopoyéticos en MO. Se diferencia del síndrome mielodisplásico, que también cursa con fracaso medular, por presentar éste una médula ósea hipercelular con dishemopoyesis. En niños la mayoría presenta un cuadro clínico de aplasia medular muy grave.

Etiología. Se ha relacionado principalmente con radiaciones, fármacos, tóxicos, infecciones víricas y enfermedades autoinmunes. Actualmente la mayoría de los casos de aplasia medular adquirida (70-80%) no se relacionan con ninguna etiología y se definen como idiopáticas. Una forma especialmente grave es la secundaria a hepatitis vírica (Cuadro 18.7.1).

Patogenia. En la aplasia medular adquirida secundaria a radiaciones, fármacos y tóxicos, se produce una toxicidad directa sobre los progenitores hematopoyéticos. La aplasia medular adquirida idiopática se relaciona con un mecanismo autoinmune mediado por los linfocitos T y por el que se afecta la hematopoyesis. Los linfocitos CD4 y CD8 producen IL-2 que, a su vez, induce la proliferación y activación de los linfocitos citotóxicos CD4 y CD8. Éstos segregan IFN-gamma, TNF-alfa y FAS-ligando, causantes de la inhibición de la hematopoyesis y de la destrucción de progenitores más maduros. Esta respuesta inmunitaria alterada podría estar relacionada con una infección viral o con la exposición a un fármaco o tóxico.

Clínica. La mayoría de niños se presentan con un cuadro clínico de diátesis hemorrágica, astenia e infección, de un mes de evolución aproximadamente. Debe efectuarse una anamnesis y exploración orientadas en la búsqueda de antecedentes familiares hematológicos, relación con tóxicos, infecciones, medicamentos y malformaciones.

Diagnóstico. Debe efectuarse un hemograma completo, reticulocitos en % corregidos para cifra de Hb o hematocrito, Hb F, prueba de Coombs directa, vitamina B_{12} sérica, folato sérico y eritrocitario, test de Ham y de sacarosa, búsqueda de expresión de marcadores monoclonales sobre hematíes (CD 59), monocitos (CD 14) y sobre granulocitos (CD 24 ó CD 16), eritropoyetina sérica, sideremia, transferrina, saturación de transferrina, ferritina sérica, haptoglobina, bioquímica sanguínea completa incluyendo función hepática, estudio inmunológico con inmuno-

Cuadro 18.7.1. Causas de aplasia medular adquirida

Secundaria
• Radiaciones (clínicas prolongadas, dosis dependientes; accidentales)
• Fármacos y sustancias químicas
– Habituales: quimioterápicos, benceno
– Idiosincrasia: cloranfenicol, antiinflamatorios, antiepilépticos
• Virus: CMV, EBV, VIH, Parvovirus B19, VHB, VHC, VH no ABC
• Enfermedades inmunológicas: autoinmunidad, inmunodeficiencias
• Timoma
• Hemoglobinuria paroxística nocturna
• Preleucemia
Idiopática

Cuadro 18.7.2. Criterios de gravedad en aplasia medular adquirida

Aplasia medular grave
- Celularidad en médula ósea inferior al 25% de la normalidad, asociado al menos a dos de los siguientes criterios:
  - Neutrófilos < 0,5 x 10^9/L
  - Plaquetas < 20 x 10^9/L
  - Reticulocitos corregidos para hematocrito inferiores al 1%

Aplasia medular muy grave
- Igual que la anterior pero con neutrófilos < 0,2 x 10^9/L

Aplasia medular moderada
- Pancitopenia de origen medular que no cumple criterios de aplasia medular grave o muy grave

globulinas, poblaciones linfocitarias, ANA, anticuerpos antiplaquetarios y antineutrófilos y serologías víricas (CMV, EBV, parvovirus, hepatitis).

Es imprescindible para el diagnóstico la realización de un aspirado medular y una *biopsia de médula ósea*. La biopsia informa mejor del aspecto global medular que la citología del aspirado medular. El *estudio citogenético medular* es importante para diferenciar con un síndrome mielodisplásico, si bien se describen patologías relacionadas, de forma que si un paciente presenta una alteración citogenética clonal, probablemente responderá peor a la inmunosupresión y tendrá más posibilidades de evolucionar a síndrome mielodisplásico o a leucemia. El estudio de fragilidad cromosómica con diepoxibutano para descartar anemia de Fanconi debe realizarse siempre en un paciente joven con aplasia medular, inclusive en ausencia de malformaciones. Interesa realizar precozmente el tipaje leucocitario HLA-A, B, DR en el paciente y hermanos para conocer si dispone de donante familiar HLA compatible para realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En caso de precisar búsqueda de donante no emparentado, se debe realizar un tipaje HLA más completo.

Se define la *aplasia medular* cuando un paciente presenta Hb inferior a 10 g/dL o hematocrito menor del 30%, plaquetas inferiores a 50 x 10^9/L y leucocitos menos de 3,5 x 10^9/L o granulocitos inferiores a 1,5 x 10^9/L. Se acompaña de disminución de celularidad en la biopsia ósea medular en ausencia de fibrosis o infiltrado neoplásico. Los *criterios de gravedad* de la aplasia se exponen en el cuadro 18.7.2.

Diagnóstico diferencial. Descartar la presencia de malformaciones sugerentes de aplasia medular constitucional. Debe realizarse también un estudio de fragilidad cromosómica con diepoxibutano para descartar una anemia de Fanconi, así como un estudio específico para diferenciar la hemoglobinuria paroxística nocturna, que incluye el test de Ham y de sacarosa y la búsqueda de expresión de marcadores monoclonales sobre hematíes (CD 59), monocitos (CD 14) y sobre granulocitos (CD 24 o CD 16). Los estudios de anticuerpos frente a las diferentes líneas celulares pueden ayudar a diagnosticar una pancitopenia autoinmune.

Tratamiento. En caso de aplasia grave o muy grave, el paciente debe ingresar en una habitación de aislamiento con flujo laminar o aire filtrado a presión positiva para evitar infecciones. Se deben evitar transfusiones para evitar sensibilización del paciente. En caso de necesitarlas, éstas deben ser irradiadas, para prevenir una enfermedad del injerto contra huésped transfusional. El tratamiento de elección es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) a partir de un donante familiar HLA compatible. En caso de no disponer de donante, se pone en marcha la búsqueda y se inicia el tratamiento inmunosupresor, habitualmente con gammaglobulina antitimocítica, asociada a corticoides y ciclosporina o a altas dosis de ciclofosfamida.

Resultados. Con el TPH familiar compatible realizado precozmente se consigue una supervivencia en más del 80% de los niños, con una recuperación completa hematológica. El tratamiento de acondicionamiento actual consiste en la asociación de ciclofosfamida y gammaglobulina antitimocítica. Debe evitarse la irradiación, ya que en seguimiento a largo plazo se ha observado una mayor incidencia de neoplasias secundarias. A pesar de que pueden aparecer las complicaciones del TPH como enfermedad del injerto contra huésped aguda y crónica, se observa menos evolución a mielodisplasia o leucemia. Es importante la infusión de un elevado número de progenitores hematopoyéticos. Los resultados con inmunosupresión son inferiores y habitualmente la recuperación hematológica no es completa. Los TPH a partir de donante no emparentado tienen peores resultados y deben realizarse ante ausencia de respuesta a la inmunosupresión. Los *tratamientos de acondicionamiento* requieren mielosupresores y radioterapia, si bien se han descrito tratamientos menos mieloablativos pero muy inmunosupresores, basados en la administración de fludarabina asociada a otros fármacos.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales caracterizadas por hematopoyesis ineficaz y evidentes alteraciones morfológicas. Representan el 5% de las neoplasias hematológicas infantiles. Las citopenias suelen afectar a las tres series hematopoyéticas, presentando alteraciones morfológicas y funcionales. La MO se caracteriza por hipercelularidad y rasgos de mielodisplasia. Se distinguen tres grupos:

1. LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil.
2. Leucemia mieloide del síndrome de Down.
3. Síndrome mielodisplásico primario, o secundario a un tratamiento quimioterápico o una enfermedad medular previa.

Los síndromes mielodisplásicos se clasifican actualmente en: *citopenia refractaria, anteriormente denominada anemia refractaria* (AR), *anemia refractaria con exceso de blastos* (AREB) y *anemia refractaria con exceso de blastos en transformación* (AREBt). Dada la rareza de esta enfermedad en niños, se ha creado un grupo cooperativo internacional para el estudio y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos en la infancia (*European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood*). En esta etapa de la vida son más frecuentes los subtipos más agresivos, como la AREB y la AREBt. El tratamiento de elección es el TPH alogénico.

Leucemia mielomonocítica juvenil. Constituye el 50% de los síndromes mielodisplásicos infantiles. Es una enfermedad que se observa en los dos primeros años de la vida, más frecuente en varones y que se caracteriza por cuadro clínico de fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia, palidez cutáneo-mucosa y *rash* cutáneo. En la sangre periférica destaca leucocitosis superior a 10 x 10^9/L con aumento de precursores mieloides y monocitosis superior a 5 x 10^9/L. Pueden presentar trombopenia y aumento de Hb F. La MO es hipercelular con hiperplasia mieloide y monocitoblástica, disminución de megacariocitos y rasgos diseritropoyéticos. El estudio citogenético muestra alteraciones clonales en el 30-40% de los pacientes. El curso clínico es rápidamente agresivo.

Terapéutica. Con quimioterapia no se suele conseguir la remisión completa ni supervivencia prolongada. El tratamiento de elección es el TPH alogénico.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Enfermedad adquirida, rara en la infancia y caracterizada por cuadro clínico de hemólisis intravascular, hemoglobinuria nocturna, trombosis, infecciones y fallo medular. Requiere una mutación somática en el gen PIG-A, resultando en una deficiencia de proteínas ligadas a ese gen en los progenitores hematopoyéticos (CD16, CD24, CD52, CD55, CD59, CD58, CD66b/67, CD73, CD87, CD90, CD108), que son más susceptibles a lisis por el complemento, condicionando hemólisis, trombosis y fallo medular (aplasia medular o síndrome mielodisplásico). El tratamiento de elección es el TPH alogénico. Se expone también en el tema de anemias hemolíticas (véase cap. 18.3).

ANEMIAS HIPOPLÁSICAS ADQUIRIDAS

Se trata de citopenias adquiridas, con afectación dominante de la serie roja, aunque pueden existir factores predisponentes constitucio-

nales y alteración secundaria de otras series, más excepcionalmente. La entidad de mayor interés pediátrico es la eritroblastopenia transitoria de la infancia, seguida de las crisis aplásicas eritroides en las anemias hemolíticas, factores tóxicos o químicos, infecciones prenatales e inmunopatías.

Eritroblastopenia transitoria de la infancia. Es la más frecuente de las anemias hipoplásicas adquiridas, afectando a niños, por lo demás sanos, de 6 meses a 3 años de edad. *Etiopatogenia.* Se trata de una inhibición inmunológica transitoria de la eritropoyesis, estando precedida a menudo por una infección viral. *Sangre periférica.* Además de la anemia, los reticulocitos están disminuidos, asociando en un 20% neutropenia. No hay macrocitosis ni aumento de la Hb F por encima de lo normal para la edad. ADA eritrocitaria normal, No es rara la trombocitosis, por una posible acción de la Epo, con cierto parecido con la trombopoyetina. *Médula ósea.* Disminución de los precursores eritroides. *Tratamiento.* A veces es suficiente una transfusión única. Si es preciso repetirla, se deberá reconsiderar el diagnóstico.

Eritroblastopenia en anemias hemolíticas constitucionales. Son conocidas las crisis de anemia aplásica por depresión de la serie roja a nivel medular, en pacientes afectos de anemias hemolíticas, como la esferocitosis y drepanocitosis. Parece que el factor desencadenante es el parvovirus, por lo que no suelen ocurrir más de una vez.

Eritroblastopenia por factores conocidos. Las mismas causas de anemia aplásica adquirida, antes citadas, pueden deprimir de manera aislada la estirpe eritropoyética, como pueden ser el cloranfenicol, los antiinflamatorios o los antiepilépticos, en cuyo control el hemograma periódico es obligado.

Eritroblastopenia infecciosa. Puede ser de origen prenatal (en especial por parvovirus) o postnatal, por los mismos agentes citados a propósito de la aplasia medular adquirida.

Eritroblastopenias inmunológicas. Se pueden citar las que acompañan al LED, las inmunodeficiencias congénitas y las inmunodeficiencias adquiridas (VIH, fármacos inmunodepresores), que a veces provocan una depresión medular eritrocítica aislada. En este grupo puede interesar la prueba terapéutica con gammaglobulina EV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ades L, Mary JY, Robin M et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2004; 103: 2490-7.
- Alter PA, Guinan EC, Maciejewski JP. Bone Marrow failure: a child is not a just a small adult (but an adult can have a childhood disease). Libro educacional. American Society of Hematology ASH 2005. p. 96-103.
- Bagby GC, Lipton JM, Sloand EM, Schiffer ChA. Marrow failure. Libro educacional de la American Society of Hematology ASH 2004. p. 318-36.
- Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005; 365: 1647-56.
- Corbeel l. Immune-mediated aplastic anemia. *Eur J Pediatr* 2005: 164: 688-9.
- Cruz M, Vela E. Anemias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría 8ª ed. Madrid: Ergon; 2001. p. 1404 (con citas bibliográficas de años previos)
- Gupta V, Ball SE, Sage D et al. Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia usin alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. *Bone Marrow Transpl* 2005; 35: 467-71.
- Hasle H, Baumann I, Bergsträsser E et al. The internatinal prognostic scoring system (IPSS) for childhood myelodysplastic síndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia* 2004; 18: 2008-14.
- Maciejewsky JP, Risitano A, Sloand EM et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood* 2002; 99: 3129-35.
- Muñoz Villa A, Madero L. Síndromes de fracaso medular. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y oncología pediátricas. Madrid: Ergon; 2005. p. 93.
- Nattan DJ, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Hematology of infancy and childhood. 6ª edición. Filadelfia: Ed. Saunders; 2003.
- Skepper G, Kemgen A, Elinder G. Transient erythroblastopenia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 294-8.
- Stara J, Locatelli F, Niemeyer CM, on behalf of the European Working group on Myelodysplastic syndrome and pediatric diseases working party of the EBMT. Stem cell transplantation for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transpl* 2005; 35: S13-S16.
- Urban C, Benesch M, Sykora KW, Schwinger W, Lackner H. Non-radiotherapy conditioning with item cell transplantation from alternative donors in children with refractory severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transpl* 2005; 35: 591-4.
- Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Inter Med* 2002; 136: 534-42.

18.8 Neutropenia

S. Fernández-Plaza, L. Madero

El sistema fagocítico está constituido por células originadas en la médula ósea (MO) cuya misión fundamental es destruir y digerir partículas extrañas. Está integrado por dos grupos celulares: granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos tisulares). Los neutrófilos desempeñan un papel fundamental en las fases agudas de la respuesta inflamatoria y la defensa frente a infecciones bacterianas, circulan por el torrente sanguíneo y, posteriormente, migran hasta las zonas de daño tisular donde liberan diferentes agentes citotóxicos que destruyen los elementos agresores.

Los granulocitos se originan de células pluripotenciales en la MO, en un proceso complejo (véase cap. 18.1), que requiere un microambiente adecuado y la actuación de factores de crecimiento hematopoyético específicos. Existen dos factores de crecimiento hematopoyético que se encargan de regular la producción y desarrollo de los neutrófilos: el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitomacrofágicas (GM-CSF). Los neutrófilos permanecen en MO aproximadamente 14 días. Durante este período tienen lugar los estadios iniciales de proliferación y diferenciación celular y las fases finales de la maduración. Posteriormente pasan a un *pool* de reserva en la médula cuyo tamaño supera 20 veces la población de neutrófilos circulantes. Tras ser liberados en la circulación periférica permanecen en ésta durante 6-10 horas. Posteriormente los neutrófilos migran a través de las células endoteliales a los tejidos, atraídos por la acción de sustancias quimiotácticas liberadas en el foco de la infección. Una vez en el foco de infección, eliminan los microorganismos agresores. Pueden permanecer en los tejidos entre uno y doce días antes de que tenga lugar su destrucción mediante un mecanismo de apoptosis.

Las alteraciones del sistema fagocítico constituyen aproximadamente el 18% del total de las inmunodeficiencias primarias (véase cap. 4.3). En este capítulo se revisa la neutropenia, que se define como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1,5 x 10^9/L, incluyendo los segmentados circulantes y los cayados. El RAN es variable en función de factores como la edad, la raza o el ejercicio, ente otros. En función de la cifra de neutrófilos, se puede clasificar en: leve 1-1,5 x 10^9/L; moderada 0,5-1 x 10^9/L; grave < 0,5 x 10^9/L. Esta clasificación se relaciona con el riesgo de desarrollar infecciones piógenas.

Causas de neutropenia. La neutropenia puede ser debida a trastornos en la producción, la destrucción periférica de neutrófilos o la combinación de ambas. Consecuentemente, los síndromes neutropénicos descritos en este capítulo se agrupan según la causa subyacente del trastorno: un defecto intrínseco de los progenitores o la acción de agentes extrínsecos como fármacos, infecciones o anticuerpos (Cuadro 18.8.1).

Cuadro 18.8.1. Clasificación de la neutropenia

Neutropenia causada por alteraciones intrínsecas de los neutrófilos y sus precursores
- Neutropenia cíclica
- Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann)
- Mielocatexis
- Neutropenias asociadas a enfermedades metabólicas
  - Síndrome de Shwachman-Diamond
  - Glucogenosis Ib
  - Aciduria metilmalónica
  - Síndrome de Pearson
  - Síndrome de Barth
- Neutropenias asociadas a inmunodeficiencias primarias
  - Disgenesia reticular
  - Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
- Síndrome de hiper IgM
  - Defecto de IgA. Inmunodeficiencia combinada grave
  - Síndromes de insuficiencia medular
  - Anemia de Fanconi. Disqueratosis congénita

Neutropenia causada por factores extrínsecos
- Infecciones. Fármacos
- Inmunes. Defecto nutricional
- Infiltración de médula ósea

Manifestaciones clínicas. La principal consecuencia de la neutropenia es un incremento de la susceptibilidad del organismo a sufrir infecciones bacterianas. Las cutáneas son las más frecuentes, incluidas las celulitis y los abscesos cutáneos superficiales y profundos. También son frecuentes las neumonías, otitis media y las sepsis. A la hora de evaluar un proceso infeccioso en un paciente neutropénico, hay que tener en cuenta que los síntomas y signos locales de infección, como exudado y fluctuación, pueden ser menos evidentes o incluso faltar. En la mayoría de los casos, la flora endógena es la responsable de las infecciones; no obstante, también se producen frecuentes colonizaciones por microorganismos nosocomiales. Los aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos son el *S. aureus* y las bacterias gramnegativas.

ALTERACIONES INTRÍNSECAS DE LOS NEUTRÓFILOS Y SUS PRECURSORES

Neutropenia cíclica

Es un trastorno esporádico o AD que se caracteriza por oscilaciones regulares y periódicas del número de neutrófilos. El RAN oscila entre 0,1 x 10^9/L y 1,5 x 10^9/L, aproximadamente cada 21 ± 3 días en la mayoría de los casos. Algunos pacientes también asocian oscilaciones de los recuentos de reticulocitos, plaquetas y monocitos. La incidencia estimada es de 0,5 a 1,0 caso por millón de habitantes.

Síntomas. Comienzan de manera típica durante el primer año de vida. Los períodos de neutropenia suelen tener una duración de 3-6 días y se acompañan de malestar general, fiebre y anorexia. También son frecuentes las úlceras de mucosas, principalmente de la boca y del tracto digestivo (aftas orales, gingivitis, faringitis, abscesos perirrectales y periodontitis), y la inflamación de los ganglios linfáticos. Las infecciones graves son poco frecuentes; no obstante, los pacientes pueden desarrollar cuadros sépticos durante los períodos de neutropenia. Aunque la neutropenia cíclica se considera habitualmente una enfermedad benigna, hasta un 10% de los pacientes fallecen de complicaciones infecciosas. Se han descrito casos fatales de sepsis por *Clostridium* procedentes de úlceras del aparato digestivo en estos niños.

Diagnóstico. Se obtiene realizando recuentos al menos dos o tres veces por semana durante un mínimo de 6 semanas. Los aspirados medulares realizados durante el período de neutropenia demuestran hipoplasia o bien un "parón" madurativo en la fase de mielocito. Tanto en los pacientes con formas esporádicas, como en las formas dominantes de neutropenia cíclica, se han detectado mutaciones en el gen de la elastasa de los neutrófilos (ELA-2), una proteasa sintetizada durante la fase de maduración de promielocito/mielocito. Estas mutaciones podrían ocasionar una apoptosis acelerada de los precursores de los neutrófilos con formas mutadas de ELA-2.

Tratamiento. Actualmente se recomienda la administración profiláctica de G-CSF a todos los pacientes con neutropenia cíclica. El G-CSF reduce la duración de la neutropenia y aumenta el recuento mínimo de neutrófilos durante estos períodos. Habitualmente, dosis de 2-5 µg/kg/día administrados diariamente o en días alternos son suficientes. Por otro lado, la identificación y tratamiento precoz de los procesos infecciosos durante los períodos de neutropenia constituyen una parte fundamental. En la mayoría de los pacientes los síntomas mejoran con la edad. No se han descrito casos de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en niños diagnosticados de neutropenia cíclica, incluidos los tratados con G-CSF.

Neutropenia congénita grave

Trastorno descrito por primera vez por Kostmann como enfermedad AR con neutropenia grave, se han identificado también casos esporádicos y AD. Su incidencia estimada es de uno o dos casos por millón de habitantes, con similar distribución en ambos sexos.

Fisiopatología. Inicialmente se planteó la posibilidad de un defecto en la producción de factores estimulantes de colonias (G-CSF) o en la respuesta de los precursores de los neutrófilos a estos factores. Hay niveles normales o aumentados de G-CSF en suero, y la actividad biológica de la molécula endógena es normal. Por otro lado, el número de receptores para G-CSF localizados en la superficie de las células de la serie mieloide en los pacientes con *síndrome de Kostmann* también es normal. Se han identificado mutaciones similares a las descritas en pacientes con neutropenia cíclica en el gen de la elastasa (ELA-2). Se piensa que la mutación del gen podría originar una apoptosis acelerada de los precursores de los neutrófilos de algunos de estos niños.

Manifestaciones clínicas. Las cifras de neutrófilos totales son inferiores a 0,2 x 10^9/L de forma crónica, favoreciendo infecciones bacterianas graves desde el primer año de vida: onfalitis en el momento del nacimiento, neumonías, otitis medias de repetición, infecciones cutáneas y abscesos perirrectales, entre otras. En la mayoría de los casos se produce diseminación sanguínea de la infección con aislamiento en los hemocultivos de *Staphylococcus*, *E. coli*, *Pseudomonas* y hongos. Existe un riesgo significativamente alto de desarrollar un síndrome mielodisplásico o una transformación leucémica (leucemia mieloide aguda). Según los datos publicados por el Grupo Francés de Estudio de la Neutropenia Congénita Grave, el riesgo acumulado de desarrollar una leucemia aguda o un SMD es del 8,1% a los 20 años, relacionándose con la dosis acumulada de G-CSF, aunque se desconoce su mecanismo exacto de producción. La transformación en SMD o leucemia mieloide aguda (LMA) se ha asociado con una o varias anormalidades genéticas, como la monosomía 7 y las mutaciones del oncogén *ras* del receptor G-CSF.

Diagnóstico. El RAN en *sangre periférica* es inferior a 0,2 x 10^9/L de forma mantenida, junto con anemia leve, trombocitosis y un incremento de la cifra de monocitos y eosinófilos. La MO demuestra un desarrollo normal hasta el promielocito con "parón" madurativo en los estadios posteriores. Los promielocitos se encuentran con frecuencia ligeramente aumentados y presentan núcleos de morfología atípica junto con vacuolización del citoplasma. También es frecuente la eosinofilia y monocitosis en la MO. Las series eritroide y megacariocítica son normales en número y morfología. El *estudio citogenético* suele ser normal en el momento del diagnóstico, pero puede modificarse durante el desarrollo de la enfermedad. La alteración genética más frecuente es la monosomía del cromosoma 7, que constituye el 50% del total. También existe un reducido subgrupo de pacientes en los que se han identificado mutaciones somáticas del dominio citoplasmático del receptor de G-CSF. Estas mutaciones son adquiridas y no están presentes en el momento del nacimiento, indicando que no son las responsables de la neutropenia crónica. Se relacionan con el desarrollo de leucemia y SMD. Su estudio, por tanto, no es útil para el diagnóstico inicial de la enfermedad, aunque sí

podría serlo para identificar a los pacientes que desarrollan leucemia. Los cultivos celulares realizados *in vitro* demuestran un crecimiento normal de unidades formadoras de colonias de granulocitomacrofágicas (CFU-GM) capaces de generar neutrófilos en presencia de G-CSF exógeno.

Tratamiento. *G-CSF.* Gracias a su empleo, el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes han mejorado radicalmente. Según datos del Registro Internacional de Neutropenia Crónica (SCNIR), más del 90% de los niños responden al tratamiento con G-CSF, con un aumento del RAN hasta cifras superiores a 1,0 x 10^9/L y una reducción significativa de las infecciones. El objetivo final del tratamiento es mantener un RAN suficiente para reducir las infecciones con la mínima dosis posible de G-CSF. La dosis inicial de G-CSF es de 5 mg/kg/día y puede aumentarse de 10 en 10 µg/kg/día si no se obtienen RAN superiores a 1,0 x 10^9/L tras 14 días. Una vez obtenido un RAN por encima de 1,0 x 10^9/L, no es necesario seguir aumentando la dosis puesto que las infecciones bacterianas graves disminuyen significativamente por encima de estas cifras. La mayoría de los pacientes responden a dosis de entre 3-10 µg/kg/día. Tras la administración de G-CSF el porcentaje de mielocitos y neutrófilos en MO aumenta, mientras que desciende el de promielocitos. Sin embargo, no se obtienen los mismos efectos tras la administración de GM-CSF, que consigue aumentar la producción de eosinófilos y monocitos, pero no modifica las cifras de neutrófilos, por lo que no es útil en estos pacientes. Se consideran *no respondedores* los pacientes que no se benefician de dosis superiores a 120 µg/kg/día de G-CSF. Los *respondedores parciales* consiguen elevar las cifras de neutrófilos hasta 0,5 x 10^9/L, sin reducción de los procesos infecciosos.

Efectos secundarios del G-CSF. Son generalmente leves, como cefaleas, dolor óseo y exantemas. Sin embargo, existen otras alteraciones de mayor importancia en pacientes tratados durante períodos superiores a 4 años, como esplenomegalia, osteopenia y, más raramente, vasculitis. Hasta un 50% de los pacientes presentan *osteopenia/osteoporosis* y sus consecuencias (fracturas patológicas, lesiones vertebrales, dolores óseos). El mecanismo fisiopatológico no parece estar relacionado con la duración del tratamiento, la dosis de G-CSF, el sexo, ni la edad de los pacientes. Un 21% de los niños presentan *esplenomegalia* previa al inicio de G-CSF. Durante el primer año de tratamiento con G-CSF, la cifra de pacientes con esplenomegalia asciende a un 39% y se mantiene aproximadamente en estas cifras (34-48%) durante los siguientes 10 años de tratamiento. *Desarrollo de SMD o LMA en la neutropenia congénita.* Se recomienda realizar un estudio citogenético anual de MO para detectar la aparición de la monosomía del cromosoma 7 u otros cambios morfológicos/citogenéticos que indiquen una transformación leucémica y permitan un tratamiento precoz.

Trasplante. Aproximadamente el 10% de los pacientes con neutropenia congénita grave son *resistentes al tratamiento con G-CSF* o precisan dosis superiores a 100 µg/kg/día. Actualmente, el único tratamiento disponible en estos pacientes es el TPH. También es el único tratamiento curativo en los pacientes que desarrollan un SMD/LMA, o que presentan mutaciones en el receptor del G-CSF, ya que este último hallazgo parece estar relacionado directamente con el desarrollo de leucemia. Si el paciente desarrolla un SMD/LMA, se debe realizar el trasplante lo antes posible evitando administrar quimioterapias agresivas previas al trasplante con el fin de reducir el riego de infecciones. Asimismo, se recomienda el uso de bajas dosis de quimioterapia para controlar el clon leucémico hasta el momento del trasplante. Con este enfoque se han conseguido supervivencias de hasta un 59% en la cohorte de pacientes europeos frente a la supervivencia del 31% reportada por el SCNIR hasta el año 2000.

Mielocatexis

Es una forma poco frecuente de neutropenia grave-moderada que se produce de forma esporádica o se hereda según un patrón AD. Se debe a la retención de los neutrófilos en la MO donde sufren cambios degenerativos. Podría existir un desequilibrio entre los mecanismos pro- y anti-apoptóticos de los granulocitos, ocasionando una destrucción acelerada tanto de los precursores como de las formas maduras. Se ha demostrado una reducción de la expresión del gen anti-apoptótico *bcl-x*, pero no del pro-apoptótico *bcl-2*.

Diagnóstico. En MO se constata una hiperplasia de los granulocitos, con una degeneración de los neutrófilos que presentan grandes vacuolas citoplasmáticas y núcleos picnóticos e hipersegmentados. Los neutrófilos y los eosinófilos en sangre periférica también muestran estas alteraciones, mientras que los linfocitos, basófilos y monocitos son de morfología normal. Algunos casos asocian hipogammaglobulinemia (defecto de IgG y, ocasionalmente, de IgA e IgM) y verrugas recurrentes, constituyendo el *síndrome WIHM* (verrugas, infecciones, hipoganmaglobulinemia y mielocatexis). Los pacientes desarrollan infecciones sinopulmonares recurrentes. No obstante, no se han descrito casos de muertes asociadas a estos procesos infecciosos, ya que son capaces de movilizar neutrófilos a sangre periférica durante las infecciones.

Tratamiento. La neutropenia y la apoptosis acelerada de los neutrófilos pueden corregirse con la administración de G-CSF o GM-CSF. En los pacientes tratados con G-SCF se ha demostrado un incremento de la expresión del gen *bcl-x* en MO, y una normalización de las inmunoglobulinas en los pacientes con hipogammaglobulinemia asociada.

Síndrome de Shwachman-Diamond

Heredado de forma AR, se caracteriza por la asociación de neutropenia con fallo medular progresivo, insuficiencia pancreática exocrina con síndrome malabsortivo (véase cap. 15.20), talla baja y condrodisplasia metafisaria. Entre un cuarto y un tercio de los pacientes sufren una transformación a SMD/LMA coincidiendo con la adquisición de alguna alteración cromosómica, o el desarrollo de anemia aplásica.

Diagnóstico. Dos tercios de los niños tienen recuentos de neutrófilos inferiores a 1,0 x 10^9/L sin monocitosis. La neutropenia puede ser intermitente pero no cíclica. También es frecuente la anemia y un cuarto de los pacientes presentan una trombopenia leve. La alteración genética se ha localizado en la región centromérica del cromosoma 7. Estudios realizados *in vitro* han demostrado una reducción de las células $CD34^+$ en la médula de los pacientes, junto con alteraciones funcionales en el estroma medular, que sería incapaz de mantener una hematopoyesis normal. También se han descrito alteraciones en las vías apoptóticas de los precursores hematopoyéticos con un incremento de la activación de la vía de apoptosis *Fas*.

Tratamiento. Incluye la sustitución de las enzimas pancreáticas que mejoraría la esteatorrea, pero no corrige la neutropenia ni la talla del paciente. Y, durante los procesos infecciosos, la administración de G-CSF y antibióticos. En los casos de anemia aplásica, SMD o LMA, el único tratamiento curativo es el TPH, aunque la experiencia es muy limitada.

Glucogenosis tipo Ib

La neutropenia y las infecciones recurrentes son características de la glucogenosis tipo Ib (GSDIB). En esta enfermedad de depósito que cursa con hepatoesplenomegalia, hipoglucemias y retraso del crecimiento grave (véase cap. 12.17), la neutropenia y la disfunción de los neutrófilos son características, aunque se desconoce el mecanismo subyacente que las produce. La MO de estos niños es hipercelular, con recuentos normales de neutrófilos; sin embargo, los neutrófilos de sangre periférica presentan alteraciones en la quimiotaxis y su actividad oxidativa. El tratamiento con G-CSF a bajas dosis corrige la neutropenia. En la actualidad no se han descrito casos de transformación leucémica en estos niños.

Disgenesia reticular

Se define como un fallo hematopoyético que afecta tanto a la serie linfoide como la mieloide. Los niños presentan neutropenias graves y linfopenias intensas o moderadas, con ausencia de ganglios linfáticos, amígdalas, placas de Peyer y folículos esplénicos. Las series eritroide y megacariocítica son normales. Algunos de estos niños asocian sordera neurosensorial. Es una enfermedad hereditaria que afecta a ambos sexos aunque se desconoce exactamente su mecanismo de transmisión. Debido a la asociación de la neutropenia, linfopenia y agammaglobulinemia, los

Cuadro 18.8.2. Fármacos asociados a neutropenia idiosincrásica

Analgésicos-antiinflamatorios
- Aminopirina
- Ibuprofeno
- Fenilbutazonas
- Indometacina

Antibióticos
- Cloranfenicol
- Penicilinas
- Sulfonamidas

Anticonvulsivantes
- Fenitoína, carbamazepina

Antitiroideos
- Propiltiouracilo

Agentes cardiovasculares
- Hidralazina
- Procainamida
- Quinidina

Hipoglicemiantes
- Clorpromacina

Tranquilizantes
- Clorpromazina
- Fenotiacidas

Otros
- Ranitidina, cimetidina

Cuadro 18.8.3. Clasificación patogénica de las neutropenias inmunes

Autoinmunes
- Neutropenia autoinmune primaria
- Neutropenia autoinmune secundaria (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndromes linfoproliferativos)

Aloinmunes
- Neutropenia aloinmune neonatal

Por inmunocomplejos circulantes
- LES, artritis idiopática juvenil (síndrome de Felty)

Linfocitosis/neutropenia de grandes gránulos

Cuadro 18.8.4. Enfermedades asociadas a neutropenia autoinmune secundaria

Trastornos sanguíneos autoinmunes (síndrome de Evans)

Enfermedades autoinmunes
- LES. Síndrome de Felty. Síndrome de Sjögren. Esclerodermia

Síndromes linfoproliferativos malignos
- Leucemia y linfoma

Infecciones
- Virus Epstein-Barr. Infección por VIH

Hipogammaglobulinemia

Síndrome linfoproliferativo autoinmune
- Síndrome de Canale-Smith

pacientes son especialmente propensos a padecer infecciones bacterianas y víricas. El *TPH* es la única terapia curativa de estos pacientes, aunque sólo se ha empleado en casos seleccionados.

Neutropenia benigna familiar

Se caracteriza por una neutropenia leve, sin aumento de la incidencia de infecciones. En algunas familias afectadas se ha descrito un patrón AD de transmisión.

NEUTROPENIAS POR FACTORES EXTRÍNSECOS

Infecciones

La causa más frecuente de neutropenia transitoria en la infancia son las infecciones virales. Entre los virus que habitualmente causan neutropenia se encuentran el virus de las hepatitis A y B, el virus de Epstein-Barr, el virus respiratorio sincitial, virus de la parotiditis, parvovirus B19, y el virus varicela-zoster. El mecanismo de la neutropenia en las infecciones virales no es del todo conocido. En algunas ocasiones se han identificado anticuerpos antineutrófilo que serian responsables de una destrucción acelerada de los neutrófilos. En el SIDA se produce una leucopenia con neutropenia, que puede ser secundaria a los tratamientos antirretrovirales, el defecto de ácido fólico y vitamina B_{12} que presentan estos pacientes, o a la propia infección por el virus VIH. Las bacterias también pueden causar neutropenia. En los pacientes sépticos, la neutropenia es un signo de mal pronóstico. Se produce por una destrucción de los neutrófilos que, tras la fagocitosis de los microorganismos, se adhieren a las células endoteliales de los capilares pulmonares formando agregados donde desencadenan complicaciones cardiopulmonares.

Neutropenia inducida por fármacos

No se incluyen los medicamentos que ocasionan neutropenias predecibles como los agentes quimioterápicos. La neutropenia inducida por fármacos es un trastorno caracterizado por la reducción de los RAN debido a una reacción idiosincrásica (Cuadro 18.8.2). Aunque la mayoría de los pacientes recuperan las cifras de neutrófilos, algunos autores han encontrado hasta un 32% de mortalidad. Las sulfonamidas, penicilinas, fenotiazidas, fármacos antitiroideos, antipiréticos y antiinflamatorios y los sedantes incluyendo barbitúricos, pueden inducir neutropenias. Se han descrito tres mecanismos responsables de la neutropenia. En primer lugar, polimorfismos de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos que generarán distintas farmacocinéticas, como los acetiladores rápidos y lentos para sulfasalacina. En segundo lugar, un aumento de la sensibilidad de los precursores mieloides a dosis habituales del fármaco (fenotiazidas y el óxido nítrico). Finalmente, un tercer mecanismo sería el inmunoalérgico (véase cap. 4.11). El fármaco puede comportarse como un hapteno (la penicilina), o bien induce la formación de inmunocomplejos que atacan la superficie del neutrófilo, destruyéndolo como ocurre con la quinidina.

La neutropenia idiosincrásica inducida por fármacos es impredecible. Generalmente comienza de forma brusca a los 7-14 días de la exposición o inmediatamente tras ésta. Suele asociar fiebre, escalofríos y deterioro del estado general. El *tratamiento* consiste en retirar el fármaco y, aunque no existen datos clínicos que demuestren su eficacia, en ocasiones se puede iniciar tratamiento con G-CSF. Algunos autores también emplean la γ-globulina EV.

Neutropenias inmunes

Las neutropenias inmunes se pueden clasificar según su mecanismo patogénico (Cuadro 18.8.3):

Neutropenias autoinmunes. La neutropenia autoinmune (NAI) es producida por autoanticuerpos contra autoantígenos del neutrófilo. Puede manifestarse como fenómeno aislado (neutropenia primaria) o asociado con otras enfermedades inmunes o malignas (neutropenias autoinmunes secundarias) (Cuadro 18.8.4). La neutropenia autoinmune es un proceso crónico causado por autoanticuerpos antineutrófilo. Es mas frecuente en adultos jóvenes y niños que en edades más avanzadas. Los anticuerpos detectados suelen dirigirse contra antígenos de la superficie del neutrófilo. La incidencia de infecciones piógenas es baja y no siempre se relaciona con el grado de neutropenia. En la mayoría de las ocasiones los pacientes desarrollan infecciones respiratorias y cutáneas.

NAI primaria de la infancia. También denominada *neutropenia crónica benigna*, es una enfermedad rara que afecta a 1 por cada 100.000 niños anualmente y que se manifiesta principalmente en los menores de 3 años. La edad media de comienzo suelen ser entre los 8 y los 11 meses y tiene una ligera predisposición por el sexo femenino (54% en niñas *vs* 46% en niños). El recuento de leucocitos suele ser normal pero existe una neutropenia grave (< 0,2 x 10^9/L neutrófilos) y, en algunas ocasiones, una leve eosinofilia y monocitosis. Aunque en la mayoría de las ocasiones la médula ósea es normal, o hipercelular, con una marcada disminución de los neutrófilos maduros, en algunas ocasiones puede existir un "parón" madurativo en estadios más precoces. Los niveles séricos de G-CSF son normales en estos pacientes y los recuentos de neutrófilos ascienden tras la administración de esteroides o G-CSF, o también durante los períodos de infección. En la mayoría de los niños se detectan *anticuerpos antineutrófilo* mediante leucoaglutinación o inmunofluorescencia; no obstante, la ausencia de estos anticuerpos no excluye el diagnóstico. Los anticuerpos detectados se dirigen contra antígenos de la superficie del neutrófilo. Los anticuerpos antineutrófilo anti-NA1 o anti-NA2 son los que se identifican en la mayoría de los casos.

Los antígenos NA1 y NA2 son dos isotipos del receptor del neutrófilo FcγRIIIb.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se caracteriza por infecciones recurrentes leves o moderadas incluyendo otitis, infecciones cutáneas y de la orofaringe, mientras que las neumonías, meningitis o sepsis, son ocasionales. Durante las infecciones se recomienda emplear antibiótico EV de amplio espectro junto G-CSF en los casos necesarios. En pacientes con otitis media recurrente, estaría indicada la administración profiláctica de cotrimoxazol. En la mayoría de los niños se produce una remisión espontánea, tras una media de 20 meses de neutropenia.

Neutropenia aloinmune neonatal. La NAIN se produce por aloanticuerpos IgG contra aloantígenos del neutrófilo. Las IgG maternas atraviesan la placenta y destruyen los neutrófilos del neonato, provocando una neutropenia que puede ser grave. En el suero de la madre y el niño se detectan anticuerpos anti-neutrófilo específicos, anti-NA1 o anti-NA2, que pueden permanecer en la circulación del RN desde unas semanas hasta varios meses después del parto. Los RN afectados presentan neutropenia en el momento del nacimiento y pueden estar asintomáticos o desarrollar infecciones, como onfalitis u otras infecciones cutáneas, sepsis, neumonías o meningitis. El tratamiento inicial debe incluir antibiótico EV incluso en ausencia de signos de infección. Son eficaces γ-globulina EV o G-CSF. También puede producirse en RN de madre con neutropenia autoinmune. Los anticuerpos anti-neutrófilo atraviesan la barrera placentaria y ocasionan neutropenias graves de 2 a 4 semanas de duración.

Otras neutropenias secundarias a factores extrínsecos

Neutropenias en estados carenciales. Los pacientes con déficit de ácido fólico o vitamina B_{12} pueden desarrollar neutropenia o incluso pancitopenia. La médula ósea es hipercelular y megaloblástica, y muestra una maduración nuclear anómala de los precursores de los neutrófilos, lo que conlleva una destrucción precoz de éstos. Los estados de malnutrición grave, como los que pueden producirse en la anorexia nerviosa, marasmo o pacientes que reciben nutrición parenteral durante períodos de tiempo prolongados, también pueden desarrollar neutropenia.

Neutropenias por infiltración medular. Enfermedades malignas como la leucemia o el linfoma que infiltran la médula ósea producen con frecuencia neutropenia y otras citopenias. Las enfermedades granulomatosas, la enfermedad de Gaucher o la osteopetrosis también pueden producir mielofibrosis y neutropenia secundaria.

Neutropenia secundaria a secuestro reticuloendotelial. La esplenomegalia secundaria a hipertensión portal, patología intrínseca del bazo o hiperplasia esplénica, también puede ser causa de neutropenia. El cuadro clínico suele consistir en neutropenia leve-moderada con similar grado de trombopenia y anemia. En determinados pacientes puede ser necesaria una esplenectomía.

Neutropenia crónica idiopática

Ocurre en todas las edades. La MO es normal o se puede observar un "parón" madurativo con hipoplasia de los neutrófilos. No se han descrito alteraciones cromosómicas ni signos mielodisplásicos en estos pacientes. Desde el punto de vista clínico, algunos pacientes tienen síntomas mientras que otros permanecen asintomáticos o con escasos procesos infecciosos. El diagnóstico se realiza por exclusión de otras causas de neutropenia. El tratamiento con G-CSF debe plantearse en función de los síntomas del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berliner NN et al. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology* 2004; 63-79.
- Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Sem Hematol* 2002; 39: 75-81.
- Bux J et al. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998; 91: 181-6.
- Calderwood S et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with neutropenia and/or neutrophil secondary to glycogen storage disease type Ib. *Blood* 2001; 97: 376-82.
- Dale DC. Immune and idiopathic neutropenia. *Curr Op Hematol* 1998; 5: 33-6.
- Nathan DG, Oski's Hematology of infant and childhood. The phagocyte system and disorders of granulocyte function. 6ª ed. Filadelfia: WD Saunders, 2003. p. 923-1010.
- Palmblad J et al. Idiopathic, immune, infectious and idiosyncratic neutropenias. *Sem Hematol* 2002; 39: 113-20.
- Peralta G, Sánchez-Santiago MB. Neutropenia secundaria a betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 485-91.
- Russell ARB, Emmerson AJB, Wilkenson N et al. A trial of recombinant human granulocyte colony stimulating factor for the treatment of very low birth weight infants with presumed sepsis and neutropenia. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 2001; 84: F72-6.
- Vela E. Neutropenias, disfagocitosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon 2001.
- Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Sem Hematol* 2002; 39: 82-8.

18.9 Disfagocitosis

J. Blumenfeld-Olivares, L. Madero

La fagocitosis consiste en la ingestión y digestión, por parte de organismos unicelulares, de otras células o partículas. Esta función es esencial en la respuesta inflamatoria ya que es la responsable de la eliminación, tanto de microorganismos u otras células, como de detritus o cuerpos extraños. Las células que la realizan proceden de la MO y ejercen otras funciones como sintetizar y secretar citocinas, quimiotaxinas, pirógenos y otros mediadores celulares, generalmente relacionados con la respuesta inflamatoria. Se dividen en dos ramas principales: *granulocitos*, principalmente neutrófilos, pero también eosinófilos y basófilos que circulan por la sangre periférica (SP), migrando hacia los tejidos de los cuales reciben señales específicas de inflamación; y los monocitos pertenecientes al sistema fagocítico-mononuclear, localizado principalmente en pulmón, hígado, bazo y peritoneo en donde ejercen un papel principal en la respuesta inflamatoria, estas células equivalen al llamado anteriormente sistema reticuloendotelial.

CÉLULAS FAGOCÍTICAS

Mielopoyesis. En la MO hay un microambiente debido a la existencia de factores de crecimiento que favorecen la granulopoyesis y la monopoyesis, a partir de la célula madre mieloide, que procede de la célula madre pluripotencial. La maduración del monocito y granulocito depende de las citocinas G-CSF, GM-CSF, M-CSF así como IL-3 y IL-6. Todas estas no sólo estimulan la división celular, sino que influyen en la síntesis de varios componentes citoplasmáticos del neutrófilo, y en la expresión de factores de transcripción genética, como el PU.1, Sp-1 o C/EBP α, que afectan a la diferenciación mieloide (véase cap. 18.1).

Neutrófilos. Los mieloblastos son las primeras células precursoras morfológicamente reconocibles del neutrófilo, ya que poseen un núcleo alargado y ovalado con varios nucléolos y sin gránulos citoplasmáticos. Los gránulos azurófilos o primarios que contienen mieloperoxidasa, enzimas lisosómicas y otras sustancias bactericidas, se empiezan a formar durante el estadio de promielocito. Posteriormente, en el estadio de mie-

locito se forman los gránulos secundarios o peroxidasa negativos que contienen lactoferrina. A partir de ese momento, no se producen más divisiones mitóticas en los precursores de los neutrófilos. Los metamielocitos, cayados y, finalmente, los neutrófilos, comienzan a condensar progresivamente el núcleo, acumulan más glucógeno e inician la síntesis de un tercer grupo de gránulos que contienen gelatinasa. Todo este proceso se realiza en la MO y dura aproximadamente 14 días. Gran parte de los neutrófilos se encuentran en la MO, pudiendo salir a SP en caso de necesidad. En SP permanecen entre 4 y 10 horas, siendo los leucocitos más abundantes. Tienen un tamaño de entre 10 y 15 µm, conteniendo tres o cuatro lóbulos de material nuclear unido por finas hebras de cromatina. El neutrófilo contiene en su citoplasma básicamente tres tipos de gránulos: Los primarios o azurófilos, que contienen, entre otras enzimas, la mieloperoxidasa; los gránulos secundarios que tienen lactoferrina y otras proteínas y los gránulos terciarios con gelatinasa. Cuando se inicia la cascada inflamatoria se liberan diversas sustancias quimiotácticas que producen cambios, tanto citoplasmáticos como en la membrana celular, consistentes en la expresión de "moléculas de adhesión" llamadas "selectinas" en el neutrófilo y en la célula endotelial de las vénulas postcapilares.

Monocitos-macrófagos. Los monoblastos, procedentes del progenitor mielomonocítico, son sus primeros precursores reconocibles. Se convierten en promonocitos (algo mayores, con gránulos citoplasmáticos, núcleo identado) y, finalmente, en *monocitos*, células grandes entre 10 y 18 µm con un núcleo identado y gránulos lisosómicos. Los monocitos permanecen menos tiempo en la MO desde su formación, por lo que la aparición de monocitos en SP en un paciente neutropénico, puede ser indicativo de recuperación. Permanecen en SP entre 36-104 horas, migrando posteriormente a los tejidos donde se diferencian en distintos *macrófagos tisulares*. Los hepáticos se convierten en las *células de Kupffer,* que tienden puentes entre los sinusoides hepáticos; los migrados al pulmón se convierten en macrófagos alveolares; en el hueso se transforman en osteoclastos (responsables de la resorción ósea) y en el SNC en células microgliales. También originan las células dendríticas encargadas de la presentación de antígenos a los linfocitos y otros macrófagos tisulares. Además de ser células fagocíticas, tienen un papel principal en la respuesta inmune presentando antígenos a los linfocitos, sintetizando factores de crecimiento y citocinas esenciales en la respuesta inflamatoria, así como proteasas, lisozimas, hialuronidasas, factores del sistema del complemento y de la cascada de la coagulación.

Eosinófilos. Se encuentran principalmente en los tejidos epiteliales expuestos a patógenos ambientales, como el tracto respiratorio y el gastrointestinal. Tienen capacidad para fagocitar bacterias, pero son poco eficientes en este aspecto. Por el contrario, tienen la habilidad de destruir parásitos pluricelulares grandes como los helmintos, uniéndose a su superficie y liberando sustancias oxidantes. También liberan sustancias como PAF y LTC4, que inducen la contracción del músculo liso. Los gránulos eosinofílicos contienen sustancias inhibidoras de la respuesta inflamatoria como histaminasa, fosfolipasa B, proteína básica principal y lipofosfolipasas (véase cap. 4.7).

Basófilos y mastocitos. Situados también en los epitelios en contacto con patógenos externos, como el respiratorio y el digestivo, participan en la reacción inflamatoria y tienen un papel principal en las reacciones mediadas por IgE. Poseen receptores específicos para la porción Fc de las IgE. Esta unión activa los mastocitos estimulando la degranulación, liberando heparina, histamina y leucotrienos (véase cap. 4.7).

FISIOLOGÍA DE LA FAGOCITOSIS

Inicio de la inflamación. Al producirse una agresión sobre el organismo, las células encargadas de iniciar la respuesta inflamatoria (macrófagos tisulares, mastocitos, células endoteliales, macrófagos circulantes), sintetizan sustancias que activan a la vez otras células, comenzando la respuesta inflamatoria. La IL-1 y TNF-α son sustancias proinflamatorias que pueden causar fiebre, estimulan la secreción de IL-6 que induce, a su vez, la secreción por parte del hígado de reactantes de fase aguda. También estimulan la secreción de otras citocinas y favorecen la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial. Una de las primeras respuestas es la vasodilatación local acompañada de un aumento en la permeabilidad capilar. Los mastocitos liberan histamina, uno de los principales efectores de la vasodilatación y, lo mismo que los macrófagos y células endoteliales, también liberan PAF, que estimula la liberación adicional de histamina por parte de las plaquetas, así como la síntesis de serotonina y otras aminas vasoactivas. Los neutrófilos y macrófagos tisulares, asimismo, secretan la prostaglandina E2, otro potente vasodilatador. Igualmente, la liberación por las células endoteliales de óxido nítrico (NO) favorece la vasodilatación.

La serotonina, histamina, PAF, leucotrienos C4, D4 y E4, así como la bradicinina, son moléculas que estimulan el aumento de permeabilidad capilar, que permite el paso de proteínas plasmáticas vitales para la fagocitosis efectiva, tales como las inmunoglobulinas o factores del complemento a la zona de la inflamación. Este aumento de la permeabilidad provoca edema.

Los fagocitos tisulares, las células endoteliales y otras células que participan en la respuesta inflamatoria también secretan *quimiotaxinas*, favoreciendo la migración de neutrófilos, monocitos, linfocitos y otras células al lugar de la inflamación. Estas quimiotaxinas pueden ser lípidos como el PAF y leucotrienos B4 procedentes del metabolismo del ácido araquidónico, de las membranas celulares. También pueden ser proteínas de la familia de CXC, formadas por un par de cistinas separadas por otro aminoácido. A la familia CXC pertenecen IL-8, GROa y NAP-2, siendo esta última secretada por las plaquetas y con función activadora de los neutrófilos. Otras quimiotaxinas son las proteínas de la familia de CC en donde se encuentran unidas las dos primeras cistinas, como el MCP-1, RANTES y eotaxina. Existen, además, el factor C5a, y algunos péptidos bacterianos. Las quimiotaxinas también inducen la activación de células fagocíticas e inflamatorias. Sin embargo, necesitan una concentración más elevada sobre los receptores celulares.

Migración y adhesión celular. La migración de los leucocitos desde la SP a los tejidos requiere una adhesión a las células endoteliales y penetración a través de dos células y la membrana basal, proceso denominado diapédesis, que se realiza sobre todo en las vénulas postcapilares. El paso inicial es la expresión por parte de las células endoteliales de moléculas de superficie llamadas *P-selectinas* y *E-selectinas* y de *L-selectinas* por los leucocitos circulantes activados por las quimiotaxinas. La expresión de estas moléculas produce unas interacciones de baja afinidad entre las células endoteliales y los leucocitos que provocan el fenómeno de "rodamiento" de los leucocitos sobre la superficie endotelial. Algunos leucocitos cambian de morfología, convirtiéndose en células más aplanadas, que fortalecen las uniones con la célula endotelial, e inician el siguiente paso de la migración, la diapédesis.

Las *integrinas* son una familia de glicoproteínas de adhesión que realizan varias funciones en la cascada inflamatoria como facilitar la diapédesis y la fagocitosis. Son heterodímeros glicosilados que tienen una unidad α y otra β. Se clasifican en subfamilias según su subunidad β. Las integrinas β_2 de los leucocitos participan activamente en el proceso inflamatorio. Existen al menos cuatro tipos de integrinas β_2 leucocitarias: LFA1, Mac-1, p150,95 y adβ_2. La mutación en la unidad β de las integrinas es responsable de la deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I. Las integrinas se unen a las proteínas de adhesión molecular ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, lo que estimula la migración del neutrófilo a través de las células endoteliales, así como su activación y liberación de colagenasa, elastasa y gelatinasa, que le permitirán traspasar la membrana basal endotelial. Una vez situado en la matriz extracelular de los tejidos, los leucocitos se movilizan hacia las zonas con mayor concentración de quimiotaxinas mediante extensión de pseudópodos, que se forman gracias a la polimerización de filamentos de actina.

Opsonización y fagocitosis. La opsonización consiste en la cobertura de las partículas, que serán fagocitadas con proteínas que facilitan el reconocimiento por parte de las células fagocíticas. Estas proteínas son inmunoglobulinas específicas, sobre todo IgM, IgG1 e IgG3, así como factores del complemento, sobre todo los derivados del factor C3 (C3b

Cuadro 18.9.1. Alteraciones de la fagocitosis

Enfermedad	*Alteración molecular*	*Microorganismos patógenos y lugares de infección*	*Presentación clínica*
		Déficit de adhesión leucocitaria	
Tipo I	CD 18	Bacterias gramnegativas, *S. aureus, Candida*	Infecciones recurrentes de piel, tractos respiratorio y gastrointestinal, enfermedad periodontal. Retraso en la separación del cordón umbilical
Tipo II	Fucolasión de carbohidratos (sialil-Lewis X)	Bacterias gramnegativas, *S. aureus, Candida*	Infecciones recurrentes de piel, tractos respiratorio y gastrointestinal, enfermedad periodontal
		Alteraciones en la quimiotaxis y comunicación intracelular	
Síndrome de Job	Desconocida	Bacterias gramnegativas, *S. aureus, Candida Aspergillus*	Abscesos fríos, eccema crónico, candidiasis mucocutánea, neumonías por estafilococo, quistes pulmonares, facies peculiar, problemas odontológicos, escoliosis, fracturas recurrentes e hiperextensibilidad
		Alteraciones de la degranulación	
Síndrome de Chediak-Higashi	Gen CHS1	*S. aureus, S. pyogenes*	Albinismo parcial, Infecciones recurrentes, gingivitis, periodontitis, neuropatías periférica y central, hepatomegalia y pancitopenia en la fase acelerada
		Alteraciones del metabolismo oxidativo	
Enfermedad granulomatosa crónica	gp91phox, gp22phox, gp47phox y gp67phox	Microorganismos catalasa positivos	Abscesos y granulomas en pulmones, tracto gastrointestinal, hígado, cerebro
Déficit de G6PD	G6PD		Anemia hemolítica, infecciones recurrentes en déficit grave
Déficit de MPO	Mieloperoxidasa		Candidiasis en diabéticos, generalmente silente

y C3bi). En ocasiones la fagocitosis se lleva a cabo sin opsonización, debido a los receptores de manosa del fagocito, por ejemplo. La partícula opsonizada activa la célula fagocítica que inicia un movimiento envolvente hasta rodear por completo a la partícula formando finalmente una vacuola que contiene una partícula, el fagosoma.

Digestión y lisis. La ingestión de la partícula por parte del fagocito estimula la fusión del fagosoma, con gránulos intracelulares que contienen proteínas citotóxicas e hidrolíticas cuya finalidad es destruir la partícula ingerida. Esta fusión se estimula con el aumento de la concentración de calcio intracelular, que ocurre con la activación, debido a las citocinas y quimiotaxinas del neutrófilo. Microorganismos como *Micobacterias, Legionella* y *Toxoplasma* pueden sobrevivir dentro del fagosoma al inhibir la fusión del fagosoma con los gránulos intracelulares impidiendo, por lo tanto, la digestión intracelular. Existen dos vías principales de digestión con independencia o no del oxígeno:

Toxicidad independiente del oxígeno. Esta actividad digestiva se complementa con la toxicidad de la vía dependiente de oxígeno siendo, asimismo, determinante en situaciones de acidosis e hipoxia frecuentemente encontrada en los lugares de inflamación. Las *defensinas* son péptidos de bajo peso molecular que tienen actividad microbicida contra bacterias grampositivas, gramnegativas, hongos, micobacterias y algunos virus con envoltura. Se insertan en la membrana lipídica formando un canal que permite la entrada al citoplasma del líquido extracelular. La proteína BPI se une con avidez a la lipopolisacaridasa de las bacterias gramnegativas, dañando, por lo tanto, dicha membrana. La familia de las serpocidinas, que incluye la proteína CAP37, catepsina G, elastasa y proteinasa 3, entre otras, son proteínas citotóxicas con amplia actividad microbicida. La lisozima hidroliza la pared de bacterias grampositivas, teniendo actividad parecida en otro tipo de bacterias. Las hidrolasas ácidas tienen función proteolítica y digestiva en un pH menor de 6. Todas estas proteínas están contenidas en los gránulos azurófilos o primarios y se introducen en el fagosoma tras la unión de éste con los gránulos. La lactoferrina, una glicoproteína quelante del hierro, tiene actividad bactericida, siendo, además, uno de las catalizadores de la formación de radicales libres de oxígeno en la cadena respiratoria. Se encuentra en los gránulos específicos o secundarios.

Toxicidad dependiente del oxígeno. Tras la ingestión del fagosoma, el consumo de oxígeno del neutrófilo se multiplica espectacularmente. Esta "explosión respiratoria" se debe a la activación de una oxidasa que cataliza la transferencia de un electrón del NADPH al oxígeno formando radicales superóxido, los cuales tienen actividad microbicida y son precursores de potentes oxidantes para destruir las membranas microbianas. El primer paso de esta reacción es la *activación de la oxidasa del NADPH.* La oxidasa está formada al menos por cuatro subunidades. Las alteraciones de estas proteínas son responsables de la enfermedad granulomatosa crónica. La oxidasa transforma NAPDH y O_2 en NADP, iones H y superóxido. Éste se transforma espontáneamente o cataliza por la superóxido dismutasa, en peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Esta molécula, en presencia de mieloperoxidasa, puede formar ion hipocloroso (HOCl). El peróxido de hidrógeno también puede formar, catalizado por hierro o cobre, radicales hidroxilo (*OH).

Estas tres moléculas: *peróxido de hidrógeno, ion hipocloroso y radicales hidroxilo*, son potentes bactericidas que actúan en el interior del fagosoma destruyendo los elementos que se encuentran en él. También activan otras proteinasas, como las metaloproteinasas contenidas en los gránulos del neutrófilo.

PATOLOGÍA

La piel y las membranas mucosas son la primera línea de defensa frente a las infecciones, una vez traspasada por los microorganismos, la segunda línea de defensa lo forman los leucocitos, principalmente los neutrófilos. Las alteraciones, tanto cualitativas como cuantitativas, de los neutrófilos favorecen las infecciones de repetición y de evolución tórpida como, por ejemplo, celulitis, abscesos superficiales o profundos en regiones poco comunes (perianales, hepáticos, cerebrales), forunculosis, neumonía, sinusitis, gingivitis, úlceras aftosas. También son frecuentes las infecciones por patógenos poco comunes (*Pseudomonas cepacia, Serratia marcescens, Candida*) y otros síntomas, como el retraso en la caída del cordón umbilical (Cuadro 18.9.1).

Déficit de adhesión. Estas enfermedades se producen por la alteración de alguna de las proteínas que participan en el rodamiento y adhesión de los neutrófilos dentro de las vénulas postcapilares para migrar posteriormente a los lugares de la inflamación. Cursan generalmente con infecciones cuya gravedad depende del grado del déficit, también provocan neutrofilia por la incapacidad de los neutrófilos de emigrar de SP y otras alteraciones, como el retraso en la caída del cordón umbilical.

Déficit de adhesión leucocitaria tipo I. Rara enfermedad, tiene un mecanismo de herencia AR. Se produce por la mutación del gen responsable de la síntesis de la unidad b (CD18) de la integrina β_2 del neutrófilo

localizado en el cromosoma 21q22.3, lo cual impide la adhesión y rodamiento del neutrófilo en las vénulas postcapilares, así como su correcta activación tras ponerse en contacto con partículas opsonizadas. Las *manifestaciones clínicas* comienzan con retraso en la caída del cordón umbilical, así como onfalitis aguda. Durante la infancia estos pacientes padecen infecciones recurrentes y graves de piel, vías aéreas superior e inferior, tracto gastrointestinal, incluyendo abscesos perirrectales de evolución tórpida. Además, pueden sufrir gingivitis y periodontitis, así como lesiones ulcerativas de la lengua y faringe. Las infecciones están causadas generalmente por *Staphylococcus aureus*, enterobacterias gramnegativas y hongos, como *Candida* y *Aspergillus*. La gravedad de las infecciones depende del grado del déficit, siendo grave por debajo del 1% y moderado, entre el 2 y el 20%. El diagnóstico se realiza midiendo la expresión de integrinas β_2 en la superficie del leucocito mediante citometría de flujo, previa impregnación con anticuerpos monoclonales. El *tratamiento* depende de la gravedad: los pacientes con déficit moderado se tratan con antibióticos parenterales en todas las infecciones cutáneas y orales. Se debe realizar profilaxis de otras infecciones con cotrimoxazol, así como el cepillado frecuente de dientes y enjuagues con soluciones antisépticas, como gluconato de clorhexidina. En pacientes con déficit completo estaría indicado el TPH, junto al tratamiento antibiótico parenteral de las infecciones. La introducción del gen defectuoso en una célula madre pluripotencial constituye actualmente una línea de tratamiento experimental.

Déficit de adhesión leucocitaria tipo II. Más raro aún, se produce por el déficit de la sialil-Lewis X y otros ligandos fucosilados, lo que provoca un déficit en el metabolismo de la fucosa. Clínicamente se parece al déficit de adhesión tipo I, siendo las infecciones menos graves. Esta enfermedad se asocia a baja estatura, facies característica, retraso mental y expresión del fenotipo sanguíneo Bombay.

Alteraciones de la quimiotaxis y comunicación intercelular. La quimiotaxis es responsable de la migración de los neutrófilos desde las vénulas postcapilares hacia el lugar de la inflamación. Esta reacción comienza con la aparición de sustancias quimiotácticas y la posterior movilización de neutrófilos y otras células inflamatorias. Las alteraciones en esta función se producen por déficit en cualquiera de las proteínas que participan en esta cascada: defectos en la generación de quimiotaxinas, déficit de factores del complemento, síntesis excesiva de inhibidores del complemento (enfermedad de Hodgkin, cirrosis, sarcoidosis), defectos específicos de la quimiotaxis y otras disfagocitosis:

Síndrome hiper IgE (síndrome de Job). Enfermedad poco frecuente, de herencia AD con penetrancia variable (también hay casos esporádicos). Parece que existen alteraciones en el linfocito T, así como déficit en la quimiotaxis de los neutrófilos. Las *manifestaciones clínicas* son abscesos cutáneos "fríos" recurrentes, dermatitis eccematosa crónica, candidiasis mucocutánea, neumonías por *Staphylococcus* con formación posterior de neumatoceles y sobreinfección por hongos, además, facies tosca, retraso en la dentición, escoliosis, hiperlaxitud de articulaciones y fracturas de repetición. En las *pruebas diagnósticas* destaca la eosinofilia y elevación de IgE en sangre periférica (> 2.500 UI/mL). El *diagnóstico diferencial* más importante se debe realizar con la dermatitis atópica grave, no existiendo en esta última infecciones pulmonares ni infecciones cutáneas tan graves. El *tratamiento* consiste en la profilaxis de las infecciones por *Staphylococcus aureus* con cloxacilina o cotrimoxazol, antibiótico parenteral en las infecciones, resección quirúrgica de abscesos y de quistes pulmonares, extracciones dentarias en caso de retraso en el recambio de la dentición primaria y seguimiento estrecho de escoliosis y fracturas de repetición. Está en investigación la administración de IFN-γ.

Defectos micobactericidas del leucocito. En los años 1970 fueron descritas varias infecciones fatales tras vacunación con BCG, mostrando el estudio una inmunodeficiencia combinada en casi el 50% de ellos, quedando la otra mitad sin diagnosticar. Hoy se sabe que presentan déficit en el eje IFN-γ - IL-12. La alteración molecular se puede producir desde los receptores hasta las propias interleucinas. Este eje comunica los macrófagos y los linfocitos T y es esencial en la respuesta inflamatoria pero, principalmente, en la eliminación de micobacterias, *Salmonella* y *Listeria*, por lo que existe una alta susceptibilidad para sufrir infecciones por micobacterias. Su tratamiento consiste en la administración de IFN-γ y antibioterapia parenteral de las infecciones.

Existen *otras enfermedades* de las cuales hay descritos pocos casos en la literatura, en donde se produce de forma primaria una alteración de la quimiotaxis como la disfunción de la actina del neutrófilo y la mutación de gen Rac2 responsable, entre otros, de la activación del neutrófilo.

Alteraciones en la opsonización e ingestión de partículas. La opsonización tiene dos componentes principales, la humoral y la celular. Los déficit en la vertiente humoral son las alteraciones en el complemento, inmunoglobulinas y las proteínas de unión a la manosa (MBP), las cuales se unen a la superficie de bacterias y hongos, activando los factores del complemento. La mayoría de los déficit en la adhesión, migración y quimiotaxis suelen tener, además, alteraciones celulares en la opsonización e ingestión.

Alteraciones en la degranulación. Una vez formado el fagosoma, se produce su unión con los granulocitos del neutrófilo, que vierten en el fagosoma una variedad de enzimas cuya función es la destrucción del cuerpo extraño:

Síndrome de Chediak-Higashi. Enfermedad poco frecuente de herencia AR. La alteración molecular se encuentra en el gen CHS1, que codifica una proteína de 3.801 aminoácidos llamada proteína CHS (o LYST) y que, al parecer, regula el tráfico de moléculas entre organelas y la fusión lisosomal. La base citológica de la enfermedad consiste en la alteración de la génesis de los gránulos intracelulares, que afecta a varios tejidos pero, principalmente, a las células hematopoyéticas. Durante la mielopoyesis, los gránulos azurófilos de los neutrófilos coalescen para formar gránulos de mayor tamaño, fusionándose posteriormente con los gránulos secundarios para crear lisosomas gigantes, que contienen moléculas procedentes de los dos gránulos. Por otra parte, los neutrófilos carecen de algunas enzimas y proteasas. Los melanocitos también contienen melanosomas gigantes que impiden la correcta distribución de la melanina por la piel, pelo, iris y fondo de ojo. Estos lisosomas gigantes se observan, además, en otras células.

Manifestaciones clínicas. Consisten en albinismo oculocutáneo parcial que, en ocasiones, puede manifestarse únicamente como una coloración metálica del pelo; alteraciones nerviosas centrales y periféricas tales como ataxia, debilidad muscular, hiporreflexia, alteraciones sensitivas y anomalías electroencefalográficas difusas e inespecíficas. Hay infecciones de repetición producidas por *Staphylococcus aureus*, enterobacterias gramnegativas y hongos; gingivitis, periodontitis y diátesis hemorrágicas leves. Existe un aumento de la neutrólisis intramedular debido a que gran parte de los neutrófilos son defectuosos, lo que produce una moderada neutropenia. También existe un déficit en la quimiotaxis, fagocitosis y degranulación de los neutrófilos que, unido a alteraciones en otras células inflamatorias, sobre todo de los linfocitos NK, disminuye los mecanismos defensivos del organismo. Las plaquetas, asimismo, tienen gránulos gigantes que disminuyen su función homeostática. Los pacientes que sobreviven a estas infecciones de repetición presentan, entre la primera y segunda décadas de la vida, la fase acelerada de la enfermedad, que consiste en infiltración linfohistiocitaria no neoplásica de hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. Además, presentan fiebre elevada y pancitopenia todo ello, al parecer, por la incapacidad para contener la infección por VEB, produciendo manifestaciones parecidas al síndrome hemofagocítico.

Diagnóstico. Se establece con el hallazgo de inclusiones grandes en todas las células sanguíneas nucleadas. El estudio microscópico del cabello revela gránulos gigantes de melanina. La biopsia hepática, esplénica o ganglionar, muestra infiltración de células linfohistiocíticas.

Tratamiento. Durante la fase estable, profilaxis antibiótica de las infecciones y su tratamiento con antibiótico parenteral. Dosis altas de

ácido ascórbico (20 mg/kg/día) parecen mejorar el estado clínico. El único tratamiento curativo es el trasplante de MO, que debería realizarse antes de la aparición de la fase acelerada, en la que se han conseguido remisiones temporales con corticoesteroides y vincristina. Una vacuna frente al VEB podría ser una alternativa en el futuro.

Déficit de gránulos específicos. Enfermedades extremadamente raras y de herencia AR, la alteración molecular consiste en el déficit de alguna de las proteínas contenidas en los gránulos de los neutrófilos. Las *manifestaciones clínicas* son infecciones recurrentes de piel y mucosas. El *diagnóstico* se establece por la ausencia de gránulos específicos en los neutrófilos, visualizados con microscopio electrónico; neutrófilos con núcleos bilobulados, que simulan la anomalía de Pelger-Huet, y déficit intenso de lactoferrina, defensinas y fosfatasa alcalina. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con déficit adquirido de gránulos, como los síndromes mieloproliferativos. El *tratamiento* consiste en profilaxis antibiótica, antibioterapia parenteral de las infecciones y drenaje quirúrgico de los abscesos refractarios.

Alteraciones del metabolismo oxidativo. La destrucción final de los microorganismos ingeridos depende de la liberación, dentro del fagosoma, de moléculas proteolíticas que proceden del peróxido de hidrógeno. Existen enfermedades en la cuales esta capacidad esta mermada:

Enfermedad granulomatosa crónica (EGC). La EGC es la disfagocitosis grave más frecuente, cuya incidencia es de 1 entre 250.000. Se debe a la alteración de cualquiera de las cuatro proteínas que forman la oxidasa de la "explosión respiratoria" de las células fagocíticas (gp91phox, gp22phox, gp47phox y la gp67phox). La más frecuente es la alteración de la proteína gp91phox responsable de casi dos tercios de las mutaciones. Se transmite como AR ligada al X, cuyo gen se localiza en Xp.21.1. Las otras mutaciones de la proteína gp47phox localizada en 7q11.23 son responsables del 33% de EGC. Mutaciones en la proteína gp22phox (16q24) y la gp67phox (1q25) corresponden cada una al 5%.

Patogenia. Imposibilidad de la célula fagocítica para realizar la digestión de los elementos que se encuentran en el fagosoma, debido a la incapacidad que tiene de sintetizar el ion superóxido por la alteración de la oxidasa, no pudiendo sintetizar el peróxido de oxígeno, los radicales hidroxilo y el ion hipocloroso. Las bacterias suelen producir peróxido de hidrógeno; por la tanto, cuando son ingeridas por los fagocitos con déficit en la producción de esta sustancia, como en la EGC, la célula utiliza el peróxido de hidrógeno liberado por la propia bacteria para la lisis celular. Sin embargo, existen microorganismos (enterobacterias gramnegativas aerobias, *Staphylococcus aureus*, *Candida* y *Aspergillus*) que producen la enzima denominada catalasa, que destruye el peróxido de hidrógeno evitando, por tanto, su destrucción dentro del fagosoma.

Manifestaciones clínicas. Aparecen infecciones de repetición (microorganismos catalasa positivos), que tienen evolución tórpida, formando granulomas crónicos, principalmente en pulmones. Suelen complicarse con empiema y absceso pulmonar. También ocurren en piel, aparato gastrointestinal (infecciones perirrectales), ganglios linfáticos, abscesos hepáticos, osteomielitis y otras alteraciones clínicas por la formación de granulomas múltiples (obstrucción del tracto gastrointestinal superior, colitis crónica, obstrucciones urinarias), fallo de medro, baja talla, dermatitis eccematosa, linfadenitis crónica y hepatoesplenomegalia. El inicio de las manifestaciones clínicas puede producirse desde el comienzo de la lactancia hasta la primera fase de la vida adulta, siendo variable la frecuencia y gravedad de las infecciones.

Diagnóstico. Se realiza la prueba del nitroazul de tetrazolio, que estimula la explosión respiratoria del neutrófilo. También se pueden utilizar la citometría de flujo con dihidrorrodamina 123 y el diagnóstico genético.

Tratamiento. Comprende medidas higiénicas que eviten infecciones graves tales como vacunación completa de todos los pacientes, incluida vacuna anual contra la gripe; limpieza de lesiones cutáneas con agua y jabón, usando posteriormente agua oxigenada al 2% como antiséptico; limpieza de lesiones anales incipientes con agua tibia y jabón; laxantes suaves para evitar estreñimiento; revisión dental frecuente para prevenir gingivitis; evitar cualquier vegetal en descomposición, ya que puede contener *Aspergillus*. La profilaxis antibiótica se debe realizar con cotrimoxazol diario (5 mg/kg/día), sustituyéndolo por cloxacilina en caso de alergia. La profilaxis antifúngica con itraconazol oral ha demostrado ser más efectiva que la realizada con ketoconazol. Las infecciones deben ser tratadas de inmediato con antibióticos de amplio espectro que cubran los patógenos más habituales en estos casos. Si en pocos días no desparece la fiebre, se debe iniciar terapia antifúngica. Los abscesos deben drenarse quirúrgicamente. En las infecciones más graves, puede plantearse la transfusión de granulocitos. El tratamiento con rIFN-γ (50 μg/m²/SC tres veces por semana) ha demostrado ser eficaz, pero el único tratamiento curativo es el trasplante de MO. Existen estudios que evalúan la terapia génica. Se puede realizar consejo genético a partir del ADN del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas.

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Frecuente en la raza negra y en habitantes del área mediterránea, su expresión clínica suele ser una anemia hemolítica ante estímulos oxidantes, como habas o sulfadiazinas (véase cap. 18.3). Existe una variedad de la enfermedad extremadamente rara en donde el déficit es tan intenso que se afecta también la producción del NADPH en el neutrófilo, lo cual se expresa clínicamente como una EGC.

Déficit de mieloperoxidasa (MPO). Es la disfagocitosis más frecuente, con una incidencia de 1 entre 4.000, siendo de 1 entre 2.000 para el déficit parcial. Se debe a una mutación del gen de la MPO, que disminuye la producción de ion hipocloroso y cloramina a partir del peróxido de hidrógeno. Es clínicamente silente, pero con mayor incidencia de candidiasis diseminada en diabéticos. El diagnóstico se confirma cuantificando la peroxidasa mediante análisis histoquímico. No requiere tratamiento.

Evaluación del paciente con infecciones recurrentes. Aunque casi todas las inmunodeficiencias, y particularmente la disfagocitosis, presentan infecciones frecuentes, gran parte de los pacientes con infecciones de repetición no tienen una inmunodeficiencia cuantificable, por lo que se debe realizar un proceso diagnóstico ordenado según la accesibilidad de las pruebas diagnósticas y la frecuencia de las enfermedades. Las manifestaciones clínicas de las disfagocitosis son bastante parecidas: infecciones recurrentes, graves o en localizaciones poco frecuentes por patógenos gramnegativos aerobios, *Staphylococcus aereus* y hongos. Ante un paciente con infecciones de repetición, sobre todo si tiene las características antes señaladas, es aconsejable:

Evaluación inicial. Anamnesis, exploración clínica, hemograma completo con frotis sanguíneo y recogida de cultivos. Se pueden descartar alteraciones características de algunas enfermedades (albinismo, eccema), alteraciones en la morfología de los neutrófilos (gránulos gigantes), neutropenia, así como alteraciones de otras series medulares.

Segunda evaluación. Si lo anterior es normal, se deben pedir inmunoglobulinas y factores del complemento para descartar sus alteraciones (véanse caps. 4.2, 4.3 y 4.4).

Tercera evaluación. Si también la segunda evaluación resulta normal, se realizarán pruebas de estudio fagocitario, nitroazul de tetrazolio, citometría de flujo, medición de MPO y G6PD, estudio de quimiotaxis, etc.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beutler E, Lichtman MA, Coller BS et al. Williams Hematology. 6ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001. p. 836.
- Diebold BA, Bokhoch GM. Molecular basis for Rac 2 regulation of phagocyte NADPH oxidase. *Nat Immunol* 2001; 2: 211-5.
- Etzioni A. Novel aspects of phagocytic cell disorders. *Current opin Allergy Clinical Inmunology* 2001; 1: 535-40.
- Lee W, Harrison R, Grinstein S. Phagocytosis by neutrophils. *Microbes and Infection* 2003; 5: 1299-306.

- Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Inmunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2001; 343: 1703-14.
- Luhn K, Wild MK, Eckhardt M, et al. The gene defective in leucoyte adhesion deficiency II encoded a putative GDP-fucose transporter. *Nat Genet* 2001; 28: 69-72.
- Maldonado Regalado MS. Alteraciones de la granulopoyesis y de la función granulocítica. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 379-86.
- Mayer-Scholl A, Averhoff P, Zychlinsky A. How do neutrophils and pathogens interact? *Current opinion in Microbiology* 2004; 7: 62-6.
- Nathan D, Orkin S, Ginsburg D, Thomas Look A. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 6ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 2003.
- Yang K, Hill H. Granulocyte function disorders: aspects of development, genetics and management. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 889-900.

18.10 Enfermedades hemorrágicas. Exploración

M.T. Toll

La aparición de púrpura o de cualquier otra hemorragia en la edad pediátrica es motivo de consulta frecuente y casi siempre alarmante para la familia, aunque su gravedad real puede oscilar desde una banal epistaxis hasta la aparición de hemorragias cutáneas diseminadas de la sepsis meningocócica. Para el pediatra, una hemorragia plantea el reto de un amplio diagnóstico etiológico y diferencial, en un capítulo sometido a continuos progresos y transformaciones, cuando no a una urgencia terapéutica. Como en todas las áreas de la medicina, la anamnesis sistemática del paciente, teniendo en cuenta los antecedentes familiares y personales, edad, sexo y la exploración clínica, orientarán sobre la posible etiología del proceso y determinarán las pruebas de laboratorio apropiadas para llegar a un diagnóstico.

HEMOSTASIA

La hemostasia es un mecanismo fisiológico complejo destinado a salvaguardar la fluidez de la sangre e impedir su extravasación del torrente circulatorio. Su funcionamiento está regulado por células circulantes (plaquetas) de origen hematopoyético y un número importante de proteínas plasmáticas, de producción hepática o endotelial, que están implicadas en la iniciación, propagación, formación del coágulo y, simultáneamente, en la inhibición del mismo. El funcionamiento fisiológico de este mecanismo permite que se mantenga el equilibrio acción-inhibición del sistema hemostático.

Se pueden separar dentro de la hemostasia distintos procesos relacionados íntimamente: 1) hemostasia primaria; 2) coagulación plasmática; 3) fibrinólisis.

Hemostasia primaria

La interacción entre las plaquetas y la pared vascular es lo que constituye la hemostasia primaria, cuyo objetivo es la formación de un tapón plaquetario suficiente para bloquear las pequeñas hemorragias producidas en el ámbito de los vasos de pequeño calibre. En este proceso intervienen:

Factor vascular. El papel de los vasos sanguíneos está representado por una doble acción:

- Vasoconstricción, mecanismo en el cual participan las plaquetas mediante la liberación de dos potentes vasoconstrictores: serotonina y tromboxano A2.
- Producción del factor von Willebrand.

Plaquetas. Una lesión endotelial, independientemente de su origen, permite el contacto de las plaquetas con el subendotelio, en el que se encuentran proteínas adhesivas, especialmente colágeno, factor von Willebrand y fibronectina, que servirán de base para la adhesión de la plaqueta al subendotelio. La plaqueta sufre un proceso de activación que incluye una reestructuración de la membrana celular, haciendo más funcional la disposición de las glicoproteínas y convirtiéndola en soporte eficaz para el asentamiento de los factores de coagulación (función conocida como factor 3 plaquetario), un cambio de forma pasando de la discoidal a la esférica, desarrollando múltiples prolongaciones pseudopódicas y, por último, la secreción activa de los gránulos plaquetarios (reacción de liberación). Entre las sustancias liberadas se halla el ADP, agente agregante que posee un receptor específico en la membrana plaquetaria. Existen otros *agentes agregantes*, como la adrenalina, el ácido araquidónico, el colágeno y la trombina.

La estimulación de la plaqueta por los agentes agregantes da lugar a la exposición en la membrana del complejo GPIIb-IIIa sobre el que se fijará, a modo de puente, el fibrinógeno, estableciendo la unión entre las dos plaquetas. El fenómeno de la agregación permite la unión de plaquetas circulantes a las adheridas al subendotelio y entre sí, dando lugar a la formación del *tapón plaquetario*. La posterior activación de la vía del sistema coagulativo conduce a la formación de trombina, la cual actuará reforzando el proceso como potente agente agregante e inductor de la liberación y, además, estabilizará el tapón hemostático mediante la formación de mallas de fibrina, transformándolo en el definitivo trombo hemostático.

Coagulación plasmática

La fase plasmática de la hemostasia consiste en el equilibrio entre la formación de un coágulo de fibrina y la disolución del mismo o fibrinólisis, reguladas ambas por las proteínas procoagulantes e inhibidoras naturales de la coagulación y de la fibrinólisis. El sistema de la coagulación puede ser explicado como una "cascada" en que la formación de enzimas actúa activando las proteínas específicas. En cada paso de activación el proceso es amplificado. Por conveniencia, el sistema de coagulación se divide en: a) vía extrínseca; b) vía intrínseca y c) vía común. Este esquema es de utilidad para su descripción, pero *in vivo* hay que entender que el sistema actúa como un proceso único, interactivo y muy bien regulado.

Vía extrínseca. La lesión de los tejidos libera factor tisular (una fosfolipoproteína) que interacciona con el factor VII plasmático activándole (factor VIIa) que produce la activación de factor X a factor Xa, el factor Xa combinado con factor Va, ion calcio y fosfolípidos(procedente de las plaquetas) forman un complejo que activa el FII a IIa o *trombina*, que es una enzima clave en la hemostasia: 1) escinde los péptidos de la molécula de fibrinógeno para formar monómeros de fibrina, una proteína insoluble y, a su vez, activa el FXIII, que estabiliza el trombo; 2) actúa sobre los factores V y VIII, dividiéndoles en subunidades más pequeñas y activas, denominadas FVa y FVIIIa, aumentando de ese modo su propia formación; 3) activa las plaquetas, y 4) en unión a la trombomodulina, provoca una activación de la proteína C en la superficie de las células endoteliales. La proteína C en presencia de la proteína S forman un complejo que producen la inactivación del FVa y del FVIIIa disminuyendo consecuentemente la generación de trombina. La actividad de la trombina, además, está regulada por los inhibidores naturales: antitrombina III, alfa 2 macroglobulina y cofactor de la heparina.

Vía intrínseca. La activación de la vía intrínseca de la coagulación empieza con la activación del factor XII que es, probablemente, activado por la exposición de las fibras de colágeno en el subendotelio de los vasos lesionados. El factor XII activado activa al factor XI y éste, el factor IX. La combinación del factor IXa, factor VIIIa, Ca^{++} y fosfolípidos,

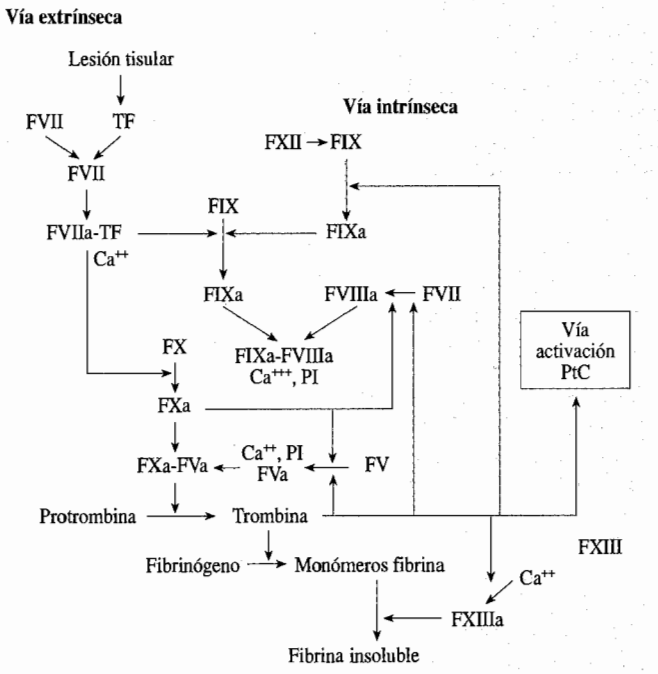


Figura 18.10.1. Secuencia de reacciones "en cascada" de la coagulación sanguínea.

activa el factor X. Los siguientes pasos en la formación del coágulo de fibrina son comunes a la vía extrínseca.

La Figura 18.1.1 representa esquemáticamente los diferentes pasos de la *cascada de la coagulación.*

FIBRINÓLISIS

Es el proceso de disolución proteolítica de la fibrina. El responsable de esta acción es el plasminógeno, que es convertido a su forma activa plasmina. La activación del *plasminógeno* está mediada fundamentalmente por los activadores del plasminógeno tipo tisular t-PA o activador del plasminógeno urinario del U-PA. En condiciones normales, son inhibidos por los inhibidores de los activadores del plasminógeno. En presencia de un coágulo se forma un complejo t-PA, plasminógeno, fibrina, que conlleva a la formación de plasmina ligada al coágulo que la protege de los inhibidores.

Inhibidores fisiológicos de la coagulación y de la fibrinólisis

Las funciones de la trombina como responsable principal de la formación del coágulo deben estar perfectamente reguladas para impedir que se produzca un aumento desmesurado del mecanismo coagulativo. Se conocen en la actualidad *tres vías naturales de mecanismos anticoagulantes* que son responsables del control de la coagulación: 1) sistema heparina-antitrombina; 2) vía anticoagulante de la proteína C y 3) inhibidor de la vía del factor tisular. Estas tres vías actúan de manera conjunta para conseguir una apropiada regulación, interviniendo en diferentes puntos de la cascada. En los niños sanos su función *in vivo* es efectiva, impidiendo que se produzcan fenómenos trombóticos.

La alteración de cualquiera de los componentes del complejo sistema de coagulación, debido a insuficiente producción o al excesivo consumo, puede ocasionar una enfermedad hemorrágica o trombótica. En las alteraciones hereditarias se suele presentar el déficit de uno solo de los factores mientras que, en los trastornos adquiridos, pueden verse implicados varios.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EXPLORACIÓN DE LA HEMOSTASIA

La presencia de signos clínicos en un niño que sugieran un trastorno de la hemostasia debe poner en marcha las pruebas adecuadas de despistaje, que en una primera fase puedan descartar la mayoría de defectos graves ya sean adquiridos o hereditarios (Fig. 18.10.2).

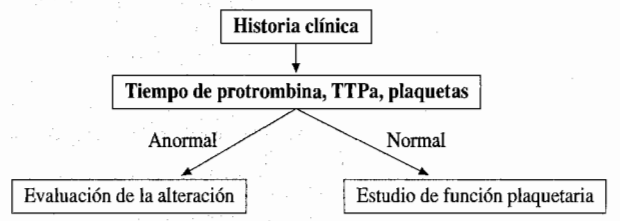


Figura 18.10.2. Esquema de exploración de la hemostasia.

Estudio de la hemostasia primaria

Recuento de plaquetas. La cifra de plaquetas oscila entre 150 y 400 x 10^9/L, no existiendo diferencias en relación con la edad. Cifras entre 120 y 150 x 10^9/L pueden considerarse dentro de la normalidad. El recuento se realiza de forma automática en los analizadores hematológicos.

Examen de frotis sanguíneo. Permite ver la morfología de las plaquetas, descartar agregados plaquetarios o pseudotrombocitopenias EDTA dependientes.

Tiempo de sangría o de Ivy. Se realiza mediante dos incisiones cutáneas paralelas en antebrazo con ayuda de una lanceta estandarizada, tras colocar un esfigmomanómetro a una presión de 40 mmHg. El tiempo normal oscila entre 4 y 8 minutos. Esta metódica ha intentado uniformizar y aumentar la reproductibilidad de la prueba, superando el método original del corte en el lóbulo de la oreja. A pesar de ello, la realización en neonatos y niños pequeños conlleva bastante dificultad. Actualmente existe un analizador que permite medir la función plaquetaria *in vitro* (PFA) utilizando sangre total anticoagulada que se correlaciona con el tiempo de Ivy y podría sustituirlo. *El recuento de plaquetas y el tiempo de hemorragia o sangría permiten una elemental orientación diagnóstica.*

Pruebas para detectar alteraciones de la coagulación

Tiempo de protrombina (TP) o Quick. La protrombina es el factor II de la coagulación. Esta prueba explora la vía extrínseca. Las causas más importantes del alargamiento son los déficits hereditarios o adquiridos de los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X), factor V y fibrinógeno. Los resultados del tiempo de protrombina se pueden dar de tres maneras: porcentaje (N 80-100%). Ratio de protrombina (TP de la muestra/TP plasma normal). INR (*International Normalised Ratio*). Es utilizado para control de anticoagulantes orales. Se llamó prueba de cefalina.

Tiempo de tromboplastina parcial (TTPa). Es, además, activado. Estudia la vía intrínseca. El tiempo de tromboplastina se alarga en las anomalías hereditarias de los factores VIII, IX, XI, XII, déficit de precalicreína y quininógeno de alto peso molecular. Es sensible a la contaminación por heparina y, a la vez, es la prueba de control para el tratamiento anticoagulante con heparina sódica.

Fibrinógeno. Es el factor de coagulación I. Interesa tener en cuenta tanto su cantidad como la posible alteración funcional (disfibrinogenemia).

Tiempo de trombina (TT). Mide el escalón final de la cascada de la coagulación. Su valor medio oscila entre 11 y 15 segundos. Se alarga si el fibrinógeno está disminuido en cantidad o calidad y cuando hay sustancias que alteran la polimerización de la fibrina, como la heparina.

Tiempo de reptilasa. Se coagula el fibrinógeno por la acción de un veneno de ofidio. A diferencia de la prueba anterior, que es similar, no se influencia por la heparina, pero sí en las alteraciones del fibrinógeno.

Se tendrá en consideración que todos los componentes de la coagulación están presentes en el nacimiento con funciones parecidas a la de los adultos aunque con estructura y concentraciones diferentes en algunos (véase cap. 2.17). Otro dato importante es la dificultad de la extracción venosa en los niños pequeños. La contaminación por tromboplastina en punciones venosas traumáticas puede enmascarar algunas patologías graves.

Cuadro 18.10.1. Valoración según resultado obtenido en pruebas de cribado de la hemostasia

TP	*TTPa*	*TT*	*Plaquetas*	*Orientación diagnóstica*
N	N	N	N	Descartar enfermedad de Willebrand. Déficit de factor XIII
A	N	N	N	Déficit de factor VII. Tratamientos anticoagulantes (dicumarínicos)
N	A	N	N	Factores VIII, IX, XI bajos. Anticoagulante lúpico. Tratamiento o contaminación con heparina. Prekalicreína/kininógeno de alto peso molecular, factor XII bajos
A	A	N	N	Factor V, X bajos. Fibrinógeno, factor II bajos. Déficit de vitamina K
N	N	A	N	Hipofibrinogenemia leve o moderada. Disfibrinogenemia
A	A	A	N	Alteración cualitativa o cuantitativa fibrinógeno. Fibrinólisis
N	A	A	N	Heparina
A	A	A	↓	CID. Fallo hepático. Cirugía extracorpórea

A: alargado; N: normal; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo parcial de tromboplastina; TT: tiempo de trombina.

La valoración del tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial, el fibrinógeno y el recuento con morfología de las plaquetas, orientan sobre las posibles patologías hereditarias o secundarias causantes de la enfermedad hemorrágica (Cuadro 18.10.1). Los estudios posteriores con dosificación de cada uno de los factores, funcionalismo plaquetario, tiempo de trombina y tiempo de reptilasa confirmarán el diagnóstico de presunción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carcao MD, Blanchete VS. The Platelet Function Analyser (PFA-1000): a new novel in vitro system for evaluation of primary hemostasis in children. *Br J Haematol* 1998; 101: 70-3.
- Cruz Hernández M. Púrpura. En: Del Pozo J. Tratado de pediatría extrahospitalaria. Murcia: Libros y revistas BJ, 2001, p. 463.
- Nathan DG, Orkin SH. Hematology of infancy and childhood. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2003.
- Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 2ª ed. Barcelona: Antares, 2004.
- Scottt JP. Bleeding and thrombosis. En: Kliegman R, Lye P. Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy. 2ª ed. Filadelfia: Saunders, 2002. p. 240.
- Toll MT, Vela E. Enfermedades hemorrágicas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1429 (con citas bibliográficas de años anteriores).

18.11 Trombocitopenia. Trombopatías. Trombocitosis

M.T. Toll

La aparición de un exantema o erupción petequial en la edad pediátrica es una manifestación frecuente, en especial durante el período neonatal y entre los 2-8 años. En general la presencia de petequias y equimosis, acompañada o no de hemorragia por las mucosas, sugiere una trombocitopenia o una disfunción de las plaquetas.

TROMBOCITOPENIA

Debe quedar reservado el término trombocitopenia en sentido estricto para un descenso por debajo de 150 x 10^9/L plaquetas, aunque suele considerarse relevante cuando el recuento es inferior a 100 x 10^9/L. La púrpura petequial es la manifestación hemorrágica más frecuente en las trombocitopenias. Las petequias son extravasaciones de sangre puntiformes, color rojo púrpura que no desaparecen con la presión. El riesgo hemorrágico en los niños con trombocitopenia va asociado al número de plaquetas (riesgo importante < 20 x 10^9/L),y a las manifestaciones hemorrágicas en el momento de la evaluación; así, si la púrpura petequial va acompañada de sangrados por mucosas, el riesgo hemorrágico es mayor. En una primera aproximación, una trombopenia puede ser: a) hallazgo casual; b) dato analítico definitorio de un cuadro purpúrico en un niño, hasta entonces, sano; c) como signo complementario en un paciente gravemente enfermo y con manifestaciones hemorrágicas; d) manifestación propia de enfermedades hemorrágicas hereditarias.

Etiología

Existen cuatro tipos:

1. Aumento de la destrucción, ya sea por consumo como en el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome hemolítico urémico (SHU), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), vasculopatías, o por destrucción inmunológica a nivel periférico.
2. Producción insuficiente, ya sea por una actividad megacariocítica disminuida, o por una producción defectuosa o ineficaz.
3. Distribución anormal, situación de "secuestro" que se da en las esplenomegalias de la más diversa etiología y en la hipotermia.
4. Existen entidades cuyo mecanismo responsable es la combinación de los anteriores (Cuadro 18.11.1).

Clínica

Las manifestaciones clínicas generales más características son las equimosis: sufusiones hemorrágicas subcutáneas, sin colección hemática palpable, de distribución asimétrica (lo que las diferencia de la púrpura vascular), al principio de color violáceo y, más tarde, amarillo-parduzco. Se alternan con las petequias puntiformes, a veces con lesiones paralelas en las mucosas, que se traducen a menudo por hemorragias a veces graves (epistaxis, melenas, hematemesis, metrorragias) y, más rara vez, hemorragias internas, como la intracraneal. Otros datos pueden asociarse, especialmente cuando la púrpura es consecuencia de un proceso infeccioso, de una colagenosis o de un síndrome polimalformativo.

Laboratorio

Recuento de plaquetas automático. En la actualidad, con la utilización de los analizadores de hematología las plaquetas es uno de los parámetros que se obtienen al realizar un hemograma, de aquí que se detecten trombocitopenias moderadas o asintomáticas como hallazgo casual. El volumen plaquetario medio (VPM) determina el tamaño medio de las plaquetas, orientando en caso de volumen bajo hacia hipoplasias megacariocíticas y, por el contrario, VPM alto corresponde a plaquetas jóvenes por hiperplasia megacariocítica. *Revisión del frotis sanguíneo:* para asegurar que no se está ante casos de pseudotrombocitopenia por anticuerpos EDTA dependientes, satelismo, aglutinación anómala, plaquetas de gran tamaño o por muestra coagulada (Fig. 18.11.1).

Médula ósea. Es necesaria a veces para una buena clasificación etiopatogénica, permitiendo diferenciar una hiperdestrucción de un déficit

Cuadro 18.11.1. Clasificación de las trombocitopenias

Por aumento de la destrucción	
• Inmunológicas	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Trombocitopenia por fármacos
	Trombocitopenia por infección
	Púrpura postransfusional
	Trombocitopenia neonatal aloinmune
	Reacción a las transfusiones de plaquetas
	Trombocitopenia postrasplante
	Trombocitopenia por anticuerpos maternos
• No inmunológicas	Coagulación intravascular diseminada
	Síndrome hemolítico urémico
	Púrpura trombótica trombocitopénica
	Cardiopatías congénitas o adquiridas
Por defecto en la producción	
• Trastornos congénitos y hereditarios	Síndrome TAR
• Procesos hematológicos primarios	Trombocitopenias con hipoplasia megacariocítica
	Anemia aplásica de Fanconi
	Síndrome de Bernard-Soulier
	Anomalía de May-Heglin
	Síndrome de Wiscott-Aldrich
	Trombocitopenias hereditarias (ligadas al X)
	Trombocitopenia mediterránea
• Cromosomopatías	Trisomías 13 ó 18
• Desórdenes metabólicos	Acidemias orgánicas: metilmalónica, isovalérica
• Trastornos adquiridos	
• Anemia aplásica	
• Infiltración medular maligna	
• Deficiencias nutricionales	
• Irradiación o fármacos	
Secuestración	
• Hiperesplenismo	

de producción: en el primer caso, la celularidad megacariocítica será normal o estará aumentada.

Anticuerpos antiplaquetarios. Se trata de una determinación muy útil en las trombocitopenias de origen inmunológico, pero la negatividad de la misma no descarta la trombocitopenia autoinmune.

TROMBOCITOPENIAS POR AUMENTO DE LA DESTRUCCIÓN DE PLAQUETAS

Las trombocitopenias por aumento de la destrucción se denominan periféricas o megacariocíticas. En ellas la mayor destrucción plaquetaria trata de ser compensada con un aumento de producción y, por ello, la MO presenta megacariocitos normales o aumentados. La destrucción puede producirse por mecanismos no inmunes o inmunes.

Trombocitopenias no inmunes por aumento del consumo

Las más frecuentes son las debidas a un consumo plaquetario excesivo, ya sea selectivo (SHU, PTT), combinado en el contexto de una coagulación intravascular diseminada, o bien localizado como en el síndrome de Kasabach-Merrit.

Síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica. Ambos procesos se consideran como expresiones diferentes de un mecanismo fisiopatogénico común, que se caracteriza por la formación de agregados plaquetarios intravasculares que obstruyen la circulación. El SHU (véase cap. 20.7) se presenta en niños de < 5 años, sin predominio de sexo; por el contrario, la PTT es rara en niños pequeños. La trombocitopenia acompaña a otros datos hematológicos, como la anemia hemolítica angiopática, alteraciones renales en el SHU y alteraciones neurológicas en la PTT. En los escasos pacientes que presentan una PTT en edad pediátrica debe descartarse el déficit constitucional de ADAMTS 13, enzima responsable de la escisión de los multímeros de von Willebrand de muy alto peso molecular, que son los causantes de los agregados plaquetarios. La PTT tiene un pronóstico grave sin tratamiento. La plasmaféresis se considera la terapia electiva en el caso de déficit o

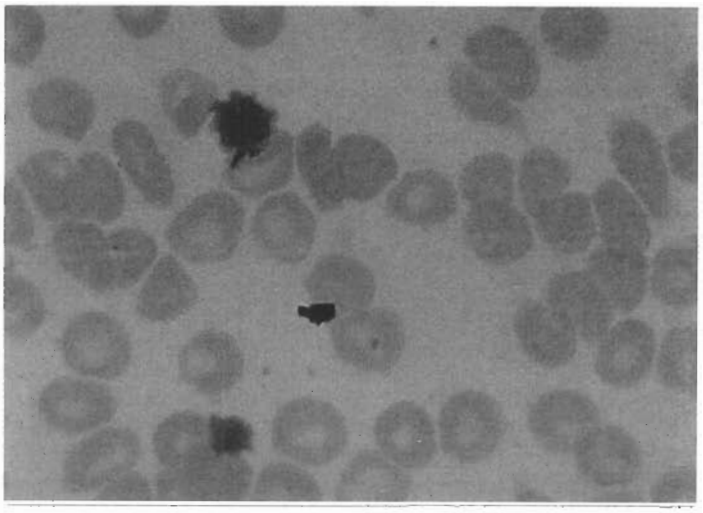


Figura 18.11.1. Plaqueta gigante.

ausencia de la enzima por autoanticuerpo IgG, y tratamiento con plasma de por vida en los casos familiares por deficiencia constitucional.

TROMBOCITOPENIAS DE ORIGEN INMUNOLÓGICO

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Es la causa más frecuente de trombocitopenia en la infancia. Se caracteriza por la presentación aguda de un síndrome purpúrico debido a trombocitopenia periférica en niños que carecen de antecedente u otra patología que explique dicha citopenia.

Etiopatogenia. La presentación de una PTI es el efecto de un desequilibrio de la respuesta inmune. Por mecanismos desconocidos, hay una producción de anticuerpos antiplaquetarios, en general IgG frente a algunas glicoproteínas de la membrana plaquetaria o una reacción Ag-AC con depósito sobre la membrana plaquetaria; una vez unido el anticuerpo a la membrana plaquetaria, las células del sistema mononuclear fagocítico, particularmente en el bazo, a través de los receptores Fc de los macrófagos, captan las plaquetas y provocan su destrucción. A pesar de ser una entidad muy estudiada, aún se desconoce el mecanismo exacto que aclare por qué el sistema inmune inicia la producción de anticuerpos contra sus plaquetas autólogas.

Sintomatología. Consiste en la aparición de manifestaciones hemorrágicas cutáneo-mucosas en un niño previamente sano. En el 50% de los casos existe el antecedente de un proceso infeccioso, habitualmente vírico, en el mes previo al inicio de la sintomatología. Las lesiones purpúricas van desde pequeñas hasta grandes equimosis (véase Fig. 18.11.2). La distribución de las lesiones es irregular. Son frecuentes las hemorragias mucosas, especialmente epistaxis. También se dan hemorragias digestivas, urinarias, así como las menorragias en niñas postmenárquicas. La hemorragia cerebral tiene poca incidencia (menos del 1%, en varias recopilaciones), pero no deja de ser el trastorno secundario más grave. La sintomatología hemorrágica purpúrica no se acompaña ni de adenomegalias ni visceromegalias y el estado general del paciente es bueno, la mayoría de las veces.

Diagnóstico. El etiológico de certeza no es fácil, por las dificultades que ofrecen las pruebas de detección de anticuerpos antiplaquetarios y la confirmación del factor desencadenante. Sin embargo, el diagnóstico genérico puede hacerse mediante la determinación de la cifra de plaquetas, punción de MO (normal, pero rica en megacariocitos), así como la exclusión de hemopatías malignas y de otros procesos autoinmunes que cursan con trombocitopenias, anticuerpos antinucleares elevados o anemia hemolítica. Se considera que se puede iniciar la corticoterapia sin practicar la punción de MO.

Evolución. Del 80% al 90% de niños con PTI tienen un *episodio transitorio* de hemorragias que se resuelve en pocos días o semanas y,

Figura 18.11.2. Púrpura trombocitopénica.

por definición, se clasifica como PTI aguda si cura antes de 6 meses. En la PTI aguda no existe diferencia de sexo y la edad más frecuente de presentación está entre los 2-5 años. De un 10 a 20% de niños evolucionan hacia la *PTI crónica*, que es similar a la que presentan los adultos. En el momento del diagnóstico no existe un parámetro que permita predecir la evolución hacia la curación o la cronicidad, aunque la *PTI crónica* tiene mayor incidencia en niñas de *edades superiores a los 10 años*, si bien las tres cuartas partes de estos pacientes curan sin necesidad de farmacoterapia ni esplenectomía al cabo de 2-3 años (Lowe, 2002). La *PTI recurrente* se presenta con episodios de trombocitopenia en intervalos de más de 3 meses y ocurre en el 1-4% de niños con PTI.

Tratamiento de la PTI

La tendencia en la evolución natural de la enfermedad a su curación espontánea, frente al riesgo de problemas hemorrágicos graves cuando la cifra de plaquetas es muy baja, sigue siendo motivo de discusión y de poco consenso para efectuar protocolos de tratamiento. La *pauta habitual* incluye la administración de: 1) medicamentos inmunosupresores que actúen disminuyendo la producción de anticuerpos y la capacidad de fagocitosis del sistema reticuloendotelial (corticoides); 2) inmunoglobulinas que ejercen un doble mecanismo, bloqueando la fracción Fc de los macrófagos, con lo que disminuye su fagocitosis sobre las plaquetas unidas a los autoanticuerpos, y un segundo efecto inmunomodulador sobre los linfocitos T y B disminuyendo la producción de anticuerpos. El tratamiento se iniciará en los brotes agudos que cursen con hemorragias o cifra de plaquetas inferiores a 20 x 10^9/L. No es necesario tratar a los niños que no sangran y tengan más de 20 x 10^9/L. Valorados los efectos del tratamiento al cabo de siete días, son prácticamente iguales con gammaglobulina o corticoides, si bien la primera es más efectiva en las primeras 72 horas. Se debería tener en cuenta que la IG es 150 veces más cara que la corticoterapia (Ancona, 2002).

La *diversidad de opiniones en el tratamiento* de la PTI va desde la abstención terapéutica de algunos grupos, manteniendo al niño sólo en observación, hasta la intervención inmediata en trombocitopenias moderadas con escasa clínica. El tratamiento de la PTI sigue causando inquietud entre los pediatras y hematólogos, y angustia por parte de la familia de los pacientes que difícilmente pueden comprender que, ante un cuadro hemorrágico agudo por plaquetopenia, no se adopte una actitud terapéutica activa. La Sección de Hematología Pediátrica de la Sociedad Española de Pediatría ha propuesto un *esquema de clasificación y tratamiento* en niños de 2-15 años diagnosticados de PTI dividiéndoles en cuatro grupos:

Grupo I: recuento inferior a 20 x 10^9/L plaquetas y con hemorragia activa en mucosas; se recomienda administrar IGEV a dosis de 0,8 g/kg de peso y nueva valoración a las 24 horas; si persiste la hemorragia se añaden corticoides. Si desaparece la clínica y la cifra de plaquetas es superior a 20 x 10^9/L, se seguirán controles según pauta del grupo III.

Grupo II: recuento inferior a 20 x 10^9/L plaquetas sin hemorragia activa en mucosas. Se propone administrar de entrada corticoides.

Grupo III: constituido por pacientes con plaquetas entre 20-50 x 10^9/L. Es aconsejable una actitud expectante con controles periódicos. Pasarán al grupo II si muestran una tendencia a descender y, por el contrario, si aumentan pasan al grupo IV.

Grupo IV: formado por pacientes con recuento superior a 50 x 10^9/L plaquetas. Controles con regularidad para valoración de la evolución hasta el sexto mes.

Dosis de corticoides. Iniciar el tratamiento con dosis altas (4 mg/kg/24 horas administradas cada 8 horas), con el fin de acortar la fase de plaquetopenia grave. Dosis máxima, 180 mg/día. Se reducirá a 2 mg/kg/día cuando las plaquetas > 40 x 10^9/L. A la tercera semana se realizará un descenso progresivo hasta supresión del tratamiento el día 28.

Tratamiento de las urgencias con riesgo vital. Se procede secuencialmente: 1) metilprednisolona EV, 10 mg/kg; 2) gammaglobulina EV, 400 mg/kg; 3) transfusión de plaquetas, 1 U/5-10 kg/6-8 horas; 4) esplenectomía de urgencia (considerar individualmente la indicación).

Tratamiento de la PTI crónica. El paciente puede presentar unas manifestaciones hemorrágicas de grado variable por lo que el tratamiento será valorado en función de la clínica más que por la cifra de plaquetas. Los niños que persisten con cifras bajas recibirán inmunoglobulina EV una dosis cada 2-4 semanas para mantener niveles mínimos. Si la respuesta no es buena y el paciente presenta clínica hemorrágica se administran bolus de corticoides (metilprednisolona, 30 mg/kg/día, 3 días). Ante el fracaso de las opciones anteriores se propone seguir con diferentes fármacos que han demostrado cierta efectividad: Ig anti D, azatioprina, danazol, interferón o ciclosporina El tratamiento con *inmunoglobulina anti D* se utiliza como primera opción sustituyendo a la IgG. Los resultados son parecidos. La administración y el coste son favorables a la inmunoglobulina anti-D, aunque no es aplicable en pacientes Rh negativos. Los pacientes que responden inicialmente a la gammaglobulina, también responden bien a la esplenectomía.

Si el niño tiene más de 5 años y persiste el cuadro se indicará la *esplenectomía*. Es aconsejable demorar la intervención hasta los doce meses del diagnóstico inicial, siempre que se pueda controlar la sintomatología. No son infrecuentes las remisiones más allá de los seis meses.

La extirpación del bazo, previo estudio ecográfico, se realiza por laparoscopia como vía de elección. El niño debe ser vacunado previamente con las vacunas antineumocócica polivalente y la del *Haemophilus influenzae* tipo b, si no la había recibido ya. La respuesta positiva a esta medida, entre los refractarios a los corticoides, llega al 90%. La utilización de penicilina oral a largo plazo como profilaxis de posible sepsis en los niños esplenectomizados se ha sustituido en la actualidad por la indicación de iniciar *tratamiento antibiótico precoz ante cualquier infección bacteriana*.

En niños menores de esta edad y en posibles, pero excepcionales, resistencias a la extirpación del bazo, no habrá más remedio que recurrir a los diferentes *medicamentos inmunosupresores*, que han demostrado efectividad: azatioprina, ciclofosfamida, dapsona, vincristina, ciclosporina, interferón alfa 2b. Actualmente se ha añadido a los anteriores la utilización, en fase de estudio, de anticuerpo monoclonal anti CD20 en pacientes pediátricos postesplenectomía.

Hay especial interés en la respuesta a la *trombopoyetina*, lo mismo que su valoración en el diagnóstico. No hay que olvidar la posibilidad de pacientes que siguen teniendo cifras de plaquetas inferiores a la normalidad sin ninguna alteración clínica y que pueden realizar las actividades físicas normales propias de su edad sin riesgo. En estos casos hay que evitar terapias agresivas no consensuadas y hacer un seguimiento clínico-analítico con cierta regularidad.

Cuadro 18.11.2. Trombocitopenias de origen yatrógeno

Anticonvulsivos y sedantes	Difenilhidantoína Carbamazepina. Clonazepam Primidona. Valproato sódico
Antibióticos y quimioterápicos	Sulfisoxazol Trimetoprim-sulfametoxazol Para-amino-salicílico. Rifampicina Pentamidina. Cloranfenicol
Agentes varios	Citostáticos Penicilamina Sulfonilureas Quinidina. Sales de oro

Púrpuras inmunológicas neonatales

Trombocitopenia neonatal aloinmune (NAT). Es un síndrome poco frecuente que ocurre en aproximadamente en 1-2/5.000 RN. Los niños afectados tienen antígenos plaquetarios diferentes de sus madres y la aloinmunización ocurre durante la gestación. En nuestro medio la incompatibilidad más frecuente es por el antígeno HP-1a. El síndrome se caracteriza por la aparición aislada y transitoria de trombocitopenia grave debida a la destrucción de las plaquetas por aloanticuerpos maternos que han cruzado la barrera placentaria. La sintomatología hemorrágica puede ser grave, se presenta en el momento del nacimiento o anteparto. Son frecuentes las hemorragias del SNC. El tratamiento de elección es la transfusión de plaquetas antígeno negativas provenientes de donantes "tipados" pero, dada la dificultad de poder disponer de ellas de manera urgente, si la hemorragia es de compromiso vital se transfunden plaquetas no compatibles que aumentan transitoriamente el número de plaquetas junto con administración de IgG EV a dosis de 1 g/kg diario durante dos días. La evolución de la trombocitopenia es hacia la normalización en dos o tres semanas. En los futuros embarazos el riesgo de padecer trombocitopenia por aloinmunización es muy alto. Las hemorragias ante y postnatales tienden a incrementarse y la familia debe conocer este riesgo después del primer diagnóstico.

Trombocitopenia secundaria a PTI en la madre. La trombocitopenia inmune del RN consecutiva a PTI aguda o crónica de la gestante puede ser prevenida administrando a la madre durante el embarazo dosis altas de inmunoglobulina EV. En el momento del nacimiento hay que hacer un recuento de plaquetas al RN. La clínica suele ser más leve que en la NAT pero si la cifra de plaquetas es baja y hay sintomatología hemorrágica deberán recibir tratamiento con corticoides o gammaglobulina EV. La evolución es hacia la normalidad en dos o tres semanas.

Púrpura trombocitopénica secundaria a fármacos. Poco frecuente en la edad pediátrica (Cuadro 18.11.2), un posible mecanismo sería que el medicamento se une con una proteína de la membrana plaquetaria (hapteno) formando un complejo antigénico capaz de la producción de anticuerpos, que se adhiere al complejo fármaco-plaqueta y sería destruido por el sistema mononuclear fagocítico.

Trombocitopenia secundaria a trasplante de médula ósea. La trombocitopenia causada por los tratamientos mieloablativos en el trasplante de médula ósea se produce sistemáticamente, pero en un 25% de pacientes puede presentarse posteriormente una trombocitopenia crónica con normalidad de las otras líneas celulares y que se suele asociar a una enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Se ha implicado un mecanismo inmune en su producción.

TROMBOCITOPENIA POR ALTERACIÓN EN LA PRODUCCIÓN

Este apartado comprende las trombocitopenias por trastornos de la producción de plaquetas sean congénitas, hereditarias o adquiridas.

Trombocitopenias constitucionales

Trombocitopenia amegacariocítica congénita. Es una enfermedad rara, de etiología desconocida, que se presenta como trombocitopenia aislada en la infancia y que puede evolucionar hacia la pancitopenia en niños mayores. La enfermedad se presenta con intensa trombocitopenia y con ausencia o disminución importante de megacariocitos en MO. Su patrón hereditario es variable, ligada al X o AR. El estudio de diferentes mutaciones relacionados con este desorden han contribuido últimamente al conocimiento del patrón hereditario, lo que representa un paso adelante en la posible terapia y consejo genético.

Trombocitopenia con aplasia de radio (TAR). Este síndrome tiene una herencia AR. Además de la agenesia del radio, la ausencia o anormalidades de las falanges y del húmero, pueden presentar defectos cardíacos. La intensidad de la trombocitopenia es variable, pero precoz (el 50% lo tienen a la semana y el 90% antes de los cuatro meses) y algunos niños precisan transfusiones de plaquetas repetidas. En la MO se aprecia un claro descenso o ausencia de megacariocitos con normalidad en la serie eritroide y mieloide. Después del primer año de vida algunos niños presentan una espontánea recuperación de la megacariocitopoyesis haciendo innecesarias las transfusiones (véase cap. 2.17).

Anemia de Fanconi. Puede ser distinguida del síndrome TAR porque en la anemia de Fanconi las tres series de médula ósea están afectadas y en el estudio genético aparece una fragilidad cromosómica (véanse caps. 2.22 y 18.6).

Síndrome de Wiskott-Aldrich. Se trata de una enfermedad trasmitida con carácter recesivo ligado al cromosoma X, que cursa con plaquetopenia progresiva y precoz, eccema e infecciones de repetición por defectos en la inmunidad celular y humoral. La vida media plaquetaria está acortada y se han descrito alteraciones estructurales en las plaquetas que son de un tamaño anormalmente pequeño. Las manifestaciones hemorrágicas son importantes con epistaxis y rectorragias en el período de lactante. El tratamiento definitivo es el TPH de un donante HLA compatible (véase cap. 4.3).

Enfermedad de Bernard-Soulier. Esta alteración, transmitida con carácter AR, se caracteriza por hemorragias espontáneas desde el nacimiento. El número de plaquetas circulantes está disminuido moderadamente y presentan un tamaño grande de 5-6 µm similar. El defecto fundamental es una anomalía de la membrana con una disminución o ausencia del complejo de la glucoproteína Ib-IX. Como consecuencia de esta deficiencia, hay una disfunción en la agregación plaquetaria con disminución o ausencia de respuesta frente a la ristocetina y normalidad frente a los otros agentes.

Anomalía de May-Heglin. Se transmite con carácter AD y asocia trombopenia moderada con plaquetas gigantes y cuerpos de inclusión basófilos en los leucocitos (cuerpos de Döhle). Algunos pacientes presentan anormalidades en la función plaquetaria. La mayoría de afectados no tienen un síndrome hemorrágico significativo.

Síndrome de Alport. Algunas variantes asocian la nefritis intersticial hereditaria, cataratas y trombocitopenia con plaquetas grandes (véase cap. 20.5).

Trombocitopenias adquiridas

La alteración de la trombopoyesis, ya sea por interferencia en la maduración de las *stem-cell* hacia megacariocitos, o por destrucción de los mismos, puede ser causada por multitud de circunstancias: los fármacos citotóxicos, tan utilizados en el tratamiento de hemopatías malignas, basan en gran parte su efecto en la inhibición medular que provocan. La mielodepresión va relacionada proporcionalmente a la dosis empleada. Su efecto revierte al suprimirlos. Otros fármacos pueden producir mielosupresión incluso días o semanas después de haberlos suspendido, lo que se ha relacionado con una susceptibilidad individual desconocida. Por otra parte, las infecciones y muchos fármacos no considerados como tóxicos para la hemopoyesis han demostrado en ocasiones disminuir significativamente la producción de plaquetas.

Cuadro 18.11.3. Defectos constitucionales de la función plaquetaria

Anomalías de membrana
- Síndrome de Bernard Soulier
- Pseudo-Willebrand
- Tromboastenia de Glazmann

Defectos de liberación
- Déficit de los gránulos
- Déficit de los gránulos densos
- Síndrome de Hermansky-Pudlack
- Síndrome de Chediak-Higashi
- Déficit de gránulos alfa o síndrome de la plaqueta gris
- Déficit combinado de gránulos
- Defecto del mecanismo de liberación
- Déficit de la ciclooxigenasa *aspirin like*
- Déficit de la tromboxanosintetasa

Miscelánea
- Trombopatías con gigantismo plaquetario
- Síndrome de Montreal
- Macrotrombocitopenias mediterránea
- Síndrome de Alport
- Síndrome de Epstein
- Enfermedad de May-Hegglin

TROMBOCITOPENIA POR DISTRIBUCIÓN ANORMAL DE LAS PLAQUETAS

En situaciones normales, una tercera parte de las plaquetas existentes no pasa a la circulación general, sino que permanece en reserva, en el bazo fundamentalmente. Esta condición fisiológica puede exagerarse enormemente en determinados procesos que cursan con *gran esplenomegalia* (enfermedad de Gaucher, hipertensión portal), de modo que el bazo puede llegar a secuestrar hasta un 90% de las plaquetas producidas (hiperesplenismo). La trombocitopenia puede ser de moderada a grave y suele ir acompañada de neutropenia y anemia. Los megacariocitos son normales y el estudio de cinética plaquetaria demuestra una recuperación de plaquetas disminuida con una vida media normal. Otro proceso capaz de conducir a trombocitopenia por secuestro es el *síndrome de Kassabach-Merritt*, descrito como púrpura de origen vascular. También puede darse una distribución anormal de las plaquetas en la hipotermia.

TROMBOCITOPATÍAS

La insuficiencia plaquetaria cualitativa, que caracteriza a este grupo de afecciones, cada vez mejor conocidas, pero poco frecuentes, estaría definida por los siguientes datos comunes: a) número de plaquetas normal o escasamente disminuido; b) alteraciones de una o varias funciones plaquetarias (adhesividad, agregación, secreción); c) tiempo de hemorragia prolongado en la mayoría de las entidades.

Se pueden clasificar (Cuadro 18.11.3) en dos grandes grupos: congénitas y adquiridas:

Trombocitopatías congénitas

Constituyen un grupo heterogéneo, poco frecuente, que pueden cursar con sintomatología hemorrágica grave y que exige un estudio por parte de centros especializados. La historia familiar de diátesis hemorrágica, con exclusión de otras etiologías más comunes, constituirá el signo de alarma para iniciar técnicas específicas(microscopia electrónica, agregaciones plaquetarias) que permitan llegar al diagnóstico.

Las trombopatías congénitas se pueden agrupar según su defecto constitucional:

Anomalías de la membrana.

Síndrome de Bernard-Soulier. Descrito en el apartado de las trombocitopenias.

Tromboastenia de Glanzmann. Enfermedad descrita en 1918 por Glanzmann, un pediatra suizo y heredada con carácter AR, se caracteriza ante todo por cifra normal de plaquetas, sin anomalías morfológicas, alargamiento del tiempo de sangría, y reducción o ausencia de glicoproteína del complejo GPIIb-IIIa cuya presencia es imprescindible para la interacción plaqueta-plaqueta mediante proteínas adhesivas del plasma. El diagnóstico se realiza mediante citometría de flujo y permite la evaluación directa de la expresión de estas GP en la superficie de la membrana plaquetaria. Es una enfermedad poco frecuente en la que la consanguinidad es un factor importante. El defecto funcional básico consiste en la incapacidad de las plaquetas para unirse entre sí y producir el tapón hemostático, debido a la pérdida más o menos marcada de su receptor, el complejo GPIIb-IIIa para el fibrinógeno. Se han definido *dos tipos*. En el tipo I la ausencia del complejo es total, mientras, en el tipo II hay sólo una deficiencia parcial entre el 5 al 20% de los niveles normales. Han sido descritas múltiples mutaciones. El *cuadro clínico* es muy parecido al de la PTI, aunque predominan las hemorragias por mucosas, intestinales y menorragias. El *tratamiento* ante hemorragias graves será la administración de concentrados de plaquetas: en caso de sintomatología leve deben evitarse por la aparición de anticuerpos trombocíticos. La administración de antifibrinolíticos (ácido epsilonaminocaproico, ácido tranexámico) es un buen tratamiento para las gingivorragias y un soporte para las extracciones dentarias.

Defectos de liberación.

Por alteración del contenido de los gránulos. También conocidos como defectos de almacenamiento (*storage pool disease* o SPD). Puede afectar al contenido de los gránulos alfa (ASPD), densos (SPD) o ambas poblaciones.

Los déficit graves de gránulos alfa o *síndrome de la plaqueta gris* constituyen una rara anomalía constitucional, de herencia probablemente AR, que cursa con trombocitopatía y moderada trombocitopenia. Fue descrita por Raccuglia en 1971, en un niño que presentaba signos de disfunción plaquetaria y unas plaquetas de color gris homogéneo en sangre periférica después de la tinción de Wright, y marcada disminución de los gránulos al microscopio electrónico. Los estudios bioquímicos denotan disminución intraplaquetaria, a veces marcada, de los elementos existentes en ellos: factor plaquetario 4, factor V de la coagulación, factor von Willebrand, fibronectina, betatromboglobulina, PDGF y fibrinógeno.

Déficit de gránulos densos. Hardisty y Hutton describieron en 1967 una serie de pacientes, clínicamente heterogéneos, muchos de ellos con T. de sangría prolongado, pero con manifestaciones moderadas, que mostraban una falta de agregación plaquetaria frente al colágeno y una ausencia de segunda onda frente al ADP. Este patrón anómalo ha sido posteriormente reconocido como una anomalía de la liberación del contenido de los gránulos densos. Han sido demostrados trastornos del metabolismo del ácido araquidónico o del calcio, según los casos. La deficiencia de los gránulos densos es asociada a otros defectos como el *síndrome de Hermansky-Pudlak* (albinismo oculocutáneo, acúmulo de material ceroide en el sistema mononuclear-fagocítico y diátesis hemorrágica) y el síndrome de Chediak-Higashi (véase cap. 18.9).

Defectos de liberación relacionados con alteraciones metabólicas. Consisten en alteraciones hereditarias que afectan el metabolismo de la ciclooxigenasa o la tromboxano-sintasa o la ausencia congénita de receptores para el tromboxano.

Trombocitopatías adquiridas

Más frecuentes que las hereditarias, pueden acompañar a:

Insuficiencia renal crónica. Está alterada la función trombocítica con disminución de la agregación inducida por el ADP, adrenalina y colágeno, alteración de los gránulos y liberación defectuosa del ácido araquidónico.

Hemopatías malignas. Las leucemias agudas pueden asociar agregación plaquetaria defectuosa y reacción de liberación alterada. En las leucemias agudas mieloblásticas es más frecuente, y en especial, en la leucemia aguda promielocítica. Los síndromes mielodisplásicos, con su dismegacacariopoyesis característica, originan plaquetas morfológica y funcionalmente anormales.

Enfermedades hepáticas. En las hepatopatías parenquimatosas existen con frecuencia alteraciones funcionales plaquetarias con reducción en la agregación frente a todos los agentes inductores y que dan lugar a un alargamiento del tiempode sangría independientemente del grado de trombocitopenia.

Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Se ocasiona en menor o mayor grado aparte de una trombocitopenia variable, un defecto funcional plaquetario llamado "*pool* vacío adquirido", que hace referencia a la falta de contenido de los gránulos, secundario a la activación de las plaquetas.

Trombocitopatía medicamentosa. El ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inactivan la ciclooxigenasa plaquetaria y causan una disfunción al reducir la síntesis del tromboxano y su efecto favorecedor de la agregación. La ingestión 5-10 mg/kg de AAS causa un alargamiento del tiempo de sangría durante una semana. Clínicamente no es significativo a excepción de que se padezca un defecto moderado en la función de las plaquetas.

Tratamiento de las trombocitopatías

Como normas generales, en las trombocitopatías congénitas con alteración de la función deben evitarse las maniobras agresivas que no sean estrictamente necesarias y los tratamientos con AAS, y otros antiinflamatorios. El antitérmico de elección es el paracetamol.

Ante pequeñas intervenciones es de utilidad el tratamiento con antifibrinolíticos (ácido epsilonaminocaproico, ácido tranexámico) previo y postoperatorio.

En episodios hemorrágicos agudos que no ceden con medidas locales de compresión y uso de antifibrinolíticos, se administrará desmopresina (DDVAP) a dosis de 0,3 µg/kg. En caso de hemorragias muy graves se puede considerar la transfusión de plaquetas y, últimamente, la de factor VII activado.

TROMBOCITEMIA O TROMBOCITOSIS

Hasta hace pocos años la trombocitosis en niños era considerada como una entidad muy rara. La trombocitemia, definida como un aumento en la cifra de plaquetas por encima de 500 x 10^9/L, tiene una incidencia en análisis de rutina en hospitales pediátricos entre un 3 a 10%. La mayoría de ellos corresponden exclusivamente a trombocitemias secundarias a infecciones, trauma o cirugía. La trombocitemia pasajera con cifra entre 500.000-1.000.000/mm^3 aparece en lactantes y en niños pequeños de manera aislada. Las entidades que pueden presentar *trombocitemia en la edad pediátrica* están resumidas en el Cuadro 18.11.4.

Las trombocitemias secundarias no precisan tratamiento. La deficiencia en hierro, frecuente en épocas de crecimiento, puede ir asociada a trombocitemia, lo que se relaciona por el efecto de la eritropoyetina en la producción plaquetaria.

La *trombocitemia primaria* debida a un defecto de *stem-cell* está asociada a un síndrome mieloproliferativo (trombocitemia esencial, leucemia mieloide crónica, mielofibrosis). Aunque no es frecuente que se presente en edades tempranas, hay publicados algunos casos de trombocitemia esencial en niños, con recuentos de plaquetas por encima de 1.500.000/mm^3 persistentes, y habiendo descartado cualquier otra causa. Algunos presentan esplenomegalia. Estos niños deben seguir controles clínicos y analíticos periódicos. En un 25% de los casos pueden ser sintomáticos con complicaciones trombóticas o hemorrágicas. En estos casos está indicado iniciar tratamiento con supresores de la megacariocitosis. La introducción de *anagrelide* como supresor específico de los megacariocitos, con buena respuesta, ha supuesto un avance esperanzador en el manejo de esta entidad. En los pacientes asintomáticos no se recomienda tratamiento profiláctico con antiagregantes plaquetarios.

Cuadro 18.11.4. Diagnóstico diferencial de la trombocitosis

Trombocitosis primaria	***Desórdenes hematológicos***
• Trombocitemia esencial	• Ferropenia
• Policitemia vera	• Hemoglobinopatías
• Leucemia mielomonocítica juvenil	• Eritroblastopenias
• Síndrome 5q	***Enfermedades malignas***
Trombocitosis secundaria o reactiva	• Linfomas de Hodgkin
Enfermedades inflamatorias	• Linfomas no Hodgkin
• Infecciones agudas	***Asplenia quirúrgica o constitucional***
• Enfermedades reumáticas	***Miscelánea***
• Colitis ulcerosa	• Posthemorragia intestinal
• Gastroenteritis	• Post ejercicio físico
	• Postcirugía
	• Síndrome de Kawasaki

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ancona KG, Parker RI, Atlas MP et al. Randomised trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 540-4.
- Bader-Meunier B, Proulle V, Trichet C et al. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 548-52.
- Borker A, Gardner R. Severe thrombocytopenic purpura as a complication of cast-scratch disease. *Clin Pediatr* 2002; 41: 117-8.
- Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141: 683-8.
- Carcavilla A, Dedieu N, Martín M et al. Púrpura trombopénica inmunológica en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 212-8.
- Donato H, Kohan R, Picón A et al. Alfa-interferon therapy induces improvement of platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 598-603.
- Hashimoto H, Maruyama H, Fujimoto K et al. Hematologic findings associated with thrombocytopenia during acute phase of exanthema subitum. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 211-4.
- Klaassen RJ, Doyle JJ, Krahn MD et al. Initial bone marrow aspiration in childhood idiopathic thrombocytopenia: decision analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 511-8.
- Kühne T. Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 2001; 358: 2122-5.
- Levy GG, Nichols WC, Lian EC et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488-94.
- Lowe EJ, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr* 2002; 141: 253-8.
- Pujol-Moix N. Trombocitopenias. Madrid: Harcourt, 2002.
- Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 469-91.
- Shafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1211-9.

18.12 Coagulopatías. Hemofilias

M.T. Toll

Los *trastornos hereditarios de la coagulación* con mayor incidencia en la edad pediátrica son la hemofilia A (deficiencia factor VIII), hemofilia B o enfermedad de Christmas (deficiencia factor IX) y la enfermedad de von Willebrand.

HEMOFILIA A

Es una *enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X* que afecta aproximadamente a 1/5.000 a 1/10.000 RN varones. El gen del factor VIII se encuentra cerca del extremo del brazo largo del cromosoma Xq28. Alrededor del 85% de los casos de hemofilia son de tipo A, por ausencia o disminución de la función del factor VIII de la coagulación, causada por mutaciones en el gen. El fallo en la función hemostática provoca la aparición de sintomatología hemorrágica. La gravedad del cuadro generalmente es paralela al grado de deficiencia de factor VIII, clasificándose en grave cuando el factor VIII es inferior al 1%,moderada entre 1%-5% y leve entre el 5-25%.

Por el tipo de herencia citado, la hemofilia la padecen los hombres y la transmiten las mujeres. Un feto varón, hijo de madre portadora, tiene un 50% de posibilidades de estar afectado. Debe tenerse en cuenta que, en un 20-25% de los niños con hemofilia, faltan los antecedentes familiares; son la expresión de *mutaciones*, que pueden dar lugar tanto a un varón enfermo como a una mujer portadora.

Sintomatología

Los pacientes gravemente afectados presentan clínica hemorrágica que debuta normalmente en el período de bipedestación o deambulación. La incidencia de hemorragias cerebrales en el período neonatal ocurre en un 2%. Las formas habituales de presentación en los primeros años son: equimosis, hematomas grandes al mínimo traumatismo y sangrado bucal (frenillo). A pesar de que los pacientes hemofílicos pueden sangrar en cualquier área, son las hemorragias en las articulaciones y los hematomas musculares los que producen, sin tratamiento adecuado, una mayor morbilidad. Las *hemartrosis* se pueden presentar en cualquier articulación, pero el tobillo, la rodilla y el codo, suelen ser las localizaciones más frecuentes. El dolor, aumento de tamaño y de temperatura, junto con la impotencia funcional en una articulación, con o sin traumatismo previo, alertará ante la posibilidad de que se trate de un derrame hemorrágico, ante el cual se iniciará inmediatamente el tratamiento, si el niño ya está diagnosticado, o se practicarán de inmediato los estudios diagnósticos pertinentes. Las hemartrosis repetidas producen una hipertrofia sinovial, que facilita nuevas hemorragias, depósitos de hemosiderina, sinovitis crónica y en pocos años se desarrolla una artropatía grave irreversible.

La presentación de *hematomas musculares*, especialmente en el psoas ilíaco y en el brazo, con compromiso vascular y las hemorragias del SNC son otras de las manifestaciones clínicas graves que implican tratamiento sustitutivo de urgencia (Fig. 18.12.1). Los pacientes con déficit moderado o leve suelen diagnosticarse más tarde, y en ocasiones se detectan en análisis preoperatorios, o con motivo de hemorragias tras cirugía.

Diagnóstico de laboratorio. Ante la sospecha diagnóstica de hemofilia por la clínica o por antecedentes familiares se debe solicitar un estudio de coagulación. En el *screening* de coagulación el alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial más de 10 minutos del control hará sospechar la presencia de una coagulopatía. La determinación específica de la actividad de los factores confirmará la sospecha clínica, si se comprueba que el factor VIII está ausente o disminuido, con normalidad de los otros parámetros. El tiempo de sangría dentro la normalidad y el estudio de FvW descartará que se trata de una enfermedad de von Willebrand.

Tratamiento

Los pacientes graves van a requerir un tratamiento de por vida. Hace 50 años la mayoría no alcanzaba la edad adulta. La disponibilidad comercial a mediados de los años 1970 de los *concentrados de factor VIII, provenientes de* pool *de plasmas*, mejoraron su calidad y pronóstico de vida. Las complicaciones unidas a las transfusiones (cambios en el sistema inmunológico, producción de inhibidores frente al factor transfundido, transmisión de virus contaminantes) supusieron un retroceso importante en el tratamiento. La contaminación de los concentrados plasmáticos por VIH causó una gran morbilidad y mortalidad en los pacientes sometidos a transfusiones. A mediados de los años 1980 el desarrollo de técnicas de inactivación viral permitió reanudar con seguridad los tratamientos y supuso un nuevo avance en el cuidado de las hemorragias del hemofílico. A estos productos pronto se unió una nueva generación de *concentrados de alta pureza* obtenidos mediante técnicas cromatográficas en gel, o en columnas de afinidad a anticuerpos monoclonales. Tras la clonación de la molécula del factor VIII, la tecnología ADN ha permitido instaurar la terapia de sustitución con *factor VIII recombinante*, exento de riesgo de transmisión de virus humano. El factor antihemofílico derivado de ADN recombinante proporciona moléculas de estructura y propiedades similares a las del factor VIII derivado del plasma humano.

Tratamiento precoz de las hemorragias. Es la clave para disminuir la morbilidad. El factor VIII tiene una vida media aproximada de 10-12 horas, con individualidades farmacocinéticas. La administración de 1 unidad por kg de peso eleva los niveles en un 2% en general. Según la patología que se quiera tratar, el nivel hemostático a conseguir oscila entre un 30% en hemorragias leves, al 80% que se requiere para procesos de cirugía mayor. Dada su corta vida media, la administración deberá repetirse cada 12-24 horas, durante varios días hasta alcanzar la cicatrización en caso de cirugía, así como la reabsorción completa del hematoma muscular o de la hemartrosis.

Tratamiento profiláctico. Basándose en la observación de que las personas con hemofilia moderada sufren pocas hemartrosis y, por consiguiente, no desarrollan artropatía crónica, y dada la seguridad de los actuales factores, se propone en los hemofílicos graves en edad pediátrica cambiar el régimen de tratamiento "a demanda" a régimen profiláctico. La administración de factor dos o tres veces por semana convierte al hemofílico grave en moderado, previniendo el daño articular y mejorando y normalizando sus condiciones de vida y su integración en la vida escolar. El tratamiento profiláctico está indicado especialmente en los niños pequeños a partir del primer año de vida. La dificultad para administrar el producto por vía endovenosa se intenta obviar con la colocación de una vía central de acceso venoso en los primeros años instruyendo a los padres o a los servicios de asistencia primaria en su manejo. Así se consigue el tratamiento más precoz en procesos agudos y disminuye la dependencia al centro hospitalario. El autotratamiento se instaura a partir de los 10-12 años.

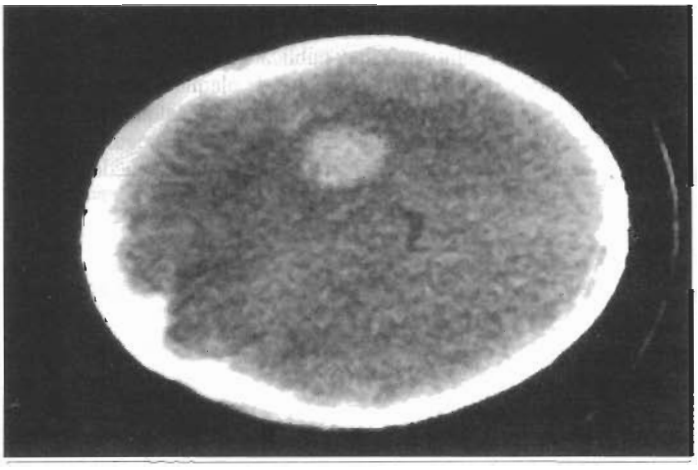


Figura 18.12.1. Hemorragia intracraneal.

Otras medidas terapéuticas. Es importante para mantener las articulaciones en buen estado, junto con el tratamiento sustitutivo, realizar ejercicios físicos y deportes adecuados (natación, atletismo, tenis) con la finalidad de conseguir mantener un buen tono muscular que ayudará a evitar las hemartrosis. La mayor complicación en el tratamiento de la hemofilia A sigue siendo el desarrollo de inhibidores contra la proteína infundida. Un 15-20% de los pacientes con hemofilia desarrollan un *anticuerpo especifico contra el factor VIII* que puede hacer ineficaz su administración. Ante el desarrollo de un inhibidor en edades tempranas, el tratamiento precoz inmunomodulador (administración de factor VIII diario a dosis variables según protocolos) parece que consigue neutralizarlo en un significativo número de casos. La vacunación para la hepatitis B se iniciará tan pronto se haya hecho el diagnóstico. Por otra parte, los niños seguirán el calendario vacunal normal, teniendo en cuenta administrar las vacunas por vía subcutánea.

El porvenir está en la *terapia génica*, tanto para la hemofilia A como para la B, utilizando como vectores virus (retrovirus, adenovirus) o bien trasplante de fibroblastos modificados genéticamente, implantación de biocámaras con células modificadas en su código genético y células madre o endoteliales también con modificación genética.

HEMOFILIA B

La hemofilia B o *enfermedad de Christmas* es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X que afecta a uno de cada 30.000 varones, aproximadamente un quinto de la frecuencia de la hemofilia A. Está causado por la deficiencia del factor IX, una glicoproteína plasmática dependiente de la vitamina K que participa en la vía intrínseca de la coagulación. El gen del factor IX se ha localizado en la región Xq27.

Clínica. Es indistinguible de la hemofilia A. La vida media del factor IX es más larga que la del factor VIII (18-24 horas).

Tratamiento. Se utilizan derivados plasmáticos altamente purificados y recientemente obtenidos por recombinación genética. Al tener la vida media más larga, la administración puede hacerse cada 24 horas y los regímenes de tratamiento profiláctico dos veces por semana. El tratamiento con antifibrinolíticos sigue la misma indicación que para la hemofilia A, así como la prohibición de administrar ácido-acetilsalicílico y derivados. La desmopresina en la hemofilia B no produce efecto favorable.

Diagnóstico prenatal. El análisis por genética molecular del gen de los factores VIII y IX y sus mutaciones permiten la detección de portadoras y, consecuentemente, un avance en el diagnóstico prenatal, que se realiza de preferencia por biopsia de vellosidades coriónicas, entre la 11 y 13 semanas de gestación o por amniocentesis entre las 15-18 semanas. A partir de las 20 semanas se puede realizar por fetoscopia. El fenotipo es concluyente si se trata de déficit del factor VIII y más impreciso con el déficit de factor IX, dado que este último presenta niveles fisiológicos más bajos en el feto.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Anomalía descrita en 1923 por von Willebrand es, probablemente, la diátesis hemorrágica hereditaria de mayor frecuencia (1-3% de la población).

Etiología

Se transmite con carácter AD o, menos frecuentemente, recesivo, con afectación igual en hombres y mujeres. Está causada por una deficiencia cualitativa o cuantitativa del factor vW. Los pacientes constituyen un grupo heterogéneo con respecto a patrones de herencia, historia familiar, manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio. La clasificación tiene implicaciones en la elección del tratamiento, así como en el consejo genético. Los pacientes con defectos cuantitativos de la proteína del factor vW constituyen el tipo 1, representan el 80% de los diagnosticados y su patrón de herencia es AD. Los que carecen por completo del factor vW y con factor VIIIC muy bajo se clasifican como enfermedad vW tipo 3 y constituyen el 1% y el patrón de herencia es AR. En el tipo 2 quedan englobados todos aquellos con anormalidades en la estructura y la funcionalidad de la proteína de vW. A su vez, dentro del tipo II han sido descritos varios subtipos: 2A, 2B, 2N, 2M. El factor von Willebrand (Cuadro 18.12.1) es una glicoproteína que participa en las hemostasias primaria y secundaria, contribuyendo en la primera a la adhesión de las plaquetas ante un subendotelio lesionado y, en la segunda, actuando de transportador y protector del factor VIIIC. El gen está localizado en la zona distal del brazo corto del cromosoma 12, por lo que se ha comprobado que los factores VIII y von Willebrand corresponden a genes separados y localizados en distintos cromosomas. Los depósitos están en las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas.

Cuadro 18.12.1. Parámetros diagnósticos de la enfermedad de von Willebrand

Tipo	*1*	*2A*	*2B*	*2M*	*2N*	*3*
Herencia	AD	AD	AD	AD	AR	AR
TH	↑	↑	↑↑↑	↑↑	N	↑↑↑
PFA-100	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	N	↑↑
VII:C	N o ↓	N o ↓	N o ↓	↓	↓↓	↓↓↓
FvW:Ag	↓	N o ↓	N o ↓	↓	↓	↓↓↓
FvW:RCo	↓	↓↓	↓	↓↓	↓	↓↓↓
Multímeros	N	MAPM ↓	MAPM ↓	N	N	A
RIPA	↓	↓↓	↑	↓	N	↓↓

Diagnóstico

La historia familiar o personal de hemorragias constituye el síntoma principal para iniciar el estudio diagnóstico de enfermedad vW. Una prolongación del tiempo de sangría y un alargamiento del tiempo de tromboplastina activado, causado este último por un descenso del factor VIIIC, sería el diagnóstico preciso que se obtiene en pocos casos (vW tipo 3). Sin embargo, una historia negativa y unas pruebas en el límite de la normalidad no descartan la enfermedad de von Willebrand y el análisis del factor vW, preferiblemente en diferentes muestras de plasma, debe ser realizado para confirmar el diagnóstico de presunción.

Clínica

Aunque su incidencia es frecuente, dada la gran diversidad fenotípica, existe variabilidad de sus presentaciones clínicas (en muchos casos, muy leves), lo que determina que la mayor parte de afectados no sean diagnosticados. Por orden de prioridad las hemorragias en piel, mucosas y gingivorragias constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentes. Otros síntomas característicos son las hemorragias diferidas a los pocos días de extracciones dentarias o de una adeno-amigdalectomía. Las hemartrosis suelen ser raras, a excepción de la enfermedad de von Willebrand tipo 3, que se comporta como una hemofilia A. Es frecuente la presentación de menorragias abundantes, que en ocasiones constituyen el motivo de estudio y diagnóstico.

Tratamiento

Está basado en el tipo, la gravedad de la enfermedad y el riesgo de hemorragia en procedimientos quirúrgicos importantes. La profilaxis sistémica o tratamiento puede ser necesario cuando se realizan intervenciones quirúrgicas de difícil control hemostático local (amigdalectomía, adenoidectomía, cirugía urológica). El objetivo de la terapia es corregir el tiempo de sangría alargado y aumentar el nivel de los factores VIIIC y vW.

Desmopresina (DDVAP). Actúa aumentando los niveles de factores VIIIC y vW y acortando el tiempo de sangría. Ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con enfermedad vW tipo 1. El mecanismo preciso por el que la desmopresina incrementa el factor VIIIC plasmático y factor vW no está completamente establecido, pero es probable que provoque una liberación de sus sitios de depósito en las células endoteliales. La acción postadministración de DDVAP alcanza su efectividad en la primera hora, decreciendo después gradualmente en 4-6 horas. La respuesta tendría que confirmarse al hacer el diagnóstico o previamente

Cuadro 18.12.2. Coagulopatías con riesgo hemorrágico. Características

Déficit	*Incidencia*	*Cromosoma afecto*	*Herencia*	*Nivel hemostático*	*Vida media*	*Tratamiento*
Fibrinógeno	1:1 millón	4	AR	> 0,5 g/L	3-6 días	Concentrado fibrinógeno
Protrombina	1:2 millones	11	AR	10-25%	2-5 días	Complejo protrombínico
Factor V	1:1 millón	1	AR	10-30%	12-24 horas	Plasma fresco
Factor VII	1:500.000	13	AR	> 10%	2-6 horas	Concentrado factor VII
Factor VIII	1:20.000	Xp28	Ligada X	50-100%	8-12 horas	Concentrado factor VIII
Factor IX	1:60.000	Xq27	Ligada X	50-100%	18-24 horas	Concentrado factor IX
Factor X	1:1 millón	13	AR	10-40%	20-40 horas	Complejo protrombina
Factor XI	1:1 millón	4	AR	20-30%	40-80 horas	Plasma fresco
Factor XIII	1:1 millón	6 (A) 1 (B)	AR	> 5%	20 días	Concentrado factor XIII

a un procedimiento quirúrgico, dadas las variedades individuales. Puede ser utilizada en pacientes sintomáticos con enfermedad vW tipo 1, en extracciones dentarias o pequeña cirugía menor. La respuesta es variable en el tipo 2. En el tipo 3 no produce ningún efecto. La dosis es de 0,3 µg/kg diluidos en 100 mL de suero fisiológico a pasar en 30 minutos. La respuesta máxima es a los 60 minutos. El tratamiento con ácido acetil salicílico está proscrito, lo mismo que otros fármacos con influencia desfavorable sobre la agregación plaquetaria.

Productos derivados del plasma ricos en factor de vW. Cuando la hemostasia no se consigue con la desmopresina o en situaciones de trauma o cirugía en que la herida no es visible, la administración de concentrados de factor VIIIC que contengan factor vW es el tratamiento de elección. Los concentrados de factor VIII de alta pureza carecen de factor vW, por ello deberán utilizarse los concentrados comerciales plasmáticos de pureza intermedia indicados para el tratamiento de la enfermedad vW. Evitar medicamentos que interfieren en la hemostasia primaria como se ha indicado.

Antifibrinolíticos. Son útiles como tratamiento coadyuvante en las hemorragias de mucosas, en hematomas musculares de poca consideración y en menorragias. Se pueden administrar por vía oral ácido epsilonaminocaproico, 100 mg/kg cada 6 horas o ácido tranexámico, 20 mg/kg cada 8 horas

COAGULOPATÍAS HEREDITARIAS POCO FRECUENTES

Los déficit de los demás factores plasmáticos tienen una incidencia mucho menor. El nivel de factor necesario para alcanzar la hemostasia difiere de uno a otro así como la vida media. El tratamiento se instaurará teniendo en cuenta las características individuales (Cuadro 18.12.2).

Hemofilia C. Déficit hereditario de factor XI con herencia AR no ligada al sexo. Las formas homocigóticas pueden presentar hemorragias graves, aunque la tendencia al sangrado no tiene relación con el nivel de factor. Las hemartrosis son raras y las menorragias en mujeres pueden ser importantes. El plasma fresco es el tratamiento de las hemorragias graves. Las extracciones dentarias o episodios banales se controlan con antifibrinolíticos.

Deficiencia de factor VII (proconvertina). Es un desorden hereditario poco frecuente que se transmite de forma AR. Los pacientes homocigotos tienen una tendencia a sangrar de por vida, manifestándose ya en el período neonatal o en la primera infancia, siendo la hemorragia cerebral durante esta época especialmente peligrosa. La epistaxis, hemorragia intestinal y menorragias pueden presentarse aunque la intensidad es ampliamente diferente según los casos y no guarda relación directa con el nivel de factor VII. El nivel de factor VII requerido para una hemostasia segura es bajo, entre el 15-20%. *Tratamiento.* Concentrados de protrombina y plasma fresco. En hemorragias graves, el factor VII activado recombinante es la primera opción terapéutica.

Deficiencia en factor V. Trastorno hereditario, descrito por Owren en 1947, de transmisión AR. Los heterocigotos tienen una tasa alrededor del 35% y no suelen presentar clínica hemorrágica. Los homocigotos tienen manifestaciones clínicas cuando la tasa del factor V, proacelerina o factor lábil, es menor del 10%.Se han descrito casos de déficit asociado de factores VIII y V. *Tratamiento:* de reposición en caso de cirugía o hemorragias importantes es con plasma fresco a dosis de 10-20 mL/kg inicial y luego 5-10 mL/kg cada 12 horas. El nivel hemostático es del 25-30%.

Afibrinogenemia. Es una enfermedad congénita (hereditaria AR) consistente en una ausencia de fibrinógeno o disminución importante de su cifra normal. Surgirá una diátesis hemorrágica muy grave, ya manifiesta en el RN en el momento del parto al proceder a la ligadura del cordón, ocasionando a menudo la muerte en los primeros días a consecuencia de onfalorragia. Posteriormente las hemorragias por mucosas y los hematomas son frecuentes y difíciles de cohibir. Las hemartrosis raramente se presentan. *Diagnóstico.* Se debe sospechar ante un T de trombina y un T de reptilasa alargado. La determinación del fibrinógeno con valores < 50 g/L confirmará el diagnóstico.

Disfibrinogenemias. Están caracterizadas por una alteración cualitativa del fibrinógeno, que no cursan casi nunca con diátesis hemorrágica y en algunos pueden presentar trombosis. *Tratamiento.* Consiste en la administración de concentrados de fibrinógeno plasmático.

Deficiencia del factor XIII. Conocido también como factor estabilizador de la fibrina (FSF), es de herencia AR. La forma homocigota conlleva graves hemorragias umbilicales e internas en los primeros días de vida. Hay una alta incidencia de hemorragias cerebrales después de un traumatismo, con un intervalo de horas o días. *Diagnóstico.* Se realiza por pruebas específicas (acortamiento del tiempo de lisis de euglobulina, anormal solubilidad del coágulo en urea), siendo normales las pruebas habituales. *Tratamiento.* Dada la larga vida media del factor XIII (7-10 días) y que manteniendo una tasa por encima del 5% es suficiente, ante un síndrome hemorrágico o una intervención quirúrgica se debe administrar factor XIII específico o plasma fresco congelado a intervalos de 3 días.

Deficiencia de protrombina (factor II). Es una coagulopatía hereditaria de poca incidencia, Los afectados pueden presentar una deficiencia verdadera o una variante molecular de protrombina (disprotrombinemia).

Otras coagulopatías raras. A las citadas se pueden añadir aún: 1) deficiencias de factor Fletcher (precalicreína), de factor Hageman (factor XII), factor Fitzgerald (quininógeno de alto peso molecular), factor X (Stuart-Prower) y deficiencia de proteínas antifibrinolíticas (antiplasmina, inhibidor del activador del plasminógeno). La sintomatología clínica puede ser irrelevante, pero cursan con aumento del tiempo de tromboplastina parcial activado, lo que hay que tener en cuenta a la hora de su valoración en el laboratorio. Los déficit de factor XII, precalicreína y quininógeno de alto peso molecular no producen hemorragia y están descritas trombosis.

Cuadro 18.12.3. Hemorragia secundaria a déficit de vitamina K

Aporte disminuido
- Dieta inadecuada
- Nutrición parenteral

Disminución de la absorción
- Colestasis
  - Alfa$_1$ antitripsina
  - Atresia biliar
  - Mucoviscidosis
  - Abetalipoproteinemia
  - Enfermedades virales
- Enfermedades gastrointestinales
  - Celiaquía
  - Fibrosis quística
  - Síndrome del intestino corto
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Diarreas prolongadas

Medicaciones
- Antibióticos, salicilatos, dicumarínicos

COAGULOPATÍAS ADQUIRIDAS

Hemorragias hipoprotrombinémicas

Es un grupo clínicamente importante, cuyo representante más genuino en la infancia es la *enfermedad hemorrágica del RN por hipoprotrombinemia* (véase cap. 2.17).

Déficit de vitamina K. Una vez superada la etapa neonatal, se pueden presentar déficits de vitamina K en niños con lactancia sin suplementos vitamínicos suficientes, malabsorción intestinal, afecciones diarreicas tratadas con antibióticos, colestasis, hepatopatías graves (véase cap. 11.13). En los análisis de laboratorio destacará una disminución de los factores vitamina K dependientes. En general solamente en situaciones extremas aparecerán hemorragias. El tratamiento es la administración de la vitamina K por vía parenteral (Cuadro 18.12.3).

Hepatopatías. En las lesiones hepáticas graves (cirrosis, hepatitis) la lesión del hepatocito impide sintetizar los factores y pueden presentarse hemorragias por hipoprotrombinemia. La administración de vitamina K no soluciona el cuadro y si la clínica es importante hay que transfundir plasma fresco o concentrados de protrombina.

Anticoagulantes circulantes

Deben ser investigados en todo paciente en que los análisis de coagulación encuentren un alargamiento inexplicable del tiempo de protrombina o del tiempo parcial de la tromboplastina activada. De estos factores inhibidores de la coagulación es bien conocido el *anticoagulante tipo lupus*. Aparece en el LED, pero también en otras enfermedades reumáticas o conectivopatías adquiridas (véase cap. 4.12), después de infecciones virales y a continuación de farmacoterapia, incluida la penicilina. Su intervención en la producción de hemorragias es poca y tiende a desaparecer con el tiempo, aunque a veces estará indicado un tratamiento con prednisona o inmunosupresores.

Coagulopatía por consumo

La coagulación intravascular difusa o diseminada (CID), denominada también "coagulopatía de consumo" y enfermedad trombohemorrágica, es una anomalía adquirida de la coagulación, caracterizada por una alteración en la producción de fibrina y su depósito en los pequeños vasos, provocando un estado hemorrágico generalizado secundario al agotamiento de algunos factores de la coagulación: plaquetas, fibrinógeno, protrombina, factor V y factor VIII, así como los anticoagulantes (Prt C, At III, Prt S).

Etiopatogenia. Son dos las alteraciones fundamentales en la CID: por una parte, la microtrombosis conduce a alteraciones tisulares con aparición subsiguiente de zonas de isquemia y necrosis; por otra, la coagulopatía de consumo trae como consecuencia la aparición de hemorragia, anemia y choque. Las causas principales se reflejan en el Cuadro 18.12.4.

Cuadro 18.12.4. Etiología de la CID

Infecciones
- Meningococemia
- Otras sepsis por Gram (-): *Haemophilus, Salmonella*
- Sepsis por Gram (+): estreptococo grupo B
- Rikectsiosis, malaria, micosis sistémicas
- Virus: CMV, herpes neonatal

Lesión tisular
- Traumatismo grave. Politraumatismo
- *Shock* e hipoxia grave. *Crush syndrome*
- Hipotermia/hipertermia

Neoplasias
- Leucemia promielocítica, monoblástica. Linfomas
- Neuroblastoma
- Linfohistiocitosis familiar hemofagocítica

Venenos/toxinas
- Serpientes, insectos

Anomalías microangiopáticas
- Síndrome hemolítico-urémico
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Síndrome de Kassabach-Merrit

Enfermedades gastrointestinales
- Hepatitis fulminante. Síndrome de Reye
- Enfermedad inflamatoria intestinal grave

Enfermedades hereditarias trombóticas
- Déficit At III
- Déficit homocigoto de proteína C

Grupo misceláneo
- Anticuerpos antifosfolípido
- Rechazo de injerto
- Reacción transfusional hemolítica aguda
- Enfermedad de Kawasaki
- Infusión de complejo de protrombina activado
- Síndrome de choque hemorrágico

Sintomatología. Vendrá presidida por la aparición de lesiones tromboembólicas, que, a nivel de la piel y según su gravedad, darán lugar progresivamente a la aparición de un exantema petequial tromboembólico o púrpura necrótica. Estas lesiones en el riñón producirán oliguria, hematuria y uremia y, en el aparato digestivo, distensión abdominal, posible aparición de íleo, vómitos y diarrea. La gangrena simétrica de extremidades puede ser debida en ocasiones a este mecanismo. El consumo de factores de coagulación origina hemorragias cutáneas y mucosas, que provocan una anemia de gravedad variable, a veces con un discreto tinte ictérico debido al factor hemolítico acompañante; esta anemia puede, a su vez, ser causa de choque.

Diagnóstico. Los parámetros analíticos que se encuentran en la CID aguda son: tiempo alargado de protrombina, tromboplastina parcial, trombina y reptilasa. Disminución del fibrinógeno y de la cifra de plaquetas. Aumento de los D-dímeros. Nivel bajo de factores II, V, VII y proteínas C y S.

Tratamiento. Es fundamental el etiológico para lograr la curación; incluso instaurado precozmente puede detener la marcha de la CID, por lo que es básico establecer ya un correcto diagnóstico en la fase inicial de la enfermedad. Aporte de factores de coagulación: plasma fresco congelado a dosis de 15 mL/kg. Concentrado de plaquetas: para mantener la cifra por encima de 50.000/mm^3. Si el nivel de fibrinógeno es muy bajo, < de 500 mg/dL, pueden aportarse concentrados de fibrinógeno comerciales. La administración de concentrados de At III, seriamente disminuida en la CID grave, permite aportar con poco volumen el nivel necesario para frenar el fenómeno trombótico. Su utilización ha sido incorporada en algunos protocolos de estudio con resultados no concluyentes en cuanto al pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beran JA, Maloney KW, Hillery CA et al. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 856-61.
- Hedner U. Recombinant factor VIIa as a hemostatic agent. *Semin Hematol* 2001; 381: 437.
- High KA. Gene therapy as an approach to treating hemophilia. *Circ Res* 2001; 88: 137.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
- Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias: from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1773-9.
- Monteagudo Montesinos E, Fernández Delgado R. Anomalías hereditarias y adquiridas de la coagulación. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 127.
- Nathan DG, Orkin SH Hematology of infancy and childhood. 6ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2003.
- Toll MT, Vela E. Enfermedades hemorrágicas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1429 (con más citas bibliográficas de años anteriores).

18.13 Púrpuras vasculares

M.C. Amigo-Bello, L. Madero

Los vasos sanguíneos tienen múltiples funciones en la regulación del proceso de hemostasia. En estado basal, las células endoteliales desempeñan un papel antitrombótico, la ADPasa presente en ellas destruye el ADP plaquetario y se forman prostaciclina (PGI_2) y óxido nítrico con potente acción vasodilatadora. En la hemostasia primaria, los vasos desempeñan una doble función. En primer lugar la *vasoconstricción*, que se produce de forma inmediata tras la ruptura del endotelio vascular por estímulo de las terminaciones simpáticas. Con esto se intenta detener la salida de sangre y determina el lapso de tiempo que transcurre desde que se produce el corte hasta que la hemorragia se hace visible. Otra misión de las células endoteliales es la *producción de factor von Willebrand*, indispensable para la adhesión plaquetaria. Al mismo tiempo, al producirse la lesión endotelial se liberan *factores fosfolipoproteicos* que activan la vía extrínseca y se expone el colágeno que activa la vía intrínseca de la coagulación. Otro papel anticoagulante es a través de la *trombomodulina*, que inhibe la coagulación, o del *activador tisular del plasminógeno*, que interviene en la fibrinólisis.

PÚRPURAS VASCULARES CONGÉNITAS

Telangiectasia hereditaria hemorrágica (THH). Enfermedad de Rendu-Osler-Weber

Se caracteriza por la aparición de forma progresiva de telangiectasias en piel y mucosas con tendencia al sangrado. La THH es un trastorno de distribución universal, que afecta por igual a ambos sexos.

Herencia. Se transmite de forma AD, con penetrancia variable y dependiente de la edad. Se han implicado dos genes en esta patología, ENG (endoglobina) y ALK1. Las mutaciones de ENG se localizan en el cromosoma 9 (9q33-34q) y condiciona el tipo 1 de THH. ALK1 se localiza en el cromosoma 12 (12q13) y las mutaciones en este gen condicionan el tipo 2 de este trastorno. Clínicamente se diferencian ambos subtipos por la incidencia de malformaciones arteriovenosas (MAV), un 40% en el tipo 1 *versus* un 3% en el tipo 2.

Patogenia. El problema subyacente es una arquitectura vascular patológica en algunos puntos de los vasos, encontrando que los no afectos son normales. Se habla también de la posibilidad de que, tras un evento lesional, tenga lugar una reparación patológica, lo que originaría las lesiones de la THH. Esta reparación anormal estaría condicionada por la alteración en los genes ENG y ALK1, ya que las proteínas que sintetizan estos genes modulan la acción del factor de transformación del crecimiento β, que media el remodelado vascular a través de efectos en la producción de matriz extracelular.

Sintomatología. Las lesiones telangiectásicas aparecen fundamentalmente en mucosa de nasofaringe, SNC, pulmón, hígado, bazo, sistema urinario y tracto gastrointestinal. También se pueden encontrar MAV, causa de importante morbi-mortalidad. En niños se presenta con epistaxis frecuentes, incluso antes de que se hagan evidentes las lesiones cutáneas y mucosas, que suelen aparecer en la pubertad en forma de máculas, pápulas o arañas vasculares, bien delimitadas, de 1-4 mm, de color rojo o púrpura, formadas por vasos telangiectásicos y tortuosos entrelazados. Las localizaciones más frecuentes son: la mucosa nasal, labios y lengua; en ocasiones pueden afectar a la cara, orejas, palmas o lecho ungueal. También es posible encontrar ectasias vasculares en otras mucosas, como conjuntiva, faringe, mucosas digestiva y respiratoria, vejiga urinaria, cerebro, hígado o vagina. Las MAV pulmonares constituyen una de los aspectos más importantes de la THH relacionadas con las posibles *complicaciones neurológicas* que pueden desencadenar: accidentes isquémicos transitorios o abscesos cerebrales. La derivación arterio-venosa derecha-izquierda que producen estas malformaciones puede provocar embolismos sépticos. Otra complicación grave es la hemorragia masiva que causa anemia intensa. El origen puede ser cualquiera de las lesiones telangiectásicas, pero la más frecuente es la epistaxis. Si no hay complicaciones graves, la esperanza de vida es igual que en la población general.

Diagnóstico. Es clínico a través de los criterios establecidos en 1999 por *Scientific Advisory Board of the HHT Foundation International*. Si cumple 3 criterios se considera enfermedad definida; con 2, posible; e improbable si cumplen menos de 2 (Cuadro 18.13.1). No existen pruebas diagnósticas específicas. Las pruebas de coagulación son normales, aunque en el hemograma se puede encontrar anemia. Dentro de los estudios de imagen que se pueden realizar en la radiografía de tórax es posible valorar el aumento del grosor de los vasos pulmonares. TC torácica detecta las MAV pulmonares. La angiografía es útil en el preoperatorio, sobre todo cuando se van a realizar embolizaciones. Se indica la realización de gastroscopia o colonoscopia para buscar el punto sangrante en caso de que exista una hemorragia gastrointestinal.

Tratamiento. En la epistaxis se indica humidificación, terapia sustitutiva de la anemia si se produce (hierro o transfusión), antifibrinolíticos (ácido aminocaproico), electrocoagulación o cauterización química. Si el tratamiento médico no resulta efectivo puede ser necesario realizar una dermoplastia septal. Las lesiones cutáneas pueden necesitar escleroterapia salina hipertónica o ablación con láser. En las MAV pulmonares, cuando son múltiples y de distribución bilateral, se realizan embolizaciones transluminales. El tratamiento quirúrgico se reserva para lesiones localizadas o cuando las lesiones aumentan de tamaño o se hacen sintomáticas. La hemorragia gastrointestinal se puede controlar con tratamiento antifibrinolítico (ácido ε-aminocaproico) o con terapia hormonal (estrógenos/progestágenos), pero si no es suficiente se puede realizar fotoablación o electrocoagulación endoscópica. La cirugía mediante resección sólo se indica en casos de hemorragia masiva. En las MAV del SNC se utilizan embolizaciones y cirugía estereotáxica y sólo se recurre a cirugía abierta en lesiones muy seleccionadas.

Pronóstico. Estos pacientes requieren un seguimiento a largo plazo ya que las MAV aparecen de forma evolutiva. El pronóstico está deter-

Cuadro 18.13.1. Criterios diagnósticos de telangiectasia hemorrágica hereditaria

1. Epistaxis: espontáneas, recurrentes
2. Telangiectasias: múltiples, en localizaciones características (labios, cavidad oral, dedos, nariz)
3. Lesiones viscerales: telangiectasias gastrointestinales (con o sin sangrado), malformaciones arteriovenosas pulmonares, malformaciones arteriovenosas hepáticas, MAV cerebrales, MAV espinal
4. Historia familiar: pariente de primer grado con THH • Enfermedad definida: 3 criterios • Enfermedad posible: 2 criterios • Enfermedad improbable: < 2 criterios

Cuadro 18.13.2. Subtipos de síndrome de Ehlers-Danlos

I.	Forma grave. AD
II.	Forma leve. AD
III.	Forma benigna con hipermovilidad. AD
IV.	Forma equimótica (Sack). AD
V.	Forma ligada al cromosoma X
VI.	Forma ocular. AR
VII.	Artrocalasia múltiple congénita. AR
VIII.	Forma periodontal. AD
IX.	Forma esquelética recesiva ligada al cromosoma X: caracterizado por exostosis occipital
X.	Forma disfibronectinémica

minado por la aparición de complicaciones neurológicas secundarias a MAV pulmonares, sobre todo abscesos cerebrales y accidentes cerebrovasculares, que originan el 10% de la mortalidad en la enfermedad. A pesar de todas las complicaciones potenciales, tienen una esperanza de vida igual a la población general.

Síndrome de Kasabach-Merritt

Está caracterizado por la asociación de un hemangioma gigante con plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática y coagulación intravascular diseminada con hipofibrinogenemia.

Sintomatología. La clínica aparece en la infancia (edad media: 5 semanas, aunque en el 50% está presente al nacimiento) con el desarrollo de la lesión vascular, normalmente en la piel del tronco y extremidades, aunque puede aparecer en vísceras o retroperitoneal. Tiene un crecimiento rápido, siendo características comunes los signos cutáneos de púrpura, edema, induración y márgenes equimóticos. Este hemangioma provoca un secuestro plaquetario con destrucción de trombocitos en su interior y consumo de fibrinógeno activando la coagulación. De forma sistémica esto provoca hemorragias con equimosis, petequias. Además, también existe anemia grave por las pérdidas agudas y por la hemólisis microangiopática. En el interior del hemangioma es posible encontrar MAV, que pueden desencadenar insuficiencia cardíaca. Los estudios anatomopatológicos han descrito estas lesiones vasculares como hemangioendotelioma kaposiforme o angiomas en penacho.

Tratamiento. De forma aguda, consiste en el control de la plaquetopenia, la anemia y la coagulopatía de consumo mediante la terapia sustitutiva (infusión de plaquetas, concentrado de hematíes y plasma fresco congelado), aunque se intenta minimizar el número de transfusiones de plaquetas, ya que el atrapamiento de las mismas en la lesión puede provocar su aumento de tamaño. Además, en caso de insuficiencia cardíaca, puede ser necesario el uso de digital. Para el tratamiento de la lesión vascular se han utilizado los corticoides sistémicos, antifibrinolíticos (ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico), antitrombóticos, ciclofosfamida, pentoxifilina e IFN-α recombinante, que detienen la proliferación de células endoteliales y de músculo liso. También se han utilizado embolizaciones, radioterapia y resección quirúrgica. La heparina está contraindicada porque puede estimular el crecimiento del hemangioma.

Pronóstico. La tasa de mortalidad de pacientes se sitúa en el 12%, aunque algunos autores dan cifras más elevadas (20-30%). El pronóstico depende de la expansión en profundidad y de la localización anatómica. En la mayoría de los pacientes la lesión vascular regresa con el tiempo.

Síndrome de Ehlers-Danlos

Comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por una alteración genética del colágeno. Consecuencia de esto presentan una hiperelasticidad cutánea y articular, así como una fragilidad vascular que propicia la aparición de hemorragias ante mínimos traumatismos. La gravedad de la enfermedad está condicionada por el riesgo que presentan de aneurismas en las grandes arterias y también se encuentra una mayor frecuencia de prolapso mitral. Existen 10 subtipos cuya característica común es el déficit cuantitativo de colágeno. Para más datos véase el capítulo 3.10 y el Cuadro 18.13.2.

Ataxia telangiectasia

Síndrome heredo-familiar AR, se caracteriza por la coexistencia de alteraciones cutáneas, neurológicas y oculares sobre un fondo de inmunodepresión (véase cap. 4.3). La primera manifestación suele ser la ataxia, que aparece en el primer o segundo año de vida. Progresivamente aparece disartria, nistagmus y abolición de reflejos, así como un deterioro neuropsicológico que termina en retraso mental grave. Más tardías son las telangiectasias en piel, mucosas y conjuntiva, con posible tendencia a sangrar.

Pseudoxantoma elástico

Alteración hereditaria AR, está caracterizada por piel laxa, telangiectasias, pápulas amarillentas (que recuerdan la piel de pollo), estrías vasculares en el fondo de ojo (atribuibles a depósitos de calcio), púrpuras cutáneas y hemorragias mucosas y de órganos internos.

Síndrome de Marfan

Defecto congénito, con herencia AD del tejido conjuntivo. Esto afecta al sistema osteoarticular provocando el fenotipo característico con aracnodactilia, tórax excavado, tórax en quilla, dolicocefalia, pie cavo, hiperextensibilidad de las articulaciones, pie plano. También afecta al aparato cardiovascular con dilataciones de arterias, aorta y pulmonares, lo que puede provocar insuficiencias vasculares y aneurismas disecantes. Es posible la *púrpura cutánea* por rotura de vasos y la afectación ocular con luxación del cristalino. Para más datos, véase el capítulo 13.11.

Osteogénesis imperfecta

Enfermedad que se transmite con herencia AD producida por déficit de colágeno tipo I y que se caracteriza por escleróticas azuladas, anomalías dentarias, fracturas óseas u osteoporosis y *manifestaciones hemorrágicas* cutáneas, mucosas o de órganos internos. Para más datos, véase el capítulo 24.3.

Síndrome de Grönbland-Stranberg

Está caracterizado por la presencia de estrías angioides en la retina, asociadas a elastorrexis y pseudoxantomas cutáneos.

Angioqueratoma *corporis diffusum*

Trastorno metabólico debido al *déficit de la enzima alfa-galactosidasa* de los fibroblastos cutáneos. La herencia está ligada al cromosoma X. Aparecen telangiectasias agrupadas en racimos localizadas en abdomen, cadera, muslos, escroto, codos y boca. Además, asocian trastornos vasomotores en extremidades inferiores, opacidad corneal y oclusión de pequeños vasos por depósito lipídico (en cerebro, corazón y riñón).

PÚRPURAS VASCULARES ADQUIRIDAS

Se dividen según la alteración vascular se deba a fallo en el tejido de soporte, tenga un mecanismo traumático o bien inmunológico.

Disminución del tejido de soporte

Escorbuto o avitaminosis C. En la síntesis de colágeno interviene la vitamina C; por eso, cuando los niveles de la misma disminuyen, se produce una síntesis deficiente del colágeno, que condiciona la fragilidad de la pared vascular. Esto provoca la sintomatología característica de púrpura petequial y equimótica, gingivorragias, hematomas subperiósticos e intramusculares. Esta avitaminosis es excepcional en el momento actual. Las pruebas de coagulación son normales y el tratamiento consiste en la administración de vitamina C (véase cap. 11.13).

Corticoterapia. Los pacientes con un tratamiento prolongado de corticoides o afectos de síndrome de Cushing sufren la acción catabólica que los corticoides tienen sobre las proteínas. Debido a esto aparece atrofia muscular y cutánea y petequias por permeabilidad vascular alterada.

Amiloidosis. Comprende un grupo de enfermedades en las que se produce un depósito de amiloide (véase cap. 4.18). Pueden ser primarias o secundarias; las formas primarias son excepcionales en niños, pero las formas secundarias sí deben tenerse en cuenta. Puede aparecer en la fiebre mediterránea familiar y en pacientes que hayan sufrido enfermedades inflamatorias (artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal) o en infecciones crónicas (tuberculosis, FQ). El depósito de amiloide en los vasos condiciona la fragilidad vascular.

Púrpuras traumáticas

Cuando no se encuentra otra causa se debe tener en cuenta la posibilidad de lesiones secundarias a traumatismo, valorando la localización y la existencia de otras lesiones traumáticas (callos de fracturas, cicatrices de quemaduras). Junto con la normalidad de los estudios de laboratorio pueden poner en la pista de malos tratos.

Púrpuras inmunológicas

Púrpuras infecciosas. Se puede producir acción sobre los vasos tanto por acción directa de los microorganismos sobre los vasos, por toxinas, por embolismos sépticos o por complejos inmunes. Se diagnostican en el contexto de un cuadro febril. Tienen, en general, un carácter benigno y autolimitado. En otros casos aparecen en el curso de infecciones graves asociadas a plaquetopenia y coagulación intravascular diseminada.

Púrpuras medicamentosas. Los fármacos pueden provocar lesión vascular por mecanismo inmune o no inmune. Se suele manifestar en forma de *vasculitis leucocitoclástica* que origina las manifestaciones purpúricas. Las lesiones aparecen de forma predominante en extremidades inferiores y en superficies extensoras. Casi todos los medicamentos pueden producir este tipo de manifestaciones (penicilina, AAS, sulfamidas, tetraciclinas, atropina, barbitúricos, digoxina, furosemida, isoniazida) y existe la posibilidad de que se produzcan alteraciones de la coagulación por más de un mecanismo (véase cap. 4.11).

PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) fue descrita por primera vez en 1801 por Heberden, aunque fue Schönlein, en 1837, quien observó la asociación de púrpura y artritis. Henoch añadió al cuadro la afectación gastrointestinal en 1874 y la afectación renal en 1899. Consiste en una *vasculitis* de pequeños vasos, cuyas manifestaciones principales incluyen artritis, púrpura no trombocitopénica, dolor abdominal y afectación renal. Según el Colegio Americano de Reumatología, los criterios diagnósticos de la PSH son los presentados en el Cuadro 18.13.3. La presencia de al menos 2 de estos cuatro criterios establecería el diagnóstico de PSH.

Epidemiología. La PSH es la vasculitis más frecuente en la infancia, con una incidencia de 10-18/100.000 habitantes y año. Por definición, es una enfermedad que se inicia antes de los 20 años de edad. Aunque hay pacientes afectos desde los 6 meses hasta los 60 años de vida, la edad media de presentación es los 6 años. El 50% de los casos aparecen antes de los 5 años, el 75% en menores de 8 años y el 90% antes de los 10 años. En cuanto a la distribución por sexos, existe un predominio del sexo masculino (2:1). Las presentaciones clínicas atípicas se producen en los extremos de la vida. En menores de 2 años suelen ser procesos leves y tener menos frecuencia de dolor abdominal y de afectación renal. En cambio la PSH en el adulto a menudo es un proceso grave, con alta frecuencia de nefritis.

Cuadro 18.13.3. Criterios diagnósticos de púrpura de Schönlein-Henoch. Colegio Americano de Reumatología

Púrpura palpable: lesiones cutáneas hemorrágicas ligeramente elevadas sin trombopenia
Edad menor de 20 años al inicio de la enfermedad
Afectación intestinal, dolor abdominal difuso que empeora tras las comidas o isquemia intestinal, que incluye diarrea sanguinolenta
Biopsia con infiltrado de granulocitos en las paredes de los vasos

La mayoría de los pacientes se presentan en los meses de otoño e invierno, siguiendo a infecciones respiratorias. Una gran variedad de patógenos se han implicado como etiología de la PSH. Entre ellos se incluyen el estreptococo β-hemolítico (grupo A), VHB, VHS, parvovirus B19, *Coxsackie*, adenovirus, *Helicobacter pylori*. También se asocia con numerosos fármacos y agentes ambientales, sin haber encontrado una relación firme con ninguno de estos factores.

Clínica. Destaca el clásico *exantema purpúrico palpable* (100%) que afecta predominantemente, aunque no de forma exclusiva, a las superficies extensoras, en particular en las nalgas y las piernas. La artritis aparece en el 60-80%, afectando fundamentalmente a grandes articulaciones (rodilla y tobillo), y puede provocar claudicación. La *afectación gastrointestinal* (50-70%) puede incluir dolor abdominal cólico, vómitos, sangrado gastrointestinal, invaginación, pancreatitis e *hydrops* vesicular; cuando existe afectación gastrointestinal se encuentra con frecuencia afectación renal.

La *afectación renal* es variable y se demuestra en el 30-60% de los pacientes, dependiendo de las definiciones utilizadas y de las cohortes estudiadas. Dentro de las manifestaciones renales se incluye: hematuria microscópica, hematuria asociada a proteinuria, síndrome nefrítico o nefrótico, fallo renal e HTA. La mayoría de los pacientes que desarrollan afectación renal lo hacen en los 3 meses siguientes al inicio de la enfermedad. Incluso algunos estudios recogen que hasta el 80% de los que desarrollan clínica renal lo hacen en las primeras cuatro semanas, tras el inicio del cuadro. La afectación renal en forma moderada/grave tiene una incidencia en torno al 5%, mientras a largo plazo hay una incidencia del 1-2%. La PSH constituye la causa del 15% de los niños con fallo renal en estadio final, aunque esa cifra disminuye al 3% en estudios europeos (véase cap. 20.5).

Pueden aparecer *manifestaciones neurológicas*, aunque suelen ser leves. La cefalea es la clínica más frecuente y sería debida a la vasculitis cerebral. Ocasionalmente, pueden encontrarse otras manifestaciones neurológicas que precisen tratamiento intensivo. Las *manifestaciones pulmonares* son infrecuentes, aunque se ha descrito disminución en la capacidad de difusión pulmonar. Algo infrecuente, pero posible, es la afectación testicular, en forma de orquitis uni o bilateral.

El orden en el que aparecen los signos y síntomas de esta enfermedad es variable. Saulsbury encontró que la artritis y el dolor abdominal preceden al *rash* en el 43% de los pacientes entre 1-14 días. En el resto, la púrpura aparece antes o al mismo tiempo que los otros síntomas. También describió que la tasa de recurrencias (definida como aparición de *rash* o cualquiera de los otros síntomas, 2 semanas después de la resolución) se sitúa en el 33%, que aparecían entre 2 semanas y 18 meses tras la enfermedad y ocurría con más frecuencia en los pacientes con nefritis.

Formas graves. Clásicamente se ha considerado la PSH una vasculitis leve que se trata de forma sintomática. Pero existen complicaciones que pueden tener riesgo vital. Las complicaciones hemorrágicas son infrecuentes, pero posibles. Incluyendo el riesgo de hemorragia intracraneal, hemorragia pulmonar y hematomas subperiósticos orbitarios. Se

han descrito casos esporádicos de hipertensión intracraneal en relación con PSH, presentándose con pérdida brusca de visión, alteración de conciencia, crisis, refiriéndose en general un buen pronóstico con recuperaciones completas o con secuelas leves. El hematoma bilateral subperióstico orbitario se presenta con exoftalmia bilateral y equimosis en párpados superiores. Otra complicación grave se describió en una niña de 6 años con fallo renal que presentó obstrucción de la arteria central de la retina con pérdida brusca de visión.

Etiopatogenia. La IgA representa un pilar fundamental en la patogénesis de la PSH. Existen 2 subclases de IgA: IgA1 e IgA2. La primera, constituye el 80% de la IgA sérica, en cambio la IgA secretora está formada a partes iguales por ambas subclases. Resulta llamativo que en la PSH hay alteraciones que sólo afectan a la IgA1, pero no a la IgA2. Las razones para esta participación aislada de la IgA2 en la inmunopatogénesis se desconocen. Una importante diferencia entre IgA1 e IgA2 se encuentra en la región bisagra de la cadena pesada y en los puntos de glicosilación de esta región. En IgA1 la región bisagra es rica en prolina. La IgA1 tiene ligada una cadena de oligosacáridos unida por enlace O y finalizada por una galactosa (Gal). Las moléculas de IgA2 no contienen región bisagra en la cadena pesada, ni oligosacáridos con enlaces O. Existen trabajos que han descrito una *disminución de ácido siálico en la región bisagra de la IgA1 en niños con PSH*, pero con glicosilación normal. Otros autores describieron un descenso en el contenido de Gal en la región bisagra de los pacientes que sufren nefritis dentro de PSH. En cualquier caso, no existe diferencia en la glicosilación de la IgA1 en pacientes con PSH sin nefritis comparado con los controles.

PSH es frecuentemente precedida o acompañada por infecciones respiratorias. Múltiples patógenos víricos y bacterianos producen sialidasa (neuroaminidasa). Aunque existe evidencia de que la neuroaminidasa microbiana interviene en la patogénesis de la glomerulonefritis aguda postestreptocócica y algunos casos de síndrome hemolítico urémico, no existe información sobre la producción de neuroaminidasa en la PSH. Otra alternativa es que el descenso de ácido siálico puede ser consecuencia de la disminución de la actividad de la sialotransferasa. En estudios experimentales se ha encontrado que, exponiendo células B murinas a IL-4 e IL-5, producen IgA1 deficiente en ácido siálico. Estos estudios sugieren que algunas citocinas pueden influir sobre la actividad de las sialotransferasas de las células B. De cualquier modo, el *descenso de ácido siálico* con o sin disminución de contenido en galactosa puede tener importantes consecuencias para la molécula de IgA1 y podría explicar muchas de las características inmunológicas e histológicas de la PSH. Las moléculas de IgA1 que son deficientes en ácido siálico o en Gal en la región bisagra interaccionan con los anticuerpos IgG antiglicanos para formar complejos IgA-IgG. Estos *inmunocomplejos* pueden precipitar en los pequeños vasos produciendo la vasculitis. Las moléculas IgA en condiciones normales no activan la vía clásica ni alternativa del complemento. También se ha determinado que el recambio de ácido siálico en la IgA es el factor crítico para permitir que la IgA active la vía alternativa del complemento. Alteraciones en los glicanos de la región bisagra pueden tener relación con el depósito de IgA1 mesangial en la PSH, ya que la IgA1 deficiente en ácido siálico tiene mayor tendencia a depositarse en el riñón.

Se sabe que la IgA puede unirse a las células mesangiales. Esta unión estimula la proliferación de las células mesangiales y de matriz extracelular, y la producción de citocinas proinflamatorias. Estos hallazgos sugieren que las células mesangiales expresan receptores específicos para IgA y la unión de ésta con el receptor puede explicar alguna de las características histopatológicas de la nefritis en la PSH y de la nefropatía IgA (NIgA). Se han descrito los receptores específicos para la IgA1 en las células mesangiales, que reconocen los carbohidratos de la región bisagra. La unión de la IgA1 al receptor se fortalece si las moléculas son deficitarias en ácido siálico. También se ha encontrado un descenso marcado en la expresión de receptores de Fcα en fagocitos, en pacientes con NIgA y existe una relación inversa entre los niveles séricos de IgA y la expresión de receptores de Fcα, implicando que la ocupación continua de receptores produce una replicación a la baja del receptor. Además, el descenso de la expresión de receptores de Fcα está en relación con el daño mesangial en pacientes con NIgA. Previamente se había mostrado que el descenso del ácido siálico de la IgA hace fortalecer las uniones con el receptor de Fcα. De este modo la sialización deficiente de IgA y el fortalecimiento de esos enlaces ejerce una regulación a la baja de la expresión del receptor Fcα y puede contribuir al catabolismo ineficaz de la IgA1 y los *inmunocomplejos circulantes* con IgA. El depósito de éstos en vasos y riñón activaría el sistema del complemento y la liberación de los factores inflamatorios que provocan las manifestaciones clínicas.

Diagnóstico. Es fundamentalmente clínico, y no existen pruebas diagnósticas específicas. Analíticamente, es posible encontrar anemia como consecuencia de hemorragia gastrointestinal o de nefritis aguda. El recuento de plaquetas suele ser normal o elevado. Los tiempos de coagulación son normales, pero el factor XIII de la coagulación puede estar disminuido. En un alto porcentaje se encuentran cifras elevadas de C3 e IgA séricos. La *afectación renal* puede revelarse por la hematuria, proteinuria, piuria o células eliminadas. La proteinuria en rango nefrótico puede producir hipoalbuminemia. Si se produce una enfermedad renal grave puede desencadenar elevación de urea y creatinina. La biopsia renal no se indica de entrada, se realizará en casos de proteinuria en rango nefrótico (véase cap. 20.4). Además, se pueden encontrar otros marcadores de enfermedad aguda: factor de von Willebrand y el cofactor de ristocetina aumentados en la PSH y en otras vasculitis por el daño endotelial.

Tratamiento. Aunque la PSH no precisa tratamiento en la mayoría de los casos, se acepta el uso de *corticoides* como tratamiento del dolor abdominal o articular intenso, encontrándose una resolución más rápida del dolor con prednisolona (1-2 mg/kg/día). Sin embargo, no tienen efectos sobre la púrpura ni modifican la duración del cuadro o la aparición y frecuencia de recidivas. En cuanto a la posibilidad de prevenir el desarrollo de nefritis mediante el uso de corticoides, se ha descrito una diferencia significativa en el desarrollo de nefritis por PSH, entre el grupo tratado con prednisona (1 mg/kg/día) y el grupo control, pero no es opinión unánime. En cambio, se ha observado una mayor incidencia de afectación renal en pacientes con dolor abdominal, púrpura persistente y descenso del factor XIII, por lo que en estos casos se recomienda la corticoterapia.

Se han propuesto *tratamientos intensivos en pacientes con nefritis grave*, como pulsos de metil-prednisolona seguida de prednisolona oral, en aquellos que presentan síndrome nefrótico y nefritis con más del 50% de semilunas, con lo que conseguían mejor pronóstico. También se han utilizado otras pautas con metil-prednisolona seguida de ciclofosfamida oral, dipiridamol o prednisona, con las que se han encontrado también diferencias significativas. La utilización de plasmaféresis o inmunoglobulinas endovenosas se ha publicado en grupos pequeños de pacientes y, aunque exponen buenos resultados, hacerlos extensivos parece discutible.

Pronóstico. La PSH se considera un proceso autolimitado siendo la afectación renal el único aspecto que puede provocar complicaciones a largo plazo. En estudios amplios se encuentra menos de un 1% de mortalidad y 1% de insuficiencia renal terminal. En la mayoría de los casos la proteinuria y la hematuria desaparecen en los 3 meses siguientes al inicio de la enfermedad, pero el 10-20% presentan alteraciones persistentes hasta 2 años después. No se han determinado cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de secuelas a largo plazo, si bien los que debutan con microhematuria no suelen tener complicaciones a largo plazo, y el 10% de pacientes que desarrollan síndrome nefrítico agudo asociado o no a síndrome nefrótico, en el 50% de los casos, se asocia al desarrollo de insuficiencia renal en los 10 años siguientes. Lo que sí resulta útil para el pronóstico es conocer la gravedad de la lesión mediante *biopsia renal* (Cuadro 18.13.4), ya que la presencia de semilunas afectando a más del 50% de los glomérulos se ha relacionado con mal pronóstico (proteinuria en rango nefrótico, hipertensión arterial, insuficiencia renal o insuficiencia renal terminal). En los niños que no desarrollan afectación renal sólo es necesario un análisis rutinario de orina y control de la tensión arterial de forma periódica durante los meses siguientes al inicio de la enfermedad. En los que ha existido clínica renal, se deben hacer controles seriados de forma prolongada, ya que puede sufrir una modificación en el grado de afectación renal.

Cuadro 18.13.4. Clasificación de la nefropatía de Schönlein-Henoch

Grados de lesión histológica	
I.	Lesiones glomerulares mínimas
II.	Proliferación mesangial pura
IIIa.	Proliferación mesangial focal con < 50% de semilunas
IIIb.	Proliferación mesangial difusa con < 50% de semilunas
IVa.	Proliferación mesangial focal con 50-75% de semilunas
IVb.	Proliferación mesangial difusa con 50-75% de semilunas
Va.	Proliferación mesangial focal con > 75% de semilunas
Vb.	Proliferación mesangial difusa con > 75% de semilunas
VI.	Lesión pseudo-membranoproliferativa

Cuadro 18.13.5. Características comunes y diferenciales de EAHL y PSH

	EAHL	*PSH*
Edad	2-24 meses	3-7 años
Sexo	Predominio masculino	Predominio masculino
Predominio estacional	Invierno	Invierno
Pródromos	Infección respiratoria, medicamentos, vacunas	Infección respiratoria, medicamentos, vacunas
Lesiones	Petequias, púrpuras, equimosis, en escarapela	Pápulo-petequial, urticarial
Edema	Constante	Infrecuente
Localización	Cara, pabellones auriculares y extremidades	Miembros inferiores
Afectación visceral	Excepcional	Frecuente
Evolución	Benigna. Recuperación espontánea	Según afectación renal
Recidiva	Rara	Frecuente
Síntomas asociados	Febrícula	Artralgia, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, hematuria, proteinuria
Vasculitis leucocitoclástica	Sí	Sí
Depósito de IgA perivascular	1/3	Positivo

EAHL: edema agudo hemorrágico del lactante; PSH: púrpura de Schönlein-Henoch.

EDEMA AGUDO HEMORRÁGICO DEL LACTANTE

El edema agudo hemorrágico del lactante (EAHL) se describe como una vasculitis aguda leucocitoclástica de pequeños vasos. Se discute si se trata de una entidad independiente o de una variante de la púrpura de Schönlein-Henoch; la clave para poder determinarlo estaría en conocer si existe una patogenia común (Cuadro 18.13.5).

Clínica. Suele presentarse en lactantes entre 4 y 24 meses, con antecedentes de infección respiratoria en los días previos. Súbitamente, a lo largo de unas 24-48 horas aparece edema simétrico que comienza, en general en zona distal de extremidades y se extiende de forma proximal afectando a la cara. Luego, surgen lesiones purpúricas en piel, no pruriginosas, que inicialmente son papulares y van adquiriendo morfología en diana. Tienen una zona central hemorrágica, rodeada por un anillo pálido palpable y en la zona más externa se observa un halo eritematoso. Se localizan en cara, pabellones auriculares y extremidades, respetando mucosas y tronco. Esta localización de las lesiones, de predominio en cara y pabellones auriculares, se ha intentado justificar por la posición preferente en decúbito de los lactantes y a que el mayor tamaño de la cabeza,, en proporción, implica un mayor aflujo vascular. El tamaño de las lesiones varía entre 1 y 5 cm con bordes abruptos y redondeados y pueden hacerse confluentes y aparecen en brotes, por lo que habrá lesiones en diferentes estadios. La afectación visceral es excepcional, aunque se han descrito casos que asocian afectación digestiva con dolor abdominal, vómitos, diarrea serosanguinolenta, melenas o invaginación intestinal. También se pueden asociar afectación renal con hematuria o proteinuria aislada transitoria. Presenta un carácter autolimitado con recuperación espontánea y completa en 1-3 semanas.

Etiopatogenia. La mayor incidencia se encuentra en los meses de invierno en relación con cuadros infecciosos respiratorios en los días previos; también se han descrito antecedentes de ingesta de fármacos o de administración de vacunas, aunque no se ha demostrado una asociación causa-efecto. Histológicamente, el EAHL consiste en una vasculitis leucocitoclástica indiferenciable de la observada en la PSH, pero en este caso sólo se encuentran depósitos de IgA en el 30% de los pacientes, y no se encuentran depósitos de otros reactantes: fibrinógeno, C3, IgG, IgM.

Diagnóstico. Puede plantear dudas diagnósticas con otros cuadros clínicos que producen lesiones cutáneas. Se debe pensar en la posibilidad de una meningococemia, que será descartada por el buen estado general con constantes dentro de límites normales. También pueden plantear dudas en la urticaria o eritema multiforme, pero es infrecuente que presenten lesiones hemorrágicas (véase cap. 6.2).

Tratamiento. Sólo se indica medicación sintomática. En casos de picor intenso, se aconseja la administración de antihistamínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballinger S. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 591-4.
- Carabaño Aguado I, Fernández Fernández S, Bartolomé Porro JM et al. Manifestaciones gastrointestinales en la púrpura de Schönlein-Henoch. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 422-6.
- ChangWL, Yang YH, Lin YT et al. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein Purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1427-31.
- Cruz Hernández M. Púrpura. En: Del Pozo et al. Tratado de Pediatría extrahospitalaria. Murcia: Ed. BJ, 2001. p. 463.
- Fernández-Delgado R, Monteagudo E. Fisiología y semiología de los trastornos de la hemostasia. Púrpuras vasculares y plaquetares. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología Pediátrica. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 109.
- Foster BJ, Bernard C, Drummond KN et al. Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisona and azathioprine: A clinical and histopathologic study. *J Pediatr* 2000; 136: 370-5.
- Imai T, Okada H, Nanba M et al. Henoch-Schönlein purpura with intracerebral hemorrhage. *Brain Dev* 2002; 24: 115-7.
- Magines S, Guenther L. Kasabach-Merritt Syndrome. *J Cutan Med Surg* 2002; 335-9.
- Málaga Guerrero S, Antón Gamero M, Fernández García N. Glomerulonefritis en las enfermedades sistémicas. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediátrica. Madrid: Aula Médica, 2000. p. 185-7.
- Mongil Ruiz I. Púrpuras. Púrpura de Schönlein-Henoch. *Pediatr Integral* 2004; VIII (5): 420-34.
- Miner Kanflanka I, Vivanco López A, Muñoz Bernal JA et al. Edema agudo hemorrágico del lactante. Revisión bibliográfica. *Bol S Vasc-Nav Pediatr* 2004; 37: 13-6.
- Mongil Ruiz I. Púrpuras. Púrpura de Schönlein Henoch. Púrpura trombocitopénica idiopática. *Pediatr Integral* 2004; VIII (5): 420-34.
- Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 916-20.
- Paolini S, Ciappetta P, Piattella MC et al. Henoch-Schönlein Syndrome and cerebellar hemorrhage. Report of an adolescent case and literature review. *Surg Neurol* 2003; 60: 339-42.
- Rodríguez Soriano J. Diagnóstico diferencial de las hematurias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1574.
- Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 35-40.
- Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Pediatr* 2002; 12: 575-80.
- Toll MT, Vela E. Enfermedades hemorrágicas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1431-3 (con citas bibliográficas de años previos).

18.14 Bazo. Diagnóstico de las esplenomegalias

M.A. Martín-Mateos

La esplenomegalia es un hallazgo exploratorio muy frecuente y un signo clínico muy valioso. Desempeña el bazo un papel fisiopatológico importante, por lo que puede estar implicado en la conducta terapéutica. Esplenomegalia significa aumento de tamaño del bazo comprobado por palpación; equivale, por tanto, a bazo palpable. Para que esto suceda debe aumentar de 2,5 a 3 veces su tamaño normal en el niño. Hay enfermedades generales en las que la esplenomegalia puede ser un síntoma de gran valor diagnóstico y conllevar implicaciones fisiopatológicas de importancia.

DESARROLLO Y ESTRUCTURA DEL BAZO

El bazo se origina de una condensación del mesénquima, que aparece hacia la quinta semana de gestación, procedente de la pared del tubo digestivo primitivo. Ulteriormente se diferencia hasta ser intraperitoneal y quedar unido al mesenterio por un hilio, a través del cual pasan los vasos. En el feto ya tiene funciones hematopoyéticas e inmunitarias. Está formado (Fig. 18.14.1) por una cápsula fibromuscular, de cuya cara interna parten trabéculas, que penetran en el interior y subdividen la pulpa. Ésta consta de 3 tipos de estructuras llamadas clásicamente pulpa roja, pulpa blanca y tejido reticuloendotelial. Su proporción respectiva es fija en condiciones normales y cambia significativamente en los procesos patológicos como en las anemias hemolíticas, en que la pulpa roja llega al 90 por ciento. *Pulpa blanca:* está compuesta por linfocitos T y B, monocitos y macrófagos con una intensa capacidad inmunitaria, constituyendo el 75 por ciento del volumen total del bazo (órgano de mayor contenido linfático del organismo). Está concentrada alrededor de los vasos sanguíneos (vainas linfáticas periarteriales) y agrupaciones nodulares (nódulos o folículos linfáticos). Las primeras producen linfocitos T y los segundos linfocitos B. Todos ellos, junto a los macrófagos y monocitos, forman unos cordones de pulpa blanca, que contornean los senos venosos de la pulpa roja. *Pulpa roja:* comprende la estructura vascular, con arterias que parten de la cápsula, se subdividen en arteriolas y capilares y desembocan en los senos venosos. Éstos forman un retículo a través de todo el bazo, en íntimo contacto con la sustancia blanca y de ellos parten capilares venosos, que convergen en las venas trabeculares, capsulares y esplénicas. *Elementos del SRE o SMF:* diseminados alrededor de la pulpa esplénica, de los senos venosos y de las formaciones linfáticas, ejercen una acción fagocitaria, tanto en forma libre, como fija.

FUNCIONES ESPLÉNICAS

Están relacionadas con la hemodinamia, hemopoyesis, hemocatéresis, inmunidad y metabolismo.

Hemodinámica. Dada su especial conexión con la circulación portal y gracias a su cápsula contráctil y a sus vasos elásticos, le corresponde al bazo una función de transporte de sangre portal a través del hígado. El papel de reservorio de sangre en el hombre tiene escasa importancia, ya que no puede almacenar más que 20-30 mL de sangre en condiciones normales. La situación es diferente en las grandes esplenomegalias, donde queda secuestrado un importante volumen hemático.

Hematopoyesis. Es importante desde el segundo al quinto mes de vida fetal; a partir del 6º mes esta función pasa a la MO, pero estará regulada por el bazo en la vida extrauterina. Cuando se produce una afectación de la MO (neoplasia, leucemia, osteopetrosis) o existe una destrucción exagerada de hematíes (anemia hemolítica), se inicia de nuevo una hematopoyesis efectiva esplénica similar a la fetal (metaplasia mieloide).

Almacenamiento y destrucción de hematíes. Por su especial estructura vascular, la pulpa roja del bazo actúa como un freno a la circulación sanguínea, haciendo que sea más lenta a través de sus capilares y senos venosos. Gracias a esto los linfocitos de la pulpa blanca reconocen las sustancias extrañas y el SRE (sistema retículo-endotelial) secuestra y destruye selectivamente los hematíes envejecidos, con alteraciones enzimáticas, con anticuerpos fijados a su superficie o de morfología anormal. Es capaz de liberar a los eritrocitos de inclusiones citoplasmáticas, como gránulos sideróticos o *cuerpos de Howell-Jolly*, sin destruir toda la célula. La función hemocaterética está incrementada en todas las esplenomegalias (mayor volumen de sangre) y en las enfermedades con anomalías de los hematíes: esferocitosis, talasemia, anemia de células falciformes. Las crisis agudas de secuestración en la drepanocitosis son una de sus más graves complicaciones. Afecta también a leucocitos y plaquetas alterados.

Función inmunitaria. El bazo, con su abundante contenido en linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, situados en la pulpa blanca en íntimo contacto con la circulación sanguínea lentificada de los senos de la pulpa roja, se encuentra en condiciones óptimas para ejercer funciones de vigilancia antiinfecciosa. En efecto, por una parte, tiene una función inmunitaria de defensa inespecífica, eliminando bacterias y partículas extrañas, mediante fagocitosis por los macrófagos del SRE. Esto es muy útil frente a determinados microorganismos: estafilococos, neumococos, *Haemophilus influenzae*, estreptococo, meningococo, *Klebsiella* y *Pseudomonas*, pero ineficaz frente a virus y protozoos. Esta función es de especial importancia en prematuros y niños con deficiencia de anticuerpos, ya que constituye el lugar fundamental para la defensa frente a las bacterias citadas. Los linfocitos esplénicos producen opsoninas, que promueven la fagocitosis, de importancia capital frente a ciertas bacterias, sobre todo las que se comportan como parásitos extracelulares (neumococos, *Klebsiellas*, estreptococos). Son bien conocidas las opsoninas neumocócicas, que actúan en interacción con anticuerpos específicos y el sistema complemento. La frecuencia elevada de neumococias graves en niños esplenectomizados encuentra en esta deficiencia una evidente justificación.

En cambio, el bazo no está implicado en la producción de complemento, cuyos componentes C3, C5, C6 y C7 intervienen en la fagocitosis. La *properdina* se produce en el bazo y en los niños esplenectomiza-

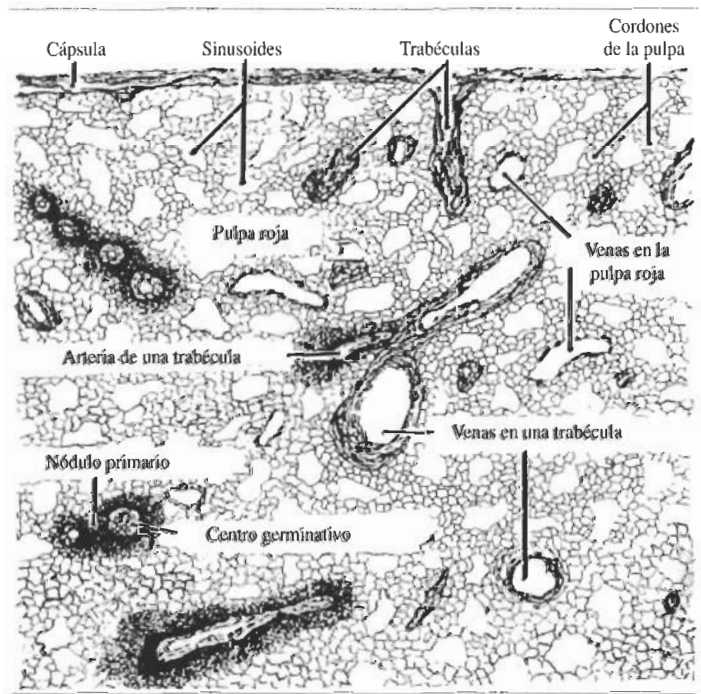


Figura 18.14.1. Esquema de la estructura esplénica.

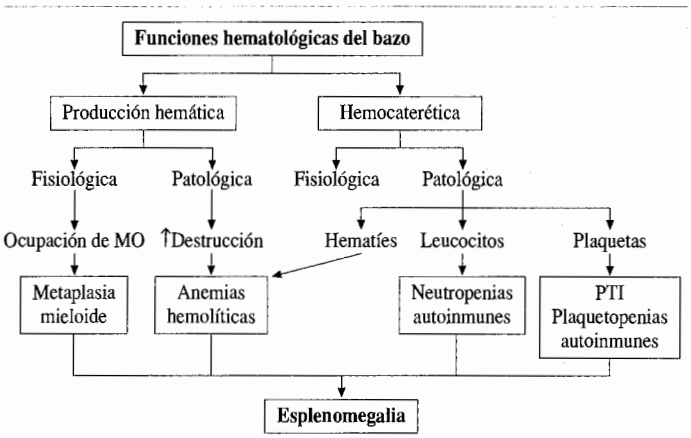


Figura 18.14.2. Alteraciones patológicas de las funciones hematológicas del bazo que producen esplenomegalia.

dos desciende de manera significativa. Junto con los componentes del complemento, el "sistema de la properdina" es un mecanismo de defensa natural que actúa sobre ciertas bacterias, neutraliza algunos virus y produce la lisis de eritrocitos anormales en ausencia de anticuerpos específicos. Es producida en el bazo también la *tufsina*, un tetrapéptido que actúa directamente sobre la célula fagocitaria, como una hormona esplénica incrementando su función. Su deficiencia puede ser secundaria a la falta del transporte de tufsina por la leucocinina (ausente en los esplenectomizados). La actividad inmunitaria específica se ejerce a través del sistema linfático del bazo, produciendo los linfocitos B anticuerpos específicos IgM, por lo que actúa como primer mecanismo de respuesta inmunitaria específica. Los linfocitos T representan el papel del bazo en la inmunidad celular específica y, gracias a su transformación en linfocitos sensibilizados y de memoria, actúan en la defensa antibacteriana. El bazo puede desempeñar un papel en la producción de autoanticuerpos en la PTI y en la anemia hemolítica autoinmune.

Otras funciones esplénicas. Cabe citar todavía la inhibición de la hematopoyesis normal medular, tanto para los eritrocitos, como para los leucocitos y plaquetas (mecanismo hormonal discutido) y el papel metabólico, como productor de proteínas plasmáticas y atesoramiento de metabolismos anormales (lipoidosis, hemosiderosis). Las Figuras 18.14.2 y 18.14.3 exponen esquemas de diagnóstico de las esplenomegalias, basado en sus funciones.

DIAGNÓSTICO DE LAS ESPLENOMEGALIAS

Conviene seguir una pauta que incluye una anamnesis correcta, exploración clínica minuciosa, exámenes complementarios seleccionados y un diagnóstico diferencial amplio.

Anamnesis

Los antecedentes familiares pueden proporcionar datos orientativos, lo mismo que los personales, indagando sobre las enfermedades anteriores, en especial si cursaron con palidez, ictericia, hemorragias o vientre grande. La anamnesis de la enfermedad actual ha de ser detallada, siguiendo el orden cronológico de presentación de los síntomas más importantes: palidez, ictericia, adenitis, hemorragias, fiebre.

Exploración clínica

La inspección general ofrece, en ocasiones, datos de valor diagnóstico: las anomalías faciales son típicas en la talasemia, osteopetrosis, enfermedad de Chediak-Higashi y mucopolisacaridosis; la piel puede mostrar palidez, ictericia, pigmentación oscura o púrpura, o lesiones típicas de lupus eritematoso, histiocitosis, hiperlipemia y lipoidosis. La inspección del abdomen proporciona datos en casos de gran esplenomegalia (abombamiento asimétrico del hemiabdomen izquierdo) y permite descubrir una red venosa colateral en los síndromes de hipertensión portal. La percusión puede tener interés para precisar los límites de las esplenomegalias pequeñas y diferenciarlas de las más raras esplenoptosis, donde existe bazo palpable con desaparición de la zona normal de matidez esplénica. La *palpación abdominal* es el método fundamental para conocer el aumento real del tamaño del bazo. Cuando existe clara esplenomegalia se apreciará una tumoración, generalmente no muy dura, de superficie lisa, desplazable con los movimientos respiratorios y con los de la mano que palpa, con una o varias escotaduras en su borde anterior o interno, que no ocupa la fosa lumbar y tiene tendencia a crecer oblicuamente hacia abajo y hacia adentro, en dirección a la fosa ilíaca derecha. Un polo de bazo es palpable a la inspiración profunda en el 5% de niños y adolescentes normales.

Exámenes complementarios

Hemograma. Puede poner en evidencia la existencia de anemia, modificaciones morfológicas de los hematíes (Fig. 18.14.4), reticulocitos y eritroblastos, así como datos orientadores de la presencia de hemoglobinas anormales. El hallazgo de una hiperleucocitosis con células blásticas orienta hacia una leucemia; una eosinofilia hacia parasitosis o colagenosis; anemia y leucopenia hará pensar en paludismo, histoplasmosis o neutropenia esplénica primaria; pancitopenia en casos de leucemia, lipoidosis (Gaucher), kala-azar, síndrome de hipertensión portal y pancitopenia esplénica primaria.

Punción esplénica. El *esplenograma* normal, mediante aspiración, aparece en el Cuadro 18.14.1. En diversas enfermedades se altera: en las afecciones inflamatorias agudas predominan los polinucleares neutrófilos y disminuyen los linfocitos; en los procesos inflamatorios crónicos disminuyen los neutrófilos y aumentan las células plasmáticas y monocitos; en la leucemia mieloide crónica, del 20 al 60% de las células son mielocitos y en la leucemia linfoide crónica del 95 al 99%, linfocitos. Desde el punto de vista cualitativo puede proporcionar hallazgos valiosos, como células epitelioides y gigantes de Langhans en la mononu-

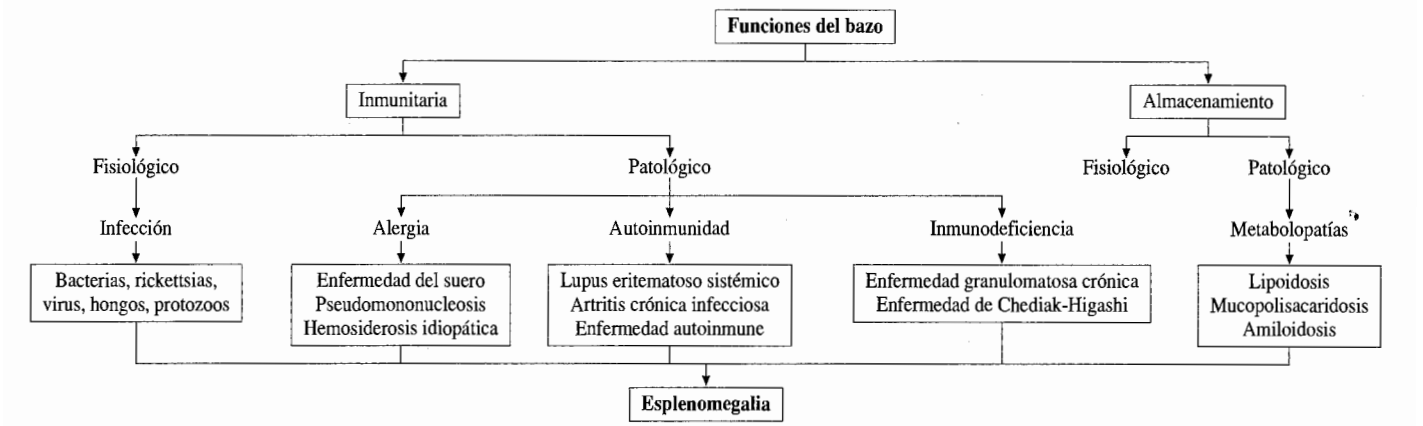


Figura 18.14.3. Alteraciones patológicas de las funciones inmunitarias y de almacenamiento del bazo, causantes de esplenomegalia.

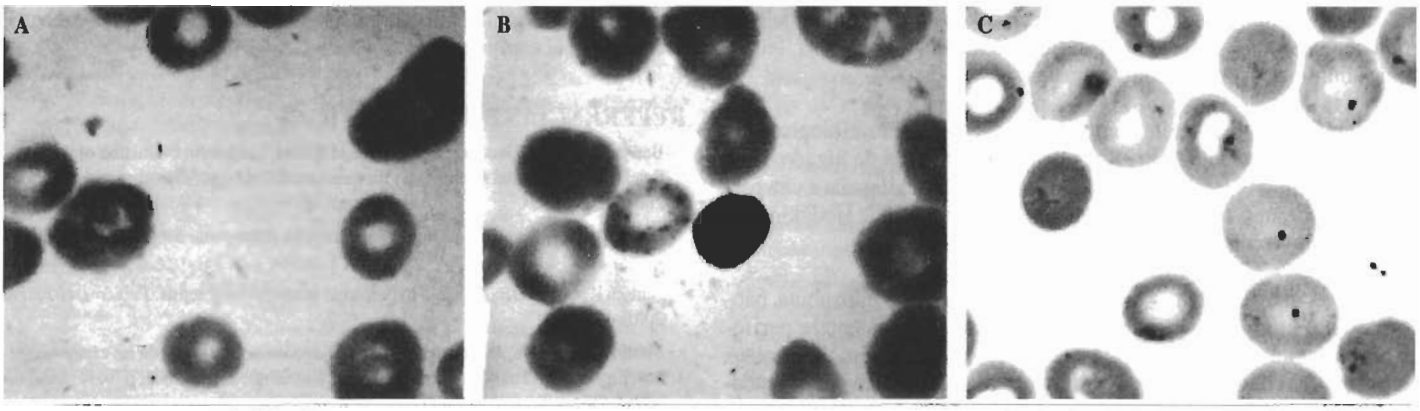


Figura 18.14.4. A) Anillo de Cabot intraeritrocitario en síndrome postesplenectomía. B) Punteado basófilo de hematíes en síndrome de Ivemark. C) Cuerpos de Heinz postesplenectomía (anemia hemolítica por hemoglobina inestable de Köln).

Cuadro 18.14.1. Esplenograma normal

Linfocitos	60-90
• Granulocitos maduros	11-31
• Neutrófilos	0,2-1,5
• Eosinófilos	0,1-1,1
• Basófilos	0,1-1,1
Mielocitos	0,05-0,3
Células reticulares	0,5-1,8
Eritroblastos	0,1-0,2

Cuadro 18.14.2. Hallazgos de la ecografía esplénica*

Absceso (piógeno, fúngico, estéril)
Alteración vascular (hipertensión portal)
Anomalías congénitas (asplenia, hipoesplenia, poliesplenia, bazo accesorio, bazo ectópico)
Hematoma traumático
Quiste (neonatal transitorio, epidermoide, verdadero, hidatídico, falso postraumático)
Tumor maligno (leucemia, linfoma, otros)
Tumor benigno (hamartoma)

*A confirmar en ocasiones por TC o RM.

Cuadro 18.14.3. Etiología de las esplenomegalias secundarias

Infecciones	
• Bacterianas	Salmonelosis. Brucelosis
	Tuberculosis miliar
	Sepsis (incluida la neonatal). Lúes congénita
• Virus	Citomegalia. Rubéola congénita
	Mononucleosis infecciosa
• Rickettsias	Fiebre botonosa mediterránea
• Hongos	Candidiasis. Histoplasmosis. Aspergilosis
• Protozoos	Toxoplasmosis. Kala-azar. Paludismo
Hemopatías y neoplasias	
• Anemias	Carenciales. Talasemias. Hemoglobinopatías
	Morfoeritropatías y anemias enzimoeritropáticas
	Morbus hemoliticus neonatorum
	Hemolíticas adquiridas y aplásicas (osteopetrosis)
• Leucemias	LLA y otras leucemias agudas
	Leucemia mieloide crónica
• Enfermedades hemorrágicas	PTI (rara)
	Púrpura trombopénica trombótica
• Policitemias	Policitemia vera esplenomegálica
• Linfomas	Enfermedad de Hodgkin. Linfoma no Hodgkin
• Otras	Histiocitosis. Neuroblastoma
Hepatopatías	
• Hepatitis	Aguda vírica. Crónica. Farmacológica
• Cirrosis	Postinfecciosa. Metabólica. Biliar
• Hipertensión portal	Véase Cuadro 18.5.1
Cardiopatías	
• Congénitas	Coartación aórtica. Hipoplasia de corazón izquierdo
	Fibroelastosis endocárdica. Atresia tricuspídea
	Defectos septales graves con insuficiencia cardíaca
• Adquiridas	Miocardiopatías. Taquicardia paroxística
	Pericarditis. Endocarditis lenta
	Insuficiencia cardíaca
Inmunopatías	
• Enfermedades autoinmunes	LED. Artritis idiopática juvenil. Otras colagenosis
• Enfermedades alérgicas	Pseudo mononucleosis. Enfermedad sérica
	Hemosiderosis pulmonar
• Inmunodeficiencias	Enfermedad granulomatosa crónica. SIDA
	Enfermedad de Chediak-Higashi
Metabolopatías	
• Esfingolipoidosis	Gaucher. Niemann-Pick. Landing
• Otras	Mucopolisacaridosis. Amiloidosis. Enfermedad periódica. Glucogenosis tipo IV
	Enfermedad de Wilson
	Deficiencias de α_1-antitripsina

cleosis infecciosa, brucelosis y sarcoidosis; espumosas en la enfermedad de Gaucher y de Niemann-Pick; blásticas en linfomas y leucemias; células de Reed-Sternberg en la enfermedad de Hodgkin; parásitos en kala-azar, histoplasmosis y paludismo.

Presión esplénica. Durante mucho tiempo fue determinada mediante punción, precediendo generalmente a la esplenoportografía. Su aumento, incluso en ausencia de varices esofágicas, orienta hacia el diagnóstico de hipertensión portal. La ecografía Doppler es actualmente el primer método a realizar.

Diagnóstico por la imagen. La *ecografía abdominal* identifica el tamaño del bazo y la existencia de imágenes quísticas en su interior, aparte la información sobre hígado y vías biliares. Gracias a la *técnica Doppler*, estudia la circulación y hace innecesarias algunas pruebas indicadas más adelante. En el Cuadro 18.14.2 se recuerdan los principales hallazgos de la ecografía esplénica. La *radiografía de tórax* revela a veces adenopatías mediastínicas, que orientan hacia hemopatía maligna, tuberculosis o sarcoidosis. La *gammagrafía esplénica* permite con tecnecio 99 precisar el tamaño y la posible existencia de zonas lacunares de falta de captación. La RM y la TC también son muy útiles (véase hipertensión portal). Antes se recurría a la *esplenoportografía*, mediante la inyección intraesplénica de una sustancia de contraste. Las *radiografías de esqueleto* aprecian la afectación ósea en algunas enfermedades que cursan con esplenomegalia (anemias hemolíticas, lipoidosis, osteopetrosis). La *radiografía de esófago*, con pequeña cantidad de contraste, puede alertar sobre la existencia de varices esofágicas, que se precisan mejor y se confirman por *fibroendoscopia*. La linfografía abdominal para la búsqueda de adenopatías retroperitoneales patológicas puede interesar muy rara vez.

Mielograma. Ayudará de forma decisiva en el diagnóstico de anemia hemolítica, trombocitopenias, fibrosis medular, lipoidosis, leucemias, linfomas y enfermedades parasitarias.

Laparoscopia. Permite comprobar las anomalías morfológicas del bazo e hígado y efectuar una toma de biopsia dirigida de hígado. Esto interesa cuando se sospecha que la esplenomegalia acompaña a una participación hepática simultánea, como en la enfermedad de Hodgkin, linfomas, histiocitosis, lipoidosis y amiloidosis.

Otros análisis. Se pueden citar la determinación de bilirrubina, haptoglobina, lipidograma, investigación de parásitos en sangre periférica, antígenos bacterianos o virales y seroaglutinación, entre otros muchos, solicitados siempre según la orientación clínica del diagnóstico.

Diagnóstico diferencial. Incluirá una amplia serie de enfermedades locales del riñón izquierdo, sobre todo, y generales: infecciones, hepatopatías, afecciones del SRE o SMF y linfático, hemopatías, cardiopatías, enfermedades inmunitarias y metabolopatías, además de las afecciones propias del bazo que cursan con esplenomegalia. El Cuadro 18.14.3 relaciona las enfermedades de mayor interés a tener en cuenta en este diagnóstico diferencial y etiológico en la edad pediátrica, excluidas las esplenomegalias primitivas debidas a las enfermedades propias del bazo, revisadas en el capítulo 18.15.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud E et al. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood* 2001; 97: 399-403.
- Chadburn A. The spleen: anatomy and anatomical function. *Sem Hematol* 2000; 37 (Suppl 1): 13-21.
- Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105-21.
- Martín Mateos MA. Afecciones del bazo. Diagnóstico diferencial de las esplenomegalias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Barcelona: Ergon, 2001. p. 1444 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Martín Mateos MA. Afecciones del bazo. Diagnóstico diferencial de las esplenomegalias. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003.
- Nathan DG, Oski FA. Hematology of infancy and childhood. 6ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2003.
- Pachter HL, Grau J. The current status of splenic preservation. *Adv Surg* 2000; 34: 137-74.
- Steiniger B, Barth P. Microanatomy and function of the spleen. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2000; 151: 1-101.

18.15 Afecciones del bazo. Hipertensión portal

M.A. Martín-Mateos

Existen afecciones que afectan primitivamente al bazo, algunas de gran trascendencia clínica, llegando a comprometer la vida del niño: unas son predominantemente anatómicas, agenesia, bazos supernumerarios, tumores. Otras son funcionales (hiperesplenismo, neutropenia o pancitopenia esplénicas) y el síndrome postesplenectomía. En algunas la afectación es mixta, como puede ser la hipertensión portal.

Agenesia del bazo. Es poco frecuente y está representada por el *síndrome de Ivemark*: dextroposición cardíaca, con frecuentes anomalías asociadas (defectos septales, corazón biloculado, arco aórtico derecho, estenosis pulmonar), falta de bazo o bien hipoesplenia, tendencia al isomerismo con hígado en situación media o izquierda. En ocasiones el pulmón izquierdo posee los tres lóbulos iguales al derecho. Puede existir en estos enfermos predisposición a las infecciones y mala tolerancia a las intervenciones quirúrgicas. Debe sospecharse agenesia esplénica, cuando en sangre periférica aparecen eritroblastos aumentados, hematíes con partículas de hemoglobina desnaturalizada (cuerpos de Howell-Jolly y de Heinz), leucocitosis y disminución de la fragilidad osmótica de los hematíes. La *asplenia congénita* aislada sin malformaciones es excepcional y, por mutación genética, de carácter recesivo (HOX11).

Anomalías del tamaño y de la forma. Es posible observar en lactantes bazos pequeños o grandes sin manifestaciones clínicas. Se conocen también anomalías de la forma: aumento del diámetro longitudinal, mayor número de escotaduras y alargamiento del pedículo esplénico, con descenso de la víscera en la cavidad abdominal (esplenoptosis o pseudoesplenomegalia). La esplenomegalia es habitual en el síndrome de Wiedemann-Beckwith y no debe ser confundida con una neoplasia.

Bazos supernumerarios. Es un hallazgo relativamente frecuente. La localización anatómica es variable, aunque la mayoría de las veces se sitúan en el ligamento gastroileal y pedículo esplénico; pueden hallarse en hemiabdomen izquierdo y hasta en el testículo. Su reconocimiento es importante en las esplenectomías por hemopatías (esferocitosis hereditaria, talasemia, trombocitopenia).

Bazo ectópico. Suele aparecer raramente en cualquier punto de la cavidad como tumoración asintomática, con dolor abdominal recidivante o en forma de abdomen agudo por torsión. Siempre que sea posible se procederá a la *esplenopexia*, para conservar la función esplénica.

Rotura de bazo. En el niño sano suele producirse por traumatismo directo sobre flanco izquierdo o por caídas sobre objetos salientes, como manillar de bicicleta, tobogán, etc. Clínicamente existe el antecedente del traumatismo y en los casos muy graves un cuadro de abdomen agudo con choque por anemia aguda hemorrágica; la radiología y los datos de laboratorio confirman el diagnóstico. La ecografía muestra en las fases iniciales una imagen de hematoma. Como secuelas pueden quedar pseudoquistes, también fácilmente demostrables por el seguimiento ecográfico. El tratamiento es la sutura o la esplenectomía, cuando no sea posible conservar total o parcialmente el órgano. En la actualidad se preconiza tratamiento conservador, siempre que sea posible, con vigilancia del niño en la unidad de cuidados intensivos durante los primeros días, ya que la hemorragia por laceración de la superficie esplénica cesa, a menudo espontáneamente. *Complicaciones* son: pseudoquistes esplénicos, rotura tardía y siembra en la cavidad peritoneal por implantación de fragmentos esplénicos (esplenosis), que pueden conducir a una obstrucción intestinal. La esplenosis puede ser confirmada por gammagrafía con Tc^{99m}. A veces ha sido provocada por el cirujano, en un intento de conservar la función inmunológica, cosa que no se suele conseguir. La rotura de un bazo enfermo, sobre todo si está muy aumentado de tamaño, es posible con traumatismos mínimos; se ha descrito con mayor frecuencia en la mononucleosis infecciosa y en RN de elevado peso al nacer o enfermedad hemolítica grave. Clínicamente la rotura puede permanecer asintomática en los primeros momentos, para después aparecer el cuadro de irritación peritoneal, aumento del volumen del abdomen, anemia y choque. El pronóstico en estos casos es más grave, aunque puede modificarse por la precocidad del tratamiento y la vigilancia posterior del niño.

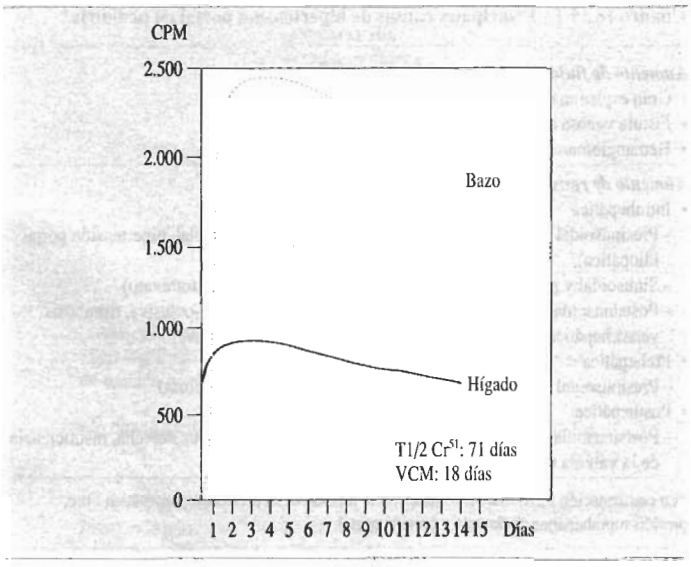


Figura 18.15.1. Determinación isotópica del predominio de la hemólisis esplénica.

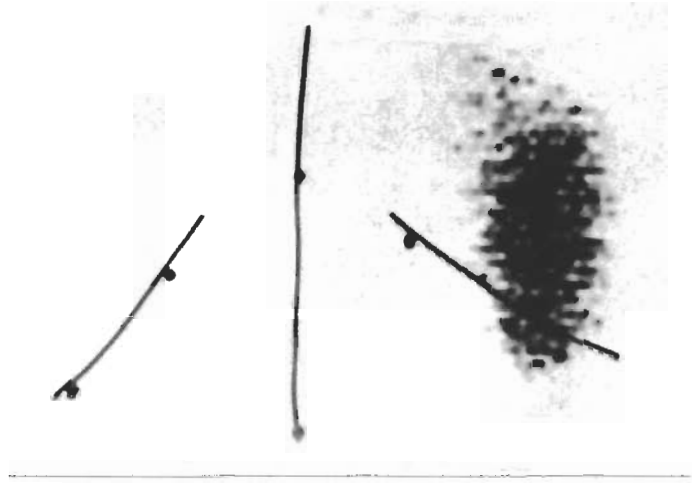


Figura 18.15.2. Agrandamiento esplénico apreciable por gammagrafía con Tc^{99}.

Infarto del bazo. Ha sido descrito en enfermedades vasculares, que en un determinado momento afectan al bazo, tal como la poliarteritis nudosa, la policitemia vera y, sobre todo, la anemia de células falciformes. Se presenta en forma aguda como un dolor intenso, localizado en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Es más frecuente en bazos muy aumentados de tamaño por leucemia, kala-azar o talasemia. En el niño predominan las formas subclínicas, confirmadas por ecografía (lesión pseudoquística de baja densidad). El *tratamiento* puede ser conservador o proceder a la esplenectomía, según la intensidad del cuadro clínico.

Tumores y abscesos de bazo. Entre las *tumoraciones benignas* se citan: quiste epidermoide, hamartoma, pseudoquiste de bazo secundario (hidatidosis, traumatismo), hemangiomas y linfangiomas. La frecuente práctica de la ecografía ha permitido el diagnóstico prenatal y neonatal de quiste esplénico primario. La actitud terapéutica debe ser expectante, ya que se comprueba a veces su regresión espontánea. Si se complican (infección, ruptura, hemorragia, crecimiento rápido), deben ser intervenidos. Los *tumores malignos* son poco frecuentes, tanto los primitivos, como los metastásicos, por las pocas conexiones linfáticas del bazo con la circulación general. Pueden existir linfomas, reticulosarcomas y carcinomas. El diagnóstico se realiza por ecografía, gammagrafía y TC. El tratamiento es la esplenectomía, pero en el absceso puede intentarse la punción o drenaje. Además de abscesos bacterianos y fúngicos (*Candida, Aspergillus*) se pueden dar *abscesos estériles*, por ejemplo, complicando la paniculitis de Weber-Christian en su forma visceral.

Secuestración esplénica (hiperesplenismo). Se trata de una hiperactividad de las funciones del bazo que produce neutropenia, trombocitopenia o anemia, en forma aislada o en combinación, en presencia de una médula ósea normal o hipercelular. La gammagrafía y otras pruebas de medicina nuclear así lo confirman (Figs. 18.15.1 y 18.15.2). Es primario cuando no existe una causa evidente que lo explique, justificando algunos raros casos aislados de neutropenia, pancitopenia y púrpura trombocitopénica. Generalmente es secundario; en este caso la esplenomegalia y el hiperesplenismo se relacionan con alguna de las causas descritas anteriormente. Las crisis de secuestración en la drepanocitosis son especialmente graves. *Tratamiento.* Tanto en unos casos como en otros, la esplenectomía radical o conservadora (embolización) restaura con frecuencia el cuadro clínico hemático periférico.

Neutropenia esplénica primaria. La reducción del número de neutrófilos en sangre periférica cursa con un número normal de hematíes y plaquetas. No se detecta enfermedad subyacente y el bazo puede ser palpable. Se ha sugerido que la hiperactividad esplénica destruye los neutrófilos normales, o que existe en los neutrófilos alguna anomalía indetectable que les hace más sensibles a la hemocatéresis esplénica normal. Se han descrito enfermos con anticuerpos antileucocitarios, adheridos a la superficie de los leucocitos, que son destruidos por el bazo. El niño presenta brotes febriles, mal estado general, dolor en hipocondrio izquierdo, en faringe y mucosas, con lesiones ulcerativas en encías, boca, amígdalas, vulva y vagina. Existen exacerbaciones y remisiones al igual que en la neutropenia cíclica, de la que es muy difícil de diferenciar. El número de leucocitos oscila entre 1.000 y 3.000 por mm^3 con cifras de neutrófilos del 10 al 20%. Es conocida la asociación con ausencia de IgA. *Tratamiento.* Los síntomas remiten en la mayoría de los casos con la esplenectomía, con las precauciones habituales.

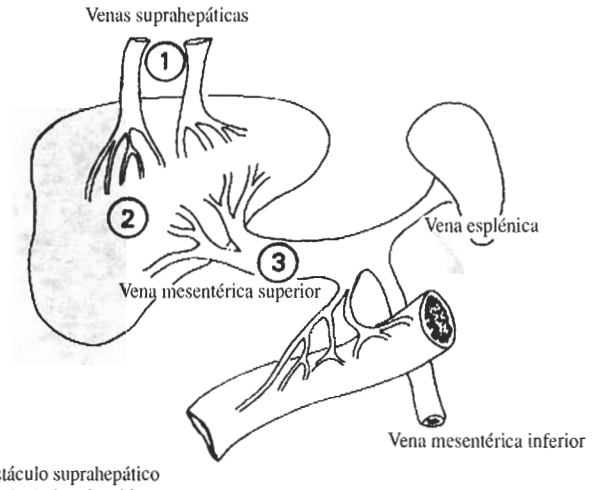
Pancitopenia esplénica primaria. La hiperfunción del bazo producirá una destrucción anormal de las tres series hemáticas: leucocitos, hematíes y plaquetas, dando lugar a una pancitopenia, con una médula ósea hiperfuncionante, a diferencia de la anemia aplásica, cuya clínica es similar, aparte una ligera esplenomegalia de tacto duro y ausencia de adenopatías. *Tratamiento.* La esplenectomía consigue la remisión clínica y hematológica, si no existen otros trastornos asociados.

HIPERTENSIÓN PORTAL

Pueden encontrarse como sinonimias: esplenomegalia congestiva, *síndrome de Banti* e hipertensión portal ya que, si bien la etiología es variada, todas las causas inciden en una dificultad a la circulación normal del sistema venoso esplénico. Esto sucede, casi siempre, por un obstáculo portal, con la consiguiente hipertensión de la vena esplénica y congestión pasiva del bazo (Fig. 18.15.3).

Etiopatogenia

La hipertensión del sistema porta puede ocurrir por un obstáculo u obstrucción de las *venas suprahepáticas*. Tal ocurre en la insuficiencia cardíaca, en la pericarditis constrictiva, en formas especiales de malnutrición en niños, asociada a granulomas y fibrosis de las venas suprahepáticas y en la trombosis de las venas suprahepáticas (*síndrome de Budd-Chiari*), aunque aquí la hipertensión portal no es dato clínico principal ni frecuente. Más frecuentes son los obstáculos a la *circulación venosa intrahepática*; en general, suele tratarse de fibrosis hepática congénita, cirrosis hepática (véase cap. 15.30), neoplasias primitivas o secundarias del hígado y esquistosomiasis. En nuestro medio las causas de esplenomegalia congestiva en sentido estricto están presididas por la *obstrucción vascular prehepática*, que afecta a la vena porta, a la vena esplénica, o bien a ambas. Tal alteración rara vez es debida a lesiones congénitas (estenosis congénita, atresia o aneurisma de la arteria esplénica). Más frecuentemente es secundaria a procesos inflamatorios: trombosis por tromboflebitis causada por infecciones localizadas (onfalitis) o generalizadas que afectan a la vena porta o esplénica. En niños a los que se ha realizado una exanguinotransfusión por la vena umbilical puede



1. Obstáculo suprahepático
2. Obstáculo intrahepático
3. Obstáculo prehepático

Figura 18.15.3. Esquema etiopatogénico de la hipertensión portal en el niño. La localización obstructiva más frecuente es la trombosis de la vena porta extrahepática con transformación cavernomatosa.

aparecer como complicación una tromboflebitis onfálica o portal, que produce una obstrucción crónica y conduce en poco tiempo a un cuadro de esplenomegalia congestiva. Excepcionalmente puede tratarse de congestiones venosas extrínsecas o estenosis postraumáticas de la vena porta o esplénica. Se afecta sobre todo la porta extrahepática, produciendo su transformación cavernomatosa, que no es otra cosa que una circulación colateral compleja alrededor de la gran vena trombosada (Cuadro 18.15.1 con clasificación funcional según el flujo).

Las causas citadas dan lugar a hipertensión portal, con valores superiores a 250 mm de agua; posteriormente, a fin de disminuir la presión existente, se crea una circulación colateral, que deriva sangre de la vena porta al sistema circulatorio general. Estas colaterales se localizan con mayor frecuencia en la porción inferior del esófago, parte alta del estómago, zona periumbilical, recto y pared abdominal. Los vasos colaterales que se forman en la unión cardioesofágica dan lugar a varices esofágicas, de pared muy delgada, que se rompen con facilidad ante traumatismos mínimos, produciendo hemorragias. La dificultad a la evacuación de la vena esplénica produce una congestión pasiva del bazo con la consiguiente esplenomegalia e hiperesplenismo, que conlleva la aparición de anemia, trombocitopenia y leucopenia; la anemia se ve agravada por las pérdidas hemáticas. En el interior del bazo se produce un aumento de los tejidos reticular y fibroso, dando lugar a una fibrosis periférica del mismo. Hay invasión posterior de los espacios vasculares y reducción de los espacios de la pulpa, lo que conduce a una circulación esplénica cerrada y lenta.

Clínica de la hipertensión portal en el niño

La edad de comienzo es variable, así como la evolución y gravedad, dependiendo en gran parte de la etiología. En general, los primeros síntomas son vagos: palidez, fatigabilidad, afectación del estado general, retraso del crecimiento y esplenomegalia progresiva. Esta primera fase tiene una duración variable, de meses o años. El dolor abdominal y la diarrea crónica, con los correspondientes datos radiológicos y analíticos de malabsorción, no son excepcionales. En un segundo estadio se produce un agravamiento, aparece anorexia, anemia más llamativa con leucopenia y trombocitopenia, gran esplenomegalia con la consiguiente distensión abdominal, ictericia variable, en general ligera, y hepatomegalia. Ésta no suele ser muy llamativa, excepto en los casos de afectación primitivamente hepática (Fig. 18.15.4). En más de la mitad de los pacientes aparecen hemorragias discretas: gastrointestinales (microhemorragias gástricas, esofágicas, hemorroidales) y epistaxis. En otros suceden hemorragias masivas graves, que comprometen la vida del enfermo y precisan tratamiento urgente, casi siempre debidas a rotura de varices esofágicas. Estas hemorragias suelen motivar disminución o desaparición transitoria de la esplenomegalia ("bazo fantasma").

Cuadro 18.15.1. Principales causas de hipertensión portal en pediatría*

Aumento de flujo
- Gran esplenomegalia
- Fístula venosa arterioportal
- Hemangiomatosis esplénica

Aumento de resistencias
- Intrahepática
  - Presinusoidal (fibrosis hepática congénita, cirrosis biliar inicial, hipertensión portal idiopática)
  - Sinusoidal y presinusoidal (cirrosis hepática, cirrosis por metotrexato)
  - Postsinusoidal (síndrome de Budd-Chiari; enfermedad veno-oclusiva, trombosis venas hepáticas, esquistosomiasis, fibrosis hepática congénita)
- Prehepática
  - Presinusoidal (cavernomatosis portal, trombosis de la vena porta)
- Posthepática
  - Postsinusoidal (pericarditis constrictiva, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia de la válvula tricúspide)

*La confirmación funcional se obtiene con la medida de la presión suprahepática libre, presión suprahepática enclavada y presión portal.

Figura 18.15.4. Hipertensión portal. Distensión abdominal. Red venosa superficial.

Diagnóstico

Por tratarse de un síndrome muy polimorfo y de evolución clínica generalmente prolongada, puede resultar difícil de establecer en las fases iniciales. La asociación clínica de esplenomegalia, hepatomegalia y pancitopenia, es la más orientativa; la aparición precoz o tardía de hematemesis y melenas es muy sugestiva. En las formas más típicas se trata de un niño que, de forma aguda o repetitiva, presenta hemorragias digestivas intensas, comprobando el examen clínico la presencia de esplenomegalia y posibles síntomas de afectación hepática. Con cierta frecuencia será necesario agotar las posibilidades de los numerosos exámenes complementarios indicados para las esplenomegalias en general.

Hemograma. Puede hallarse anemia normocroma o hipocroma, leucopenia con cifras de 1.500 a 4.000 leucocitos/mm^3 con un predominio de linfocitos, y trombopenia, datos indicadores, tanto de hemorragia aguda o crónica, como de un posible hiperesplenismo. *Ecografía abdominal.* Es cada vez más útil. Permite visualizar la porta y sus colaterales, indicando el posible aumento de calibre y las fluctuaciones respiratorias de las venas esplénica y mesentérica superior. También muestra posibles trombos portales y las anomalías de las venas suprahepáticas. Gracias a la técnica de Doppler pulsado se calcula con bastante precisión el flujo de los vasos sanguíneos portales. *RM y TC.* Permiten un estudio detallado del sistema portal *cuando la ecografía Doppler color no sea suficiente. Esofagograma* puede demostrar radiológicamente la presencia de varices esofágicas, aunque es más exacta y precoz la *endoscopia.* La medida de la presión de la vena porta confirma el síndrome, al ser superior a 10-12 mmHg. Las pruebas funcionales hepáticas, y la biopsia en caso necesario ayudan, tanto al diagnóstico (Fig. 18.15.5), como a establecer un pronóstico. Aunque en la práctica se puede prescindir, la medida de la presión portal se hace de forma directa por punción percutánea transhe-

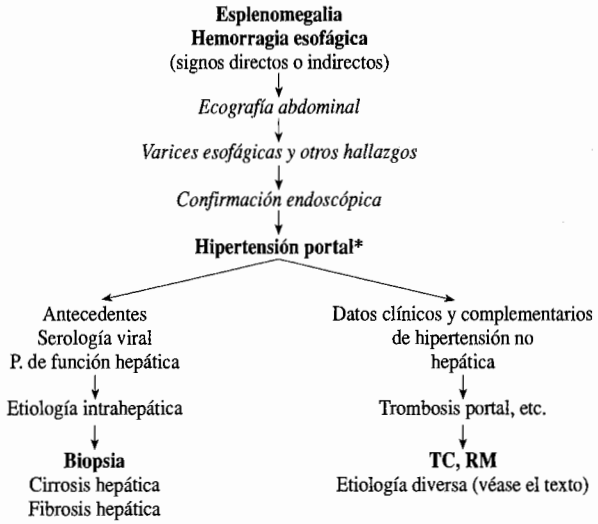


Figura 18.15.5. Esquema simplificado para establecer el diagnóstico de hipertensión portal y sus causas. *La determinación de la presión portal mediante cateterismo de las venas suprahepáticas sólo se hará excepcionalmente en pediatría, en casos de origen no establecido con las demás pruebas.

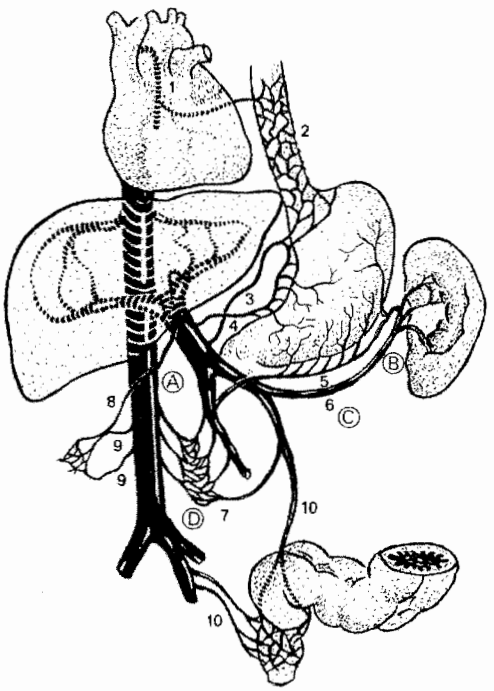


Figura 18.15.6. Esquema de la circulación portal y de las derivaciones quirúrgicas en la hipertensión portal. 1) Ácigos. 2) Venas esofágicas. 3) Coronaria estomáquica. 4) Gastroepiploica derecha. 5) Gastroepiploica izquierda. 6) Esplénica. 7) Retroperitoneales. 8) Paraumbilical. 9) Epigástrico superior o inferior. 10) Mesentérica inferior y plexo hemorroidal. A) Derivación portocava. B) Esplenectomía. C) Derivación esplenorrenal. D) Derivación mesocava.

pática hasta llegar a la vena porta bajo control ecográfico. Ha sido sustituida en la clínica por el cateterismo de una vena suprahepática. Se obtienen así varios parámetros: presión suprahepática enclavada (equivalente a la sinusoide con la vena suprahepática ocluida), la presión suprahepática libre y el gradiente de presión venosa hepática (la diferencia entre los dos).

Pronóstico

Depende del grado de obstrucción y de la zona donde radique, así como de la eficacia del tratamiento quirúrgico para disminuir el aumento de la presión portal. La obstrucción portal intrahepática comporta un pronóstico más grave que la extrahepática por lesión hepática primitiva, en general de naturaleza grave y progresiva. La obstrucción suprahepática es de buen pronóstico y suele regresar con el tratamiento específico de la causa que la produce. Es un dato muy valioso para establecer el pronóstico, la intensidad y el número de hemorragias por rotura de varices esofágicas, así como el éxito de la terapéutica para cohibirlas. La ascitis y la anorexia intensa son signos de mal pronóstico.

Tratamiento de la hipertensión portal

En teoría se necesitaría practicar cortocircuitos circulatorios venosos, que permitan la descompresión y consecuente reducción de la hipertensión portal. Las modalidades quirúrgicas para practicar el cortocircuito varían en cada caso según el calibre de los vasos y la técnica operatoria. Son numerosas las técnicas utilizadas (Fig. 18.15.6). En primer lugar, hay que advertir que para los procesos hepáticos crónicos (hipertensión intrahepática) el mejor procedimiento actual es el trasplante hepático ortotópico. Existen numerosos tipos de *derivación portosistémica*. Uno de los más recientes es mediante radiología intervencionista: el *shunt* transyugular intrahepático portosistémico (TIPS), colocando un *stent* en la vena hepática derecha y en una rama portal (derecha o izquierda). Tiene también los riesgos de otros métodos más clásicos: trombosis y encefalopatía. Se recurrirá a alguno de ellos si las hemorragias son frecuentes y hay dificultad para acudir pronto al hospital. Cabe citar: derivación portocava, derivación mesocava y esplenorrenal distal. En todos los casos el pequeño calibre de los vasos en la edad pediátrica es una dificultad grave y un riesgo añadido.

Cuando fallen todas las operaciones derivativas y el enfermo no pueda esperar la habitual mejoría producida por el establecimiento de colaterales con la edad, cabe recurrir a la fijación torácica del bazo parcialmente decorticado (esplenopexia). La situación actual, en suma, es de *limitar las intervenciones* citadas al máximo, por las siguientes razones: la derivación sanguínea puede deprimir más la función hepática, ya afectada en muchos niños; la efectividad depende del calibre real de los vasos anastomosados, sea cualquiera la edad, de modo que es prácticamente imposible si es inferior a un centímetro; la obliteración ulterior es muy frecuente y el riesgo quirúrgico, de cierta importancia.

Se prefiere agotar las medidas de tipo conservador, esperar la formación espontánea de suficientes colaterales y *actuar sobre las varices*. En último lugar, a partir de los ocho años de edad se puede considerar la derivación quirúrgica más experimentada, la esplenorrenal, con modernas técnicas (anastomosis terminoterminal) que no afectan al riñón.

Tratamiento de la hemorragia masiva gastrointestinal. Se hará con reposo absoluto en cama (en posición de semisentado para evitar el reflujo), colocación de sonda nasogástrica, reposición de la sangre perdida mediante concentrado de hematíes, sedación e inyección de ranitidina y pitresina endovenosas. También es útil la nitroglicerina en parche cutáneo y el análogo de la somatostatina, octreótida, cada vez más empleada. Si estas medidas fracasan, se procederá al taponamiento gastroesofágico con un catéter tipo Sengstakey, cuyo balón inferior se adapta al fondo del estómago al ser insuflado y el superior presiona las varices del tercio esofágico inferior. Ferroterapia en la convalecencia (Cuadro 18.15.2).

Tratamiento preventivo de las varices esofágicas. Está muy difundida la esclerosis endoscópica, que generalmente da buenos resultados en varias sesiones, pero también algunas complicaciones: estenosis esofágica, ulceración o infección, por lo que sólo se indica en la fase previa a la compensación por circulación colateral o al tratamiento definitivo del factor causal, como el trasplante hepático. Alternativa a la esclerosis de varices es su ligadura endoscópica, de escasa experiencia pediátrica, o bien la medicación con betabloqueantes (propranolol).

SÍNDROME POSTESPLENECTOMÍA

Constituye un hecho ya bien conocido la aparición de infecciones graves en niños esplenectomizados en épocas precoces de su vida. Se ha

Cuadro 18.15.2. Tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas

Estabilización hemodinámica
• Corregir la coagulopatía (plaquetas, vitamina K)
• Restablecer volumen intravascular (hemoderivados)
Control de la hemorragia activa
• Endoscopia para confirmar el punto sangrante
• Infusión de octreótida EV en bolus en caso de sangrado persistente
• Taponamiento de las varices con catéter
• Esclerosis de varices
Otras medidas
• Sonda nasogástrica
• Lavado gástrico con suero fisiológico
• Transfusión
• Ferroterapia
• Reposo absoluto

observado después de la esplenectomía realizada en niños a causa de traumatismo, esferocitosis hereditaria o púrpura trombocitopénica inmune. Hay mayor incidencia de infecciones cuando la indicación es por talasemia mayor, histiocitosis o lipoidosis. El riesgo es muy elevado si hay una inmunodeficiencia de base, como el síndrome de Wiskott-Aldrich, y tanto mayor cuanto menor es la edad del niño. El estudio de estos hechos ha configurado el cuadro denominado "síndrome postesplenectomía". Un aspecto menos conocido es el de las asplenias o hipoesplenias de causa no quirúrgica. Existen posiblemente numerosos fármacos que inhiben la función del bazo de forma pasajera o definitiva. Los más conocidos son los quimioterápicos antitumorales. Además de la asplenia congénita, otra forma adquirida importante es la que se produce en la drepanocitosis.

Etiopatogenia. La acción proinfectiva de la esplenectomía radica en la supresión de las funciones inmunitarias del bazo: la inmunidad inespecífica ante todo, por la obligada supresión del papel filtro del bazo a la acción de los macrófagos, que fagocitan los microorganismos y partículas extrañas y por disminución de la properdina; en menor proporción por la afectación de la inmunidad específica con descenso de IgM. Como es sabido, durante el embarazo el lactante recibe de la madre sólo anticuerpos IgG y no IgM, que irá produciendo en los primeros meses bajo el continuo estímulo ambiental. Los anticuerpos de clase IgM son de carácter bactericida y opsonocitofágicos. Al final del primer año existen en el 85% de los lactantes, permitiendo su defensa fundamentalmente frente a neumococo, estreptococo, meningococo, estafilococo, *Haemophilus influenzae* y gérmenes entéricos. Por ello la esplenectomía es peligrosa, desde el punto de vista inmunitario, durante los primeros cinco años de vida, aunque el riesgo potencial puede persistir toda la vida. Al suprimirse el papel defensivo frente a los patógenos citados, fácilmente pueden dar lugar a procesos graves de tipo septicémico o meníngeo.

Síndrome clínico. Comprende la aparición de infecciones graves del tipo de neumonía, meningitis, sepsis y osteomielitis, a menudo de curso fulminante. El intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas y la esplenectomía es variable, pero predominan dentro de los 18 meses. Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son el *Streptococcus pneumoniae* (60%), seguido en frecuencia por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *E. coli*. La defensa frente a las infecciones virales no sufre variación. También tienen mayor riesgo de padecer infecciones por protozoos, como el paludismo.

Actuación profiláctico-terapéutica. 1) Evitar la esplenectomía, sobre todo precoz, si el cuadro clínico lo permite. 2) Prevenir las infecciones neumocócicas, meningocócicas y por *Haemophilus influenzae* con las vacunas correspondientes, que deben administrarse antes de la esplenectomía, cuando es posible y son altamente efectivas. Si no es posible, se administrarán después, ya que también son protectoras aplicadas después de la esplenectomía. 3) Profilaxis específica frente a los gérmenes patógenos principales, administrando periódicamente antibióticos. Esta quimioprofilaxis debe durar 2 años como mínimo y el antibiótico más indicado es la penicilina, si bien no es activa frente a todos los gérmenes de elevado riesgo de SRE. Una alternativa actual es la antibioticoterapia al menor síntoma de infección. 4) Autotrasplante de bazo, está indicado en menores de 5 años a los que se les ha efectuado extirpación total del bazo por un traumatismo. Se realiza mediante la implantación en pared abdominal de un pequeño trozo de tejido esplénico del bazo extirpado, que mantiene la función inmunológica del bazo. No debe practicarse en casos de esplenomegalias secundarias a enfermedades sistémicas. A veces crea importantes molestias locales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Red Book. Active and pasive immunization: Asplenic children. Report of the Committee on infectious diseases. 2003.
- Farah RA et al. Comparison of laparoscopic and open splenectomy in children with hematologic disorders. *J Pediatr* 1997; 131: 41.
- Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105-21.
- Heyman MB et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) in children. *J Pediatr* 1997; 131: 914.
- Martín Mateos MA. Afecciones del bazo. Diagnóstico diferencial de las esplenomegalias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1444.
- Pachter HL, Grau J. The current status of splenic preservation. *Adv Surg* 2000; 34: 137-74.
- Saran S et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 340: 988.
- Shun A et al. Portosystemic shunting for paediatric portal hypertension. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 489.
- Stringer MD, McClean P. Treatment of oesophageal varices. *Arch Dis Child* 1997; 77: 476.

18.16 Diagnóstico diferencial de las adenopatías

O. Cruz-Martínez

Desde las cefaleas y otorrea hasta la hemorragia vaginal o la masa abdominal, hay diversos síntomas que avisan sobre la posible existencia de un proceso neoplásico maligno en la edad pediátrica. Entre ellos (véase cap. 19.2) se encuentra el hallazgo de una adenopatía o, de manera más amplia, de una masa en región visible, como la cervical. Este punto de partida, algo alarmista, sirve como advertencia previa del interés de una valoración adecuada de una posible adenomegalia, si bien afortunadamente en la mayoría de los casos la etiología es más benigna.

La importancia anatómica y funcional del sistema linfático en la edad infantil confiere especiales modalidades a su patología. Los ganglios linfáticos poseen, entre otras características, la función de constituir una barrera entre los diferentes territorios orgánicos, sobre todo entre la piel y mucosas y la circulación, impidiendo así la difusión de la infección. De ahí que, tanto en las infecciones localizadas, como en las generalizadas, responda el sistema linfático con una rápida y excesiva tumefacción ganglionar, que viene a suplir en parte la imperfección de otros mecanismos de defensa en la edad infantil. Los ganglios linfáticos son unidades anatómicas encapsuladas del sistema mononuclear fagocítico (SMF o SRE), distribuidas a lo largo de los vasos linfáticos. Una adenopatía puede deberse al aumento de los linfocitos y macrófagos durante una respuesta al antígeno (virasis), a infiltración nodal por células inflamatorias por infección del propio ganglio (linfadenitis), a proliferación de células malignas (linfomas o neoplasias), o bien por macrófagos cargados de metabolitos (tesaurismosis).

Cuadro 18.16.1. Clasificación etiológica de las adenopatías

Infecciones
- Bacterianas: estreptococo, estafilococo, micobacterias (TBC y atípicas), salmonela, brucela, sífilis, arañazo de gato
- Víricas: mononucleosis infecciosa, CMV, hepatitis, rubéola, sarampión, VIH
- Protozoos: toxoplasmosis, paludismo
- Hongos: histoplasmosis, coccidioidomicosis

Enfermedades inmunoalérgicas
- Colagenosis: artritis idiopática juvenil, LES
- Reacción a fármacos: hidantoínas
- Enfermedad del suero

Neoplasias
- Hematológicas: linfomas, leucemias, síndromes mieloproliferativos, histiocitosis
- Infiltración metastásica: neuroblastoma, rabdomiosarcoma, carcinoma tiroideo

Metabolopatías
- Lipoidosis: enfermedades de Gaucher y Niemann-Pick

Endocrinológicas
- Hipertiroidismo
- Enfermedad de Addison

Miscelánea
- Enfermedad de Kawasaki
- Sarcoidosis
- Enfermedad de Kikuchi

Cuadro 18.16.2. Adenopatías localizadas: drenaje linfático y etiología

Occipitales (cuero cabelludo posterior)
- Tiñas, pediculosis, dermatitis seborreica, impétigo. En generalizadas: rubéola, exantema súbito

Preauriculares (párpados, conjuntivas, piel de área temporal y mejillas)
- Infección local, conjuntivitis, blefaritis, arañazo de gato

Retroauriculares
- Rubéola, infecciones próximas

Cervicales (lengua, oído externo, parótida, estructuras profundas del cuello)
- Infecciones respiratorias y virales, adenitis aguda, focos ORL, TBC y micobacterias atípicas, toxoplasmosis, arañazo de gato. Linfomas, leucemias, metástasis de neuroblastoma, rabdomiosarcoma y carcinoma tiroideo, histiocitosis. Enfermedad de Kawasaki

Submaxilares y submentonianas (mucosa oral, lengua, dientes)
- Infecciones locales de dientes y lengua, adenitis aguda

Supraclaviculares (cabeza y cuello, brazos, tórax superficial)
- Derecha: mediastino, pulmón, esófago. Izquierda: tumores abdominales/ganglio de Virchow
- Tuberculosis, histoplasmosis, linfomas

Axilares (brazo y tórax lateral, mama)
- Infecciones locales, TBC, arañazo de gato, todas las causas de adenopatías cervicales, reacción a inmunizaciones, causas inmunológicas, linfomas no Hodgkin

Inguinales (extremidades inferiores, periné, genitales, pared abdominal inferior)
- Infecciones de zonas indicadas, leucemia, linfoma Hodgkin, histiocitosis, enfermedades de transmisión sexual, dermatitis del pañal

Epitrocleares y poplíteas
- Infecciones

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Ante un niño con posible adenopatía es preciso obtener las claves diagnósticas iniciales de la anamnesis y exploración, con el menor número de exámenes invasivos, con la finalidad de localizar en qué caso se trata de un proceso benigno o bien la adenopatía es la manifestación de una enfermedad grave y el niño es candidato a la biopsia ganglionar.

Anamnesis

Semiología local. Datos de interés son la duración, velocidad de crecimiento, presencia de signos inflamatorios, lesiones cutáneas asociadas (exantema, picadura, arañazo, infecciones). *Síntomas generales.* Se anotará si hay fiebre, astenia, pérdida de peso, artralgias, hemorragias. *Antecedentes personales.* Interesa la respuesta a tratamientos previos, vacunas, BCG, tuberculosis familiar, contacto con animales, ingesta de leche no pasteurizada, viajes tropicales, factores de riesgo para infección VIH.

Exploración

Adenopatía. Si se comprueba, se describirán los territorios afectados, medidas en cm, presencia de signos inflamatorios, adherencia, movilidad y consistencia. *Sistémica.* En el examen general interesa la afectación ahora llamada constitucional, signos de infección local en el área de drenaje del ganglio, exantemas, hemorragias o hepatoesplenomegalia.

En general, las adenopatías suelen diferenciarse fácilmente de otras tumoraciones por la inspección y palpación, pero en el *área cervical* puede existir confusión con otras patologías, principalmente inflamatorias o congénitas y, en segunda línea, tumorales. Se exponen algunos ejemplos. *Zona lateral:* higroma quístico, linfangioma, lipoma, defectos del arco branquial, teratoma, tumores neurogénicos, hematoma del ECM, anomalías vasculares. *Periauricular:* parótida (inflamaciones o tumores), quistes sebáceos. *Submandibular:* sialoadenitis, periostitis, tumores del maxilar. *Línea media:* aunque pueden existir tumoraciones, no es área de adenopatías pero sí de bocio, restos del conducto tirogloso y quistes dermoides. Por otro lado, en la *zona inguinal* deben diferenciarse hernias, testes ectópicos, lipomas y aneurismas.

SISTEMÁTICA

Existen numerosas causas de linfadenopatía, por lo que es conveniente recordar una clasificación etiológica (Cuadro 18.16.1). Las generalizadas sugieren enfermedad sistémica, lo más frecuente, infección, pero también hay que considerar enfermedades malignas o colagenosis. Las localizadas indican habitualmente una lesión vecina, principalmente infección, aunque es fundamental reconocer el drenaje normal del ganglio afectado para localizar la etiología subyacente (Cuadro 18.16.2). El problema diagnóstico más frecuente se encuentra en las adenopatías cervicales, principalmente inflamatorias e infecciosas, pero cabe descartar las malignas. Las supraclaviculares y cervicales inferiores poseen un alto índice de neoplasias; en el resto de localizaciones predominan las infecciones.

En general, una orientación práctica es la catalogación en:

Adenopatías generalizadas con fiebre: producida generalmente por infecciones víricas (CMV, mononucleosis infecciosa, varicela, rubéola, SIDA y enterovirus). Cabe considerar también toxoplasmosis adquirida y enfermedad de Kawasaki.

Adenopatía localizada con fiebre: se trata generalmente de una infección focal con aumento de los ganglios linfáticos de drenaje, como son las adenopatías cervicales en infecciones respiratorias y la linfadenitis cervical aguda (por estreptococo o estafilococo).

Adenopatías generalizadas sin fiebre (o febrícula): incluyen las reacciones de hipersensibilidad a fármacos, colagenosis y neoplasias hematológicas.

Adenopatía localizada sin fiebre: puede tratarse de una infección subaguda (toxoplasmosis, enfermedad del arañazo de gato, micobacterias), pero la sospecha de malignidad es alta.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Deben escogerse en cada caso en función de la sospecha clínica por la anamnesis y la exploración. La mayoría de los niños no van a necesitar ningún examen complementario, ya que la causa suele ser obvia, o bien forman parte de una enfermedad autolimitada. En líneas generales y, como pauta orientativa, se puede considerar:

Adenopatías localizadas. Es fundamental reconocer una causa vecina. Cribado inicial: hemograma, VSG, Mantoux. Valorar radiografía de tórax en cervicales inferiores y supraclaviculares. El problema más frecuente es la adenopatía cervical (Fig. 18.16.1). La elevada incidencia de adenitis reactiva a procesos infecciosos de vías superiores y

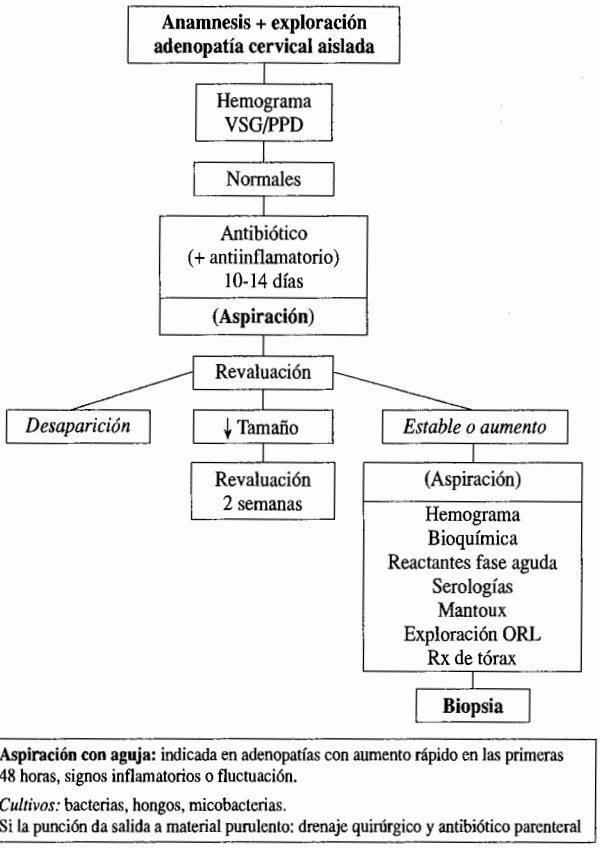


Figura 18.16.1. Pauta de actuación en una adenopatía cervical.

la adenitis bacteriana por infección estreptocócica o estafilocócica obliga a cubrir esta posibilidad, por lo que puede emplearse amoxicilina con ácido clavulánico, cloxacilina, una cefalosporina oral de 1ª generación o clindamicina (Cuadro 18.16.3). Si no existe respuesta al tratamiento antibiótico en las primeras 48 horas o existe fluctuación debe realizarse estudio microbiológico por aspiración y análisis citológico del material. Las adenopatías que no se resuelven de esta forma o carecen de características inflamatorias son candidatas a estudios más completos y a posible biopsia.

Adenopatías generalizadas. El estudio inicial puede incluir hemograma, reactantes de fase aguda, hemocultivo (si el curso es febril), serologías a *T. gondii*, CMV, virus de Epstein-Barr, VIH eventualmente, Mantoux, radiografía de tórax. Junto a la sospecha clínica, generalmente descubren el diagnóstico. Si éste no se alcanza con lo anterior o existen datos que lo justifiquen, se requieren exámenes de segunda línea: punción medular, estudio inmunológico, radiografía seriada esquelética y biopsia ganglionar.

Indicación de biopsia ganglionar. Debe basarse en los siguientes puntos: 1) De forma precoz si la adenopatía está en la zona inferior del cuello y el área supraclavicular. 2) Cuando se asocian síntomas generales alarmantes, o alteración en el hemograma y la radiografía de tórax, habiendo excluido etiología infecciosa. 3) Adenopatía estable o que aumenta de tamaño en las semanas siguientes al primer control, no existe diagnóstico y se ha realizado tratamiento antibiótico. 4) Toda adenopatía persistente (mayor de 2 cm para muchos), no diagnosticada con exámenes previos. Para más datos, véase el capítulo 19.2.

ADENOPATÍAS INFECCIOSAS

Tanto en las infecciones bacterianas como en las debidas a virus, protozoos y hongos, es frecuente la presencia de tumefacciones ganglionares con relevancia clínica.

Cuadro 18.16.3. Tratamiento antibiótico en la adenitis cervical

Tratamiento empírico inicial (oral)
- Cloxacilina, 50 mg/kg/día (6 h)
- Cefalexina, 50 mg/kg/día (6 h) o cefadroxilo, 30 mg/kg/día (12 h)
- Amoxicilina-clavulánico, 40 mg/kg/día (8 h)

Tratamiento parenteral
(Mala tolerancia oral, celulitis concurrente, absceso cervical):
- Cloxacilina, 100 mg/kg/día (6 h)
- Cefazolina, 100 mg/kg/día (8 h)

Patología dental (anaerobios)
- Penicilina V, 50 mg/kg/día (6 h)
- Clindamicina, 20-30 mg/kg/día (8 h)
- Amoxicilina-clavulánico (véase antes)

Alérgicos
- Macrólidos, clindamicina, cefalosporinas

Infecciones bacterianas

Infecciones de nariz, boca, faringe y oído. Las amigdalitis, faringitis, adenoiditis, estomatitis y otitis, de etiología bacteriana, se acompañan con frecuencia de una reacción adenopática que, según los casos se localiza en región submaxilar, ángulo maxilar, submentoniana, laterocervical o retroauricular. El más frecuente de los microorganismos causales es el estreptococo del grupo A. En numerosas ocasiones será una *adenitis simple*, limitada a un aumento generalmente discreto del tamaño del ganglio, con ligero dolor a la presión, pero sin síntomas locales de inflamación intensa. En pocos pacientes el proceso avanza más y da lugar a la típica *adenitis aguda supurada* con empastamiento, tumefacción importante, periadenitis, enrojecimiento y calor de la piel subyacente, fluctuación y formación de un *adenoflemón*, que acaba por abrirse al exterior si el tratamiento antibiótico oportuno no consigue la regresión. En estos casos ocurre a veces que el tratamiento sólo logra detener la evolución del proceso, enmascarando su sintomatología, para convertirlo en una adenitis subaguda o crónica, con escasos síntomas locales y generales; con ello aumentan las posibilidades de confusión con las adenopatías de evolución crónica, especialmente con las tuberculosas y las debidas a tumoraciones malignas. En los casos típicos el diagnóstico de este tipo de adenitis bacteriana es fácil, tanto por sus síntomas locales, como por el conocimiento de la infección causal.

La *difteria faríngea*, actualmente excepcional, produce adenitis ángulo-maxilares, generalmente bilaterales y muy intensas: el diagnóstico queda confirmado por la observación de las típicas pseudomembranas faríngeas. La *escarlatina* provoca una adenitis aguda ángulo-maxilar parecida a la desencadenada por otras infecciones faríngeas estreptocócicas: el diagnóstico se establece por el resto de la sintomatología. La *adenitis retrofaríngea* es hoy rara, pero siempre a tener en cuenta. El diagnóstico a menudo sólo se establece cuando los ganglios han supurado, constituyendo el absceso retrofaríngeo (disfagia, estridor faríngeo, voz gangosa, crisis de disnea). La inspección permite apreciar el abombamiento de la pared lateral o posterior de la faringe, que se confirmará por radiografía.

Micropoliadenia cervical. Aparece generalmente cuando los procesos infecciosos bucorrinofaríngeos son leves, pero repetidos. Se distingue por el conocimiento de las infecciones recidivantes y por la existencia de alteraciones crónicas inflamatorias apreciables en la rinofaringe.

Heridas infectadas y piodermitis. Las infecciones bacterianas de la piel pueden dar lugar a una adenopatía regional (hueco poplíteo, axila, región inguinal, cuello). Suele tener las mencionadas características de la adenitis simple o supurada. El diagnóstico es fácil, teniendo en cuenta los antecedentes y las lesiones de la puerta de entrada.

Tuberculosis. En las diversas fases de la infección tuberculosa es posible la aparición de una adenopatía de importancia clínica. Lo más frecuente es que sea consecutiva a una infección primaria: los ganglios afectados son los correspondientes a la puerta de entrada; generalmente una adenopatía submaxilar o cervical alta, debida a una primoinfección amigdalar o gingival; en la rara primoinfección cutánea en extremidades infe-

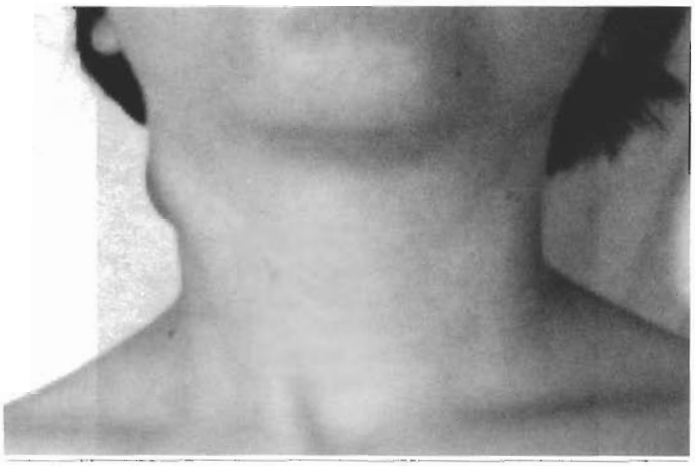


Figura 18.16.2. Linfadenitis cervical tuberculosa.

riores aparece en la región inguinal; si la primoinfección radica en la mano, en región epitroclear y axilar; en la primoinfección conjuntival la adenopatía se encuentra en la región parotídea, delante del trago, igual que en la conjuntivitis de Parinaud o en la forma conjuntivoganglionar de la tularemia; en la forma más frecuente de infección tuberculosa pulmonar aparece la adenopatía traqueobronquial que, a su vez, por propagación linfática puede dar lugar a una adenopatía cervical baja, supraclavicular o mesentérica (Fig. 18.16.2). Las adenitis tuberculosas siguen una típica *evolución tórpida*, siempre más lenta que en las adenitis supuradas; el dolor es escaso; no hay calor local; la piel que las recubre al principio es normal, aunque en su evolución el ganglio se adhiere a la piel y tejidos próximos. Si el proceso evoluciona hacia la caseosis, como es habitual, la piel suprayacente estará dolorosa al tacto, se torna de color rojo-violado y, finalmente, se produce una fístula, que tarda mucho en cerrar; queda finalmente una cicatriz queloidea o deforme (véase cap. 8.3).

Linfadenitis por micobacterias no tuberculosas. Existe un amplio grupo de bacilos ácido-alcohol resistentes, como el bacilo de Koch, pero que difieren de éste en su bioquímica, en su poder patógeno y en la producción de colonias pigmentadas en los medios de cultivo. De ahí la denominación de bacilos paratuberculosos, micobacterias atípicas o bacilos cromógenos (*M. scrofulaceum, M. kansasii*, etc.). Frecuentes sobre todo en algunos estados de Norteamérica, eran raras en nuestro medio hasta su aumento con motivo del SIDA. Se les atribuye importancia etiológica en algunas neumopatías crónicas e infecciones cutáneas, pero la afectación ganglionar es la más habitual, sobre todo en las cadenas submaxilar y yugular, siendo más rara la localización preauricular y esternocleidomastoidea. A menudo es unilateral (99% de los pacientes) y falta la noción de contagio, a diferencia de lo que puede ocurrir en las adenitis tuberculosas. Predomina en la edad preescolar (de uno a cinco años de edad, en la mayoría de los casos). Aunque siempre existe un ganglio principalmente afectado, la palpación permite reconocer pequeñas adenopatías en torno a la principal. Los síntomas locales son parecidos a los de la adenitis tuberculosa. Incluso histológicamente son iguales y, en muy raras ocasiones, las pruebas tuberculínicas son positivas. La radiografía de tórax es normal. El diagnóstico requiere el aislamiento de los bacilos cromógenos mediante cultivo; el crecimiento es rápido en medio de Löwenstein: las colonias son redondeadas y lisas con pigmentación amarillonaranja. La extirpación quirúrgica precoz y quimioterápicos antituberculosos pueden solucionar el problema (para más datos, véase el capítulo 8.5).

Adenopatía becegeica. Es la tumefacción ganglionar satélite consecutiva a la vacunación BCG por vía cutánea. Las localizaciones más frecuentes son la axilar y cervical. Las adenopatías siguen una evolución muy lenta y en algunas ocasiones llegan a fistulizarse, sobre todo en los casos de vacunación por vía intradérmica.

Infecciones por *Yersinia*. *Yersinia pseudotuberculosis*, conocida antes como *Pasteurella* o bacilo pseudotuberculoso de Mallassez y Vignal, produce reacciones adenopáticas importantes en el abdomen, siendo uno de

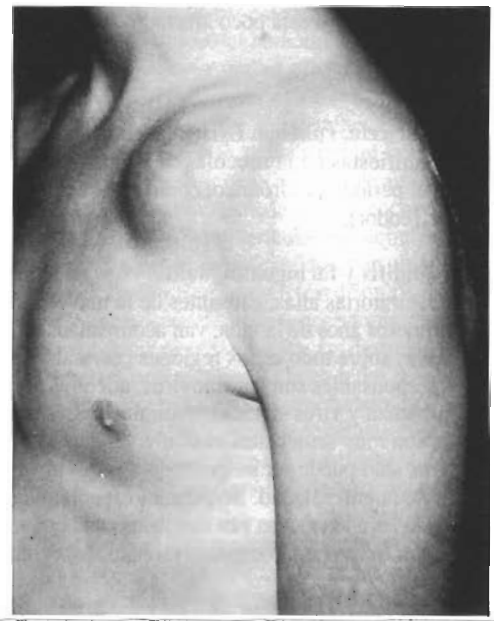


Figura 18.16.3. Intensa adenopatía subclavicular en la enfermedad de arañazo de gato.

los principales microorganismos causantes de adenitis mesentéricas. La *adenitis mesentérica aguda* (forma pseudoapendicular) es casi exclusiva de la edad infantil, pero puede ser ocasionada por otros gérmenes. Aparece como un cuadro doloroso abdominal, de comienzo más o menos brusco, con fiebre variable, vómitos y diarrea, junto con la localización del dolor a la derecha del ombligo, hace pensar en apendicitis. Generalmente, la evolución se hace por crisis, separadas por intervalos mudos. El hemograma muestra leucocitosis con neutrofilia. El diagnóstico diferencial con la apendicitis es difícil: a veces sólo se logra en la intervención quirúrgica, que comprobará la integridad del apéndice y el gran volumen de los ganglios mesentéricos. Para el diagnóstico etiológico pueden ser útiles el estudio serológico, el aislamiento del microorganismo por cultivo y la anatomía patológica del ganglio (véase cap. 8.12).

Sífilis. En la adquirida existe la adenopatía satélite, rodeada generalmente de otros ganglios de menor tamaño, en la región correspondiente al chancro de inoculación; en el niño a menudo es submaxilar, por la frecuencia del contagio oral o facial. La noción de contagio y los estudios serológicos permiten el diagnóstico correcto. En la *sífilis connatal* es conocida la posible existencia de adenopatías: en el período precoz, la adenitis epitroclear que acompaña a la osteocondritis; en el período de recidivas, pueden existir adenopatías generalizadas y adenitis regional cuando hay lesiones mucosas; en la fase tardía, a veces persisten intumescencias ganglionares, sobre todo en las regiones epitroclear y cervical.

Enfermedad por arañazo de gato. Se ha conseguido aislar un bacilo pleomórfico gramnegativo (*Bartonella hanselae*) a partir de las lesiones cutáneas y del pus de las adenopatías. La transmisión tiene lugar, casi siempre, por arañazo de gatos, en cuyas garras se supone reside el microorganismo transmisor; excepcionalmente han sido descritos casos consecutivos a heridas con trozos de cristal, objetos metálicos y espinas. Siete a catorce días después del arañazo aparecen lesiones cutáneas de inoculación en forma de máculas o pápulas rosadas y a veces como vesículas, que se cubren de costras. Estas lesiones, que no son dolorosas y pueden pasar desapercibidas, curan habitualmente en 10 a 20 días. La reacción adenopática es constante, pero puede comenzar tardíamente cuando las lesiones cutáneas ya han curado. En los niños, las regiones ganglionares más afectadas son la axilar, epitroclear, supraclavicular, submaxilar y cervical. Son adenopatías unilaterales, constituidas por dos o tres ganglios, que pueden alcanzar gran tamaño (hasta el de una naranja), siendo ligeramente dolorosos a la presión y recubiertos de piel normal. La palpación comprueba su tendencia al reblandecimiento (Fig. 18.16.3). En la mitad de los casos se produce espontáneamente la supuración del ganglio y formación de una fístula, por la que fluye una pequeña cantidad de

pus filante. El estado general está poco afectado. *Para más datos véase el capítulo 8.10.*

Infecciones por virus

Sarampión, varicela, rubéola. Existen adenopatías generalizadas, especialmente manifiestas en la rubéola, en la que tienen valor diagnóstico, tanto en el período prodrómico, como en el exantemático (signos de Thomas y Teodor).

Rinitis, adenoiditis y faringoamigdalitis víricas. Las infecciones virales de vías respiratorias altas, causantes de la mayoría de procesos febriles en los primeros años de la vida, van acompañadas a menudo de adenitis, apreciables sobre todo en las regiones cervical y suboccipital. Los principales responsables son los rinovirus, adenovirus, virus *Coxsackie* A, parainfluenza y virus sincitial respiratorio. Las manifestaciones adenopáticas son muy semejantes cualquiera que sea el agente causal; el tipo de virus sólo puede ser sospechado a veces por las restantes manifestaciones de la enfermedad. Se pensará especialmente en virus *Coxsackie* A cuando las adenopatías van asociadas con herpangina, mientras que la unión con fiebre faringoconjuntival hará sospechar una infección por adenovirus.

Mononucleosis infecciosa. En el cuadro clínico de la infección por el virus EB destacan las adenopatías, de ahí la antigua denominación de fiebre ganglionar de Pfeiffer, localizadas en la región cervical fundamentalmente. Son grandes, numerosas, bilaterales, moderadamente dolorosas, cubiertas de piel normal y no supuran. El diagnóstico es relativamente fácil por los restantes síntomas: fiebre, amigdalitis difteroide o pultácea, esplenomegalia y por los hallazgos del hemograma y serología (véase cap. 6.5).

Infecciones adquiridas por CMV. Pueden producir un cuadro clínico y hematológico muy parecido al de la mononucleosis infecciosa, aunque la aglutinación heterófila es negativa. Las pruebas serológicas demuestran la naturaleza de la infección, que se presenta con mayor gravedad, sobre todo en los estados de inmunodeficiencia, tras una transfusión de sangre procedente de portadores de virus y después de operaciones cardíacas. En este síndrome mononucleósico por citomegalovirus falta la faringoamigdalitis.

Infección por VIH. No son raras las adenopatías; generalmente difusas, pero destacando en zonas axilar e inguinal.

Síndrome PFAPA. El nombre corresponde al acrónimo de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis, síndrome descrito en niños en edad preescolar con fiebre de 4 a 5 días de evolución, gingivoestomatitis, faringitis y adenopatías cervicales, de probable etiología vírica.

Infecciones por hongos y protozoos

Micosis. En la histoplasmosis y en la coccidioidomicosis las adenopatías son un síntoma constante, aunque poco específico para el diagnóstico. En la actinomicosis cervical también existen adenopatías regionales. El diagnóstico es deducido por el resto del cuadro clínico, la investigación del agente productor y las pruebas cutáneas.

Kala-azar. Existen en la leishmaniosis visceral infantil adenopatías generalizadas, poco importantes, de escaso valor clínico en comparación con la restante sintomatología.

Toxoplasmosis. En la forma adenopática de la infección adquirida por *Toxoplasma gondii* el cuadro clínico es parecido al de la mononucleosis infecciosa. El diagnóstico etiológico se basa en las pruebas de laboratorio.

ADENOPATÍAS HEMATOLÓGICAS Y NEOPLÁSICAS

El pediatra tendrá en cuenta que son frecuentes e importantes las adenomegalias en el curso de leucemias, neoplasias del sistema linfático y afecciones del SRE. Destacan las adenopatías de las *leucemias*: en todos sus tipos y en especial en las LLA, las tumefacciones ganglionares pueden constituir un síntoma inicial destacado, sean localizadas en región cervical (Fig. 18.16.4) o bien generalizadas. Asimismo, en las neutropenias puede aparecer una tumefacción casi siempre dolorosa de los ganglios cervicales, consecutiva a un cuadro infeccioso grave concomitante con lesiones ulceronecróticas amigdalares y bucales, cuyo origen pronto queda aclarado al realizar un hemograma. Entre las disfagocitosis hay adenitis de importancia diagnóstica en la enfermedad granulomatosa crónica y en la de Chediak-Higashi.

Figura 18.16.4. Leucemia aguda linfoblástica: comienzo en forma de adenopatía cervical.

Se recordarán en este grupo los *linfomas*, tanto la enfermedad de Hodgkin, como los linfomas no hodgkinnianos. Las adenopatías persistentes y de aumento progresivo (con frecuencia, indoloras) sugieren un posible linfoma e indican la necesidad de biopsia (véase cap. 19.5). Junto a ellos se debe conocer la *enfermedad de Castleman*. Se trata de una hiperplasia angiofolicular linfoide, pseudolinfomatosa. Es un raro trastorno de los ganglios linfáticos, afectando en especial a mediastino y abdomen, aunque puede aparecer en región cervical. La exéresis al mismo tiempo confirma el diagnóstico y produce la curación. Las metástasis neoplásicas ganglionares son conocidas en el curso del neuroblastoma, rabdomiosarcoma y carcinoma de tiroides.

Como adenopatías de afecciones incluidas clásicamente en la patología del SRE destacan las que pueden acompañar a la *histiocitosis*, sobre todo en las formas con afectación visceral de la histiocitosis de células de Langerhans, las clásicas enfermedades de Hand-Schüller-Christian y Abt-Letterer Siwe, donde el resto del cuadro clínico y las alteraciones radiológicas suelen ayudar a la orientación diagnóstica. Otras histiocitosis acompañadas de adenomegalias son la histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas (enfermedad de Rossay-Dorfman) y la histiocitosis maligna (para datos actuales, véase cap. 19.10).

La *sarcoidosis* o enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann, revisada en el capítulo 4.18, presenta entre sus polimorfas manifestaciones clínicas, destacadas tumefacciones ganglionares, tanto periféricas, con cierta predilección por la región epitroclear, como internas en hilios pulmonares. El diagnóstico puede orientarse, cuando las adenitis aparecen junto con otros síntomas: lupus pernio en cara, sarcoide nodular en piel o uveoparotiditis, unida o no a hipertrofia simétrica de glándulas lagrimales (síndrome de Mickulicz).

La *linfadenopatía inmunoblástica con disproteinemia* es una rara enfermedad de inicio brusco con fiebre, adenomegalias generalizadas, hepatoesplenomegalia y exantema. Va acompañada de hipergammaglobulinemia policlonal y anemia hemolítica. Al parecer engloba diversos trastornos linfoproliferativos, derivando en la mitad de los pacientes hacia un linfoma maligno tipo T.

ADENOPATÍAS METABÓLICAS

En la malnutrición grave la micropoliadenopatía generalizada es debida, en parte, a la facilidad con que se palpan los ganglios periféricos por la ausencia de panículo adiposo. Estas adenopatías son más evidentes en el lactante. La micropoliadenopatía generalizada propia del raquitismo también es muy discreta, siendo motivada por la hiperplasia del tejido linfático. En la cistinosis las adenopatías son generalizadas y tienen poco relieve clínico en el conjunto de la enfermedad. Pueden ser más destacadas en las lipoidosis (enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick).

ADENOPATÍAS INMUNOALÉRGICAS

Enfermedad de Still. En la artritis crónica idiopática juvenil sistémica existen tumefacciones ganglionares generalizadas, predominantes en las regiones correspondientes a las articulaciones afectas que, en algunos casos, han planteado el diagnóstico diferencial con las leucemias y la enfermedad de Hodgkin.

Enfermedad de Kawasaki. Las adenopatías predominantemente cervicales forman uno de los elementos esenciales del cuadro clínico, junto con la fiebre, la afectación de las mucosas oral y conjuntival, exantema y eritema con edema de manos-pies.

Intolerancia a las hidantoínas. En algunos casos las adenopatías periféricas pueden ser muy llamativas; el antecedente de la ingestión previa del medicamento es fundamental para el diagnóstico.

Enfermedad del suero. A veces son importantes las tumefacciones ganglionares generalizadas, pero con predominio en la región cervical; cuando falta el exantema y se desconoce el antecedente de la administración de algún fármaco o de suero heterólogo podría plantearse el diagnóstico diferencial con otros procesos febriles acompañados de dolor en extremidades y adenopatías (véase cap. 4.9).

Eccema del lactante. Con frecuencia se acompaña de adenopatías manifiestas en la región cervical y en otras zonas próximas a las lesiones cutáneas, producidas por las infecciones secundarias frecuentes.

Linfadenitis necrosante de Kikuchi. De etiología desconocida, afecta a las adolescentes y mujeres jóvenes, en forma de una adenitis cervical dolorosa, acompañada en algunos casos de fiebre y leucopenia. Sigue un curso benigno, con resolución espontánea en dos o tres meses. Los hallazgos histopatológicos son característicos: fenómenos de necrosis, focos de histiocitos y ausencia de granulocitos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albright, JT, Pransky, SM. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 503.
- Chesney PJ. Cervical lymphadenitis and neck infections. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003.
- Cruz-Martínez O. Diagnóstico diferencial de las adenopatías. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1453 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Cruz-Martínez O. Diagnóstico diferencial de las adenopatías. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 674.
- Habermanm TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 723-32.
- Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. Hematology, Basic Principles and Practice. 3ª ed. Nueva York: Churchill-Livingstone, 2000.
- Madero L, Quintero V. Tumores más frecuentes. En: Del Pozo J. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Murcia: Ed. BJ, 2001. p. 799.
- Orvidan LJ, Kasperbauer JL. Pediatric Lymphangioma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 411-21.
- Payne JH, Evans M, Gerrard MP. Kikuchi-Fujimoto disease: a rare but important cause of lymphadenopathy. *Acta Paediatr* 2003; 92: 261.
- Spirak JL. The blood in systemic disorders. *Lancet* 2000; 355: 1707-12.
- Vietti T, Steuber C. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. En: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of Pediatric Oncology. 4ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 149-59.

SECCIÓN 19. ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

19.1 Terreno de la oncología pediátrica

L. Sierrasesúmaga

Cada año, en Europa y en general en los países desarrollados, se diagnostica un nuevo caso de cáncer por cada 7.000 niños menores de 15 años de edad. En un país como España (con una población infantil de 0 a 14 años de edad, ambos sexos combinados, en el año 2002 de 6.348.921 niños y niñas, más 2.413.313 jóvenes, ambos sexos, de 15 a 19 años de edad) se diagnostican alrededor de 850 casos nuevos de 0 a 14 años cada año, más otros 500 casos entre 15 y 19 años de edad. Los progresos obtenidos a lo largo de los últimos cuatro decenios en el tratamiento y curación de las enfermedades malignas del niño y del adolescente constituyen el capítulo más satisfactorio de toda la Oncología. Aun cuando el cáncer continúa siendo una de las principales causas de muerte entre el primer año de vida y la adolescencia y a pesar de que su incidencia diagnóstica se ha incrementado en un 7% entre los años 1973 y 1996 en la edad infantil, la mortalidad por cáncer infantil ha disminuido un 60% desde los años 1960 hasta finales de los 1990, evitándose con ello 4.500 muertes anuales. La supervivencia se ha incrementado de forma espectacular a partir de los años 1960; partiendo de cifras inferiores a un 30%, en la actualidad cerca del 75% de casos afectos permanecen libres de enfermedad a los 5 años del diagnóstico. Este cambio hacia un pronóstico más favorable en todos los tipos de cáncer infantil es consecuencia, por un lado, del mejor conocimiento de los diferentes aspectos epidemiológicos, etiológicos y biológicos de las enfermedades malignas en estas edades y, por otro, de la adecuada integración multidisciplinar de las diferentes modalidades terapéuticas.

INCIDENCIA

El cáncer es una enfermedad poco frecuente durante la infancia. Su incidencia no es constante en el ser humano y varía considerablemente según la edad, sexo y raza (Cuadro 19.1.1). El patrón de incidencia media en España coincide básicamente con el que muestra Europa y es el mismo que, con muy escasas variaciones, se puede observar en los países europeos por separado, en EE.UU. o Australia y, en general, en las poblaciones predominantemente blancas de Europa, América del Norte y Oceanía. La incidencia media anual para todos los tumores combinados es de 134 casos (tasa bruta) y la ASRw (tasa estandarizada por la población mundial) de 139. Las tasas más elevadas se encuentran en los primeros años de la vida, especialmente en el primer año, donde alcanzan o sobrepasan los 200 casos por millón. Descienden ligeramente en el grupo de 1-4 años de edad y entre los 5 y 14 años se produce un descenso mayor y las tasas se sitúan en el orden de 100-120 casos por millón. Los niños presentan una incidencia superior en un 20% a la de las niñas.

Leucemias y linfomas constituyen aproximadamente el 40% del cáncer infantil y los tumores sólidos, el 60%. Las *leucemias*, casi un tercio de los cánceres, forman el grupo más abundante, con tasas de 40 o más casos por millón. Un 80% de las leucemias en este grupo de edad son linfoblásticas agudas (LLA) y, alrededor de un 15%, agudas no linfocíticas (LANL). Otras leucemias presentan una incidencia mucho menor, como la leucemia mieloide crónica (LMC), en torno a 1 caso por millón. Por edades (Cuadro 19.1.1), las leucemias son el tipo de tumores más frecuente en el grupo de 1 a 4 años (donde 2 de cada 5 casos son leucemias). Después, esta proporción disminuye progresivamente, aunque siguen siendo el grupo relativamente mayor hasta los 10-14 años de edad, donde se sitúan en el orden del 20% de los casos. Las LLA presentan la mayor tasa de incidencia en el grupo de edad de 1-4 años (65 casos por millón) debido al pico de incidencia en los 2-3 años de edad. El grupo de LANL muestra la mayor incidencia en los 0 años, descendiendo en los siguientes. Las LLA son algo más frecuentes en el sexo masculino y LMC.

Entre el 10 y 15% de todos los tumores son *linfomas*. En la infancia, los linfomas no Hodgkin (LNH) (60% de los linfomas) son más frecuentes que los linfomas de Hodgkin (LH) (40%). Los linfomas son infrecuentes en el primer año de vida, pero la proporción que representan asciende progresivamente hasta situarse en uno de cada 5 casos en los 10-14 años de edad. La enfermedad de Hodgkin es muy escasa o inexistente en el primer año de vida, su frecuencia asciende con la edad y las tasas más elevadas están en la adolescencia. Los LNH aparecen desde el primer año de vida, su incidencia aumenta con la edad y son más frecuentes que los LH hasta el grupo de 10-14 años, en el que los LH les superan. Ambos tipos son más frecuentes en niños que en niñas. El linfoma de Burkitt presenta una incidencia media en Europa de 2 casos por millón y una razón M/F de 3,8. Los LH presentan la mayor diferencia entre sexos en las edades más jóvenes (razón M/F = 4,0 en los menores de 5 años), disminuyendo progresivamente la diferencia al aumentar la edad.

Los *tumores del SNC* comprenden algo más del 20% de todos los casos de 0 a 14 años. Ocupan el segundo lugar en incidencia tras las leucemias y forman el grupo más frecuente de los tumores sólidos (el 40% de éstos). Las tasas medias europeas y españolas se sitúan en torno a

Cuadro 19.1.1. Incidencia del cáncer infantil en Europa (1988-1997) por tipo de tumor, edad y relación por sexos. IARC, 2002

		Edad				
Diagnóstico	*%*	*0*	*1-4*	*5-9*	*10-14*	*M/F*
LLA	25,3	17,1	65,2	29,4	16,9	1,2
LANL	4,6	13,4	7,5	4,6	5,4	1,1
Linfoma de Hodgkin	4,7	0	2	5,2	11,9	1,7
Linfoma no-Hodgkin	7,0	3,4	8,3	11,0	10,3	2,4
SNC (total)	22,0	28,5	33,9	31,3	24,3	1,1
Meduloblastoma	4,7	5,8	7,9	7,6	4,1	1,6
Astrocitoma	8,8	8,2	12,9	12,6	10,7	1,0
Ependimoma	2,3	6,1	5,4	2,3	1,7	1,2
Neuroblastoma	7,0	52,6	18,1	2,8	1,0	1,1
Retinoblastoma	2,6	20,4	7,5	0,5	0,1	1,0
Nefroblastoma	5,6	18,6	17,7	4,4	0,6	0,9
Hepatoblastoma	0,8	6,8	1,9	0,1	0,1	1,7
Osteosarcoma	2,4	0	0,3	2,4	6,8	1,0
Ewing	1,9	0,2	1,0	2,2	4,3	1,1
Rabdomiosarcoma	3,9	6,5	8,5	4,4	3,0	1,4
Otros STB	2,7	8,0	2,5	2,7	5,0	1,2
Germinales	3,3	13,9	4,5	2,0	4,8	0,8
Carcinomas y piel	3,4	0,8	1,0	3,2	9,3	0,7
Tasa por 10^6	–	197,7	183,8	108,8	107,4	–
Niños	55,3	201,7	197,0	121,3	115,7	–
Niñas	44,7	193,5	169,8	95,6	98,8	–
M/F	–	1,1	1,2	1,3	1,2	1,2

los 30 casos por millón. El principal grupo diagnóstico son los astrocitomas (40% de los casos de SNC), seguidos de los tumores neuroectodérmicos primitivos/meduloblastomas (PNET) (22%) y de los ependimomas (11%) y otros gliomas (11%). En el primer año de vida los tumores del SNC son 3 de cada 20 casos. La proporción aumenta hasta que entre los 5 a 9 años de edad son casi uno de cada tres casos, luego disminuye. La variación de la incidencia con la edad no es igual para todos los grupos diagnósticos. En general, las tasas son más altas después del primer año de vida y hasta los 9 o 10 años, declinando a continuación. Sin embargo, los ependimomas presentan la tasa más alta en los 0 años, bajando a lo largo de los grupos siguientes. El grupo no especificado es más frecuente en menores de un año. En el primer año de vida se acumulan el 11% de los tumores no especificados del SNC y su tasa es mayor en este grupo de edad que en otros y disminuye al aumentar la edad. Los ependimomas, ligeramente y, sobre todo, los PNET, presentan una predominancia del sexo masculino. El grupo miscelánea "otros tumores especificados del SNC", que no se muestra en el cuadro, incluyen como tumores más frecuentes los craneofaringiomas (ASRw = 1,4 por millón de niños, ambos sexos), gangliogliomas (ASRw = 0,5), meningiomas (ASRw = 0,4), tumores del parénquima pineal (ASRw = 0,4) y adenomas pituitarios (ASRw = 0,07).

El conjunto de los tumores embrionarios (neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms y hepatoblastoma) son un 16% de los casos. Después de los de SNC, los tumores sólidos más frecuentes son generalmente los del sistema nervioso simpático (SNS), que comprenden el 7 u 8% de todos los cánceres y el 12-13% de los tumores sólidos. Prácticamente todos los tumores del SNS son neuroblastomas (97%). Los tumores renales son del 5-6% de los casos registrados y presentan tasas de 7 u 8 casos por millón. De ellos, más del 95% son tumores de Wilms. Los retinoblastomas, poco frecuentes, son un 2-3% de todos los tumores. Los tumores hepáticos son muy infrecuentes (1%) en conjunto y son hepatoblastomas en más del 80%.

El grupo de los *tumores embrionarios* es aproximadamente el 50% de los casos en el primer año de vida y de ellos más de la mitad son neuroblastomas. Son tumores de edades muy jóvenes, cuya incidencia es máxima en el grupo de 0 años y desciende rápidamente en los siguientes. Los tumores de Wilms son muy raros después de 5-9 años, y los neuroblastomas, retinoblastomas y hepatoblastomas están prácticamente ausentes después de los 4 años de edad.

Los *tumores óseos malignos* representan generalmente entre el 5 y el 7% de los cánceres infantiles. Los dos tipos más frecuentes son los osteosarcomas y los tumores de Ewing. Los primeros son algo más de la mitad de los tumores óseos y los Ewing, más del 40%. Los condrosarcomas son alrededor del 2% (tasas en el orden de 0,1 casos por millón). Los tumores óseos son muy poco frecuentes en las edades más jóvenes y su incidencia aumenta con la edad, hasta que son algo más del 10% de los tumores en el grupo de 10-14 años. Los osteosarcomas son muy raros antes de los 5 años. Hasta esa edad, los tumores de Ewing son algo más frecuentes que los osteosarcomas. Prácticamente, la incidencia de ambos tipos se iguala en el grupo de edad de 5 a 9 años y, en los 10 a 14 años de edad, la incidencia de los osteosarcomas supera a la de los Ewing. En los sarcomas de Ewing hay un ligero predominio del sexo masculino.

Los *sarcomas de tejidos blandos* (STB) son un 6-7% de todos los tumores infantiles; la mayor incidencia está en los primeros años de vida. Los rabdomiosarcomas (RMS) forman el principal grupo, con aproximadamente dos tercios de los STB, presentan las tasas específicas más altas en el grupo de 1-4 años y predominan en el sexo masculino. El resto de los grupos y tipos de STB presentan incidencias muy bajas.

El grupo de *tumores de células germinales*, trofoblásticas y gonadales es, en conjunto, un 2-3% de los tumores infantiles. El 25-30% son tumores de células germinales ubicados en el SNC; otro 25% son extragonadales externos al SNC y, alrededor de un 40%, son gonadales de células germinales. Los carcinomas gonadales son muy escasos. Son, en general, más frecuentes en el primer año de vida y los de SNC y gonadales presentan, además, un repunte a los 10-14 años de edad. Los tumores de células germinales ubicados en el SNC son más abundantes en niños globalmente y a partir de los 5 años de edad. Los extragonadales externos al SNC son más frecuentes en niñas y los germinales gonadales predominan en niños en los primeros años de infancia, pero luego se invierte la relación masculino/femenino, avanzando en las niñas el ascenso de incidencia que acompaña a la pubertad. Los carcinomas gonadales están prácticamente ausentes hasta los 10 años de edad y sólo se registraron en niñas.

El grupo de *carcinomas y otras neoplasias epiteliales* presenta una incidencia de 4-5 casos por millón, en conjunto. Está compuesto básicamente por carcinomas de tiroides (cerca del 50%), melanoma maligno (17%), carcinomas de piel (7%), carcinomas nasofaríngeos (6%) y carcinoma de corteza suprarrenal (4%). Todos ellos de muy baja incidencia. Excepto los carcinomas de corteza suprarrenal, que son más frecuentes antes de los 5 años, los demás tumores del grupo son raros o inexistentes en los primero años de edad y aumenta su frecuencia con ésta, alcanzando las máximas tasas en los 10-14 años de edad. Los carcinomas nasofaríngeos son más abundantes en los niños; por el contrario, las niñas son predominantes en los tiroideos y adrenocorticales, así como en los cánceres de piel.

En la edad de 15 a 19 años las tasas de incidencia vuelven a ser casi tan altas como en el primer año de vida y se sitúan por encima de las de las edades entre 1 y 14 años. Así, la tasa para el grupo de 15-19 años es de 198 casos por millón para el período 1975-2002, al mismo tiempo que la tasa para 0 años es 224. *Por encima de los 14 años* cambian los patrones de incidencia y frecuencia relativa de los grupos diagnósticos. Se aprecia una disminución de la frecuencia relativa de las LLA, los tumores del SNC y los RMS y la práctica desaparición de los tumores embrionarios. Al mismo tiempo, aumenta la proporción de los linfomas, especialmente los LH; de los tumores de células germinales y gonadales; de los carcinomas; de los tumores óseos y de los tumores de tejidos blandos no RMS. Para algunos tumores se modifica la relación masculino/femenino. En LH desaparece el predominio masculino propio de edades más jóvenes; en los tumores de células germinales, los osteosarcomas y los tumores de Ewing aumenta la frecuencia del sexo masculino. En términos de incidencia, en Europa, para los años 1990, la tasa específica de 15-19 años es de 193 casos por millón y por tipos de tumores, la tasa de incidencia más elevada la presentan los linfomas (ASRw = 47 por millón), seguidos de los carcinomas (ASRw = 38), los tumores de SNC (ASRw = 25), los tumores de células germinales (ASRw = 25) y las leucemias (ASRw = 23), en quinto lugar.

ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER INFANTIL

Factores de riesgo

En las enfermedades multifactoriales, como las neoplásicas, las diversas causas que intervienen en su etiopatogenia deben considerarse como factor de riesgo (FR) en vez de agentes etiológicos. En estas enfermedades, la mayor o menor coexistencia de varios FR se asocia, directa y proporcionalmente, con la mayor o menor probabilidad de desarrollar el proceso patológico (Cuadro 19.1.2). El cáncer es una enfermedad de origen multifactorial que habitualmente se desarrolla tras largos períodos de latencia. En todas las edades, el cáncer es el resultado final de la interacción de dos clases de determinantes, el genético (endógeno) y el ambiental (exógeno). A su vez, cada determinante está constituido por una extensa gama de FR cancerígenos, siendo la mayoría de ellos desconocida. Además, cada FR puede agrupar a diversos agentes cancerígenos, como sucede con el humo de combustión del tabaco, que contiene 55 sustancias químicas cancerígenas diferentes. Globalmente, los *factores ambientales* están asociados al 98-99% de todos los cánceres y al 85-96% de los desarrollados durante la época pediátrica (Cuadro 19.1.3). En raras ocasiones, si el nivel y la duración de un FR o agente ambiental cancerígeno son tan potentes que pueden sobrepasar todas las resistencias individuales contra el cáncer, la enfermedad aparecerá en el 100% de las personas expuestas, como en los trabajadores expuestos a anilinas durante las décadas 1940 y 1950, que desarrollaron cánceres de vejiga. En el extremo opuesto, están los niños con defectos genéticos que incrementan la susceptibilidad al cáncer, los cuales, ante exposiciones mínimas ambientales a los agentes cancerígenos, desarrollarán fácilmente la enfermedad, como los pacientes con xeroderma pigmentosum (XP) que presentan cánceres cutáneos ante leves exposiciones a las radiaciones ultravioleta. En la gran mayoría de los casos, el tumor se desarrollará en

Cuadro 19.1.2. Factores de riesgo conocidos para algunos tumores pediátricos

Tipo de cáncer	*Factor de riesgo*
Leucemia	Raza blanca, estatus socioeconómico elevado, radiaciones ionizantes, síndrome de Down, neurofibromatosis, síndrome de Shwachman, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, histiocitosis y síndrome de Klinefelter
Linfomas	Inmunodeficiencias
Tumores del SNC	Radiaciones ionizantes, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome nevoide de células basales, síndrome de Turcot, síndrome de Li-Fraumeni
Retinoblastoma	Historia familiar positiva, síndrome deleción 13q
Nefroblastoma	Síndrome WARG, síndrome Beckwith-Wiedeman, síndrome de Perlman, síndrome de Denys-Drash, síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
Hepatoblastoma	Síndrome de Beckwith-Wiedeman, hemihipertrofia, síndrome de Gardners, poliposis familiar adenomatosa
Tumores óseos	Radiaciones ionizantes, retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Rothmund-Thompson
STB	Síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatosis, malformaciones congénitas
Germinales	Criptorquidia
Carcinoma de tiroides	Radiaciones ionizantes

personas con una susceptibilidad media ante la exposición habitualmente baja a agentes o FR cancerígenos, que precisarán largos tiempos de latencia, varias décadas, para ejercer sus efectos.

Cáncer como enfermedad multifactorial genética

El estudio de los tumores pediátricos ha permitido conocer mejor los mecanismos celulares y moleculares envueltos en el desarrollo de las enfermedades malignas. En último término, el cáncer puede considerarse como una enfermedad genética si se tiene en cuenta que se desarrolla a partir de una serie de alteraciones del ADN que permiten la transformación de una célula normal en tumoral. Las neoplasias son el resultado final de la combinación de dos clases de determinantes, los medioambientales o exógenos y los genéticos o endógenos. Cada determinante, a su vez, puede ser de carácter multifactorial. Acciones que ocurren prenatalmente, incluso a nivel de células germinales de los progenitores, generan efectos que se manifiestan tras largos períodos de latencia, pudiendo aparecer en cualquier edad de la vida. La carga genética puede ser modulada y modificada por hábitos de conducta junto con una mayor o menor exposición ambiental a los agentes cancerígenos. Los mecanismos que facilitan la alteración genética son complejos y no siempre bien conocidos; es probable, además, que distintos mecanismos puedan dar lugar a una misma lesión. Hoy en día se conoce la existencia de agentes ambientales de carácter físico, químico o biológico que, en determinadas circunstancias, son capaces de inducir una lesión maligna. También se sabe que la existencia de alteraciones genéticas previas (susceptibilidad familiar o genética) facilita el desarrollo de mecanismos de carcinogénesis. El estudio de la relación genético-ambiental se ha denominado "ecogenética".

Oncogénesis o carcinogénesis. Define el proceso mediante el cual cualquier célula normal se transforma en neoplásica. La iniciación y progresión de una neoplasia humana es un proceso de múltiples pasos, durante largos períodos de latencia de actuación de los carcinógenos, para acumular cambios genéticos o epigenéticos en las células somáticas. Los cambios genéticos directos consisten en la activación de oncogenes cooperantes y en la inactivación de los genes supresores tumorales, los cuales son necesarios para completar el genotipo neoplásico. Las alteraciones indirectas o epigenéticas corresponden a cambios heredados o adquiridos en los patrones de expresión génica, sin que se afecten las secuencias primarias de nucleótidos de los genes, y no se producen por cambios moleculares de la arquitectura del ADN. Las dos principales vías epigenéticas de regulación de la expresión génica son la desacetilación de histonas y la metilación de las regiones promotoras de los genes (silenciando genes supresores tumorales por hipermetilación, o activando un protooncogén por hipometilación).

Cuadro 19.1.3. Carcinógenos humanos. IARC

Entorno natural
- Aflatoxinas. Erionite
- Radón. Radiación solar

Estilo de vida
- Tabaco fumado y no fumado
- Betel con tabaco mascado
- Bebidas alcohólicas
- Factores dietéticos (pescado salado)
- Factores reproductivos

Ocupacionales
- 4-aminobifenil. Bencidina
- Beta-naftilamina. Benceno
- Bis-clorometil-éter. Cloruro de vinilo
- Óxido de etileno
- Gas mostaza. Dioxina
- Arsénico. Cadmio. Cromo
- Níquel. Berilio. Fosfatos
- Asbesto. Sílice. Talco
- Radiación ionizante
- Hulla
- Aceites minerales. Aceite de pizarra
- Hollín. Polvo de madera
- Manufacturas de aluminio y de auramina
- Manufacturas de calzado
- Gasificación del carbón
- Producción de carbón
- Manufactura del mueble
- Hierro y fundiciones de acero
- Manufactura de isopropanol
- Manufactura de magenta
- Pinturas. Industria del caucho
- Vapor de ácido sulfúrico

Farmacológicos
- Citostáticos
  - Clorambucilo. Etopóxido
  - Ciclofosfamida. Melfalán
  - BCNU. CCNU
  - MOOP y otros
  - Busulfán. Thiotepa
- Inmunosupresores
  - Azatioprina. Ciclosporina
- Hormonas
  - Estrógenos no esteroideos
  - Estrógenos esteroideos
  - Anticonceptivos
  - Tratamiento hormonal sustitutivo en menopausia
  - Tamoxifeno. Dietilestilbestrol
- Otros
  - Metoxipsoraleno + UVA
  - Fenacetina
  - Productos de plantas del género *Aristolochia*

Biológicos
- Virus de Epstein Barr
- *Helicobacter pylori*
- Virus de la hepatitis B y C
- VIH. HTLV tipo 1
- Papiloma virus tipo 16 y 18
- *Schistosoma haematobium*
- *Opistorchis viverrini*

La carcinogénesis, conceptualmente, se divide en cuatro fases sucesivas: iniciación tumoral, promoción tumoral, conversión maligna y progresión tumoral. La *iniciación tumoral* es el resultado del daño genético irreversible ocasionado por los agentes cancerígenos físicos, químicos y biológicos. La *promoción tumoral* engloba la expansión clonal selectiva de las células iniciadas. Los agentes promotores tumorales generalmente no son mutagénicos, ni únicamente carcinógenos y, a menudo, generan sus efectos biológicos sin necesitar activación metabólica. Estos agentes se caracterizan por su capacidad de reducir los períodos de latencia para la formación tumoral después de la exposición tisular a un iniciador tumoral, o de incrementar el número de tumores formados en los tejidos expuestos. Ellos pueden inducir la formación tumoral en conjunción con una dosis de un iniciador, considerada demasiado baja para ser carcinógena. Los agentes capaces de ser iniciadores y promotores tumorales son denominados carcinógenos completos [benzo(a)pireno, 4-aminobifenil, etc.]. La *conversión maligna* es la transformación de una célula preneoplásica en una célula que ya expresa el genotipo maligno. Finalmente, la *progresión tumoral* comprende la expresión del genotipo maligno y la tendencia da las células malignas a adquirir cada vez mayor agresividad biológica. Esta fase se traduce por una gran inestabilidad genómica y por un crecimiento descontrolado.

FACTORES AMBIENTALES O EXÓGENOS

Agentes físicos

Radiaciones ultravioleta (RUV). Comprenden la UV-A (320-400 nm), la UV-B (280-320 nm) y la UV-C (200-280 nm). La capa de ozono estratosférica absorbe las longitudes de onda inferiores a los 300 nm de la luz solar, por lo que los efectos biológicos de las RUV son debidos a fragmento de las UV-B y a las UV-A. Tanto una como otra poseen acciones mutagénicas y cancerígenas, pero con un mayor protagonismo de las

UV-B, las cuales, a dosis bajas, constituyen un estímulo mitogénico normal y natural para los melanocitos. La relación entre la exposición a los rayos ultravioleta solares y el desarrollo de tumores malignos cutáneos está bien establecida. Es un efecto más marcado en pacientes afectos del síndrome de nevus displásicos y xeroderma pigmentoso, debido a su incapacidad para reparar las lesiones inducidas en el ADN por la irradiación y en el albinismo por la baja protección cutánea.

Radiaciones ionizantes (RI). Es uno de los agentes ambientales más estudiados como inductor de cáncer en el ser humano. Su potencial oncogénico es dosis dependiente, no existiendo un umbral mínimo no carcinogénico. La RI es capaz de modificar la órbita de los electrones en los átomos y cambiar la estructura molecular de las células. Los factores más importantes que determinan la extensión y grado del daño biológico son: tipo de radiación, dosis total, fraccionamiento y distribución, sensibilidad de los diferentes tejidos expuestos y capacidad genética de reparación del ADN. Las poblaciones expuestas a radiaciones ionizantes presentan un riesgo incrementado para leucemia, cáncer de tiroides, mama en la mujer, pulmón, cerebro, hueso y piel. Nuestros conocimientos acerca del cáncer inducido por radiaciones ionizantes durante la infancia se basan fundamentalmente en supervivientes de accidentes o bombas nucleares y en la derivada de pacientes que fueron tratados con irradiación. En individuos menores de 10 años expuestos a dosis superiores a 100 cGy de irradiación corporal total, el riesgo de leucemia se incrementa por 20 durante los 15 años siguientes a la exposición con un pico de incidencia a los 5 años. La exposición parcial a radiaciones ionizantes con fines terapéuticos antitumorales también induce carcinogénesis. Por dicho motivo, han quedado proscritas las radiaciones ionizantes en indicaciones no malignas (p. ej., hipertrofia de timo, adenoides, tinea capitis), así como la utilización de compuestos radiactivos como medios de contraste radiológico (p. ej., thorotrast) o con fines terapéuticos (radium 224).

Las radiaciones intraútero no sólo tienen un elevado poder teratogénico, sino que además incrementan de forma significativa el riesgo de cáncer. Se han descrito incrementos de riesgo de entre el 38 y el 67% dependiendo de la dosis recibida y el tumor analizado (el riesgo es superior para leucemia). Respecto al cáncer inducido por radiación, el período más vulnerable es el tercer trimestre y una mayoría de casos se presentan entre los 2 y 9 años de edad. Bajo ningún concepto deben realizarse exploraciones radiológicas a mujeres embarazadas. Se ha documentado un aumento lineal del riesgo según el número de radiografías y dosis de radiación fetal, apareciendo en dosis de 10 mGy, aumentando el riesgo un 6% por cada Gy. La probabilidad de desarrollar LLA o LMA es del 50%. También se han publicado mayores riesgos, pero menos significativos, para otros cánceres pediátricos, como tumores del SNC, tumor de Wilms, retinoblastoma, neuroblastoma, osteosarcoma, linfomas y otros.

Asbestos. La exposición durante la infancia a fibras de asbesto induce el desarrollo de mesoteliomas tras un período de latencia de 20 a 30 años y facilita, en conjunción con el humo del tabaco, el desarrollo de otros tipos de tumores malignos pulmonares.

Agentes químicos

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha evaluado gran cantidad de compuestos químicos, identificando 18 como carcinógenos probados y otros tantos como de riesgo elevado (Cuadro 19.1.3). Los niños pueden verse expuestos a estos agentes químicos por vía transplacentaria; por contaminación de alimentos, agua o aire; a través de los padres, que actúan como portadores o bien de forma yatrogénica, al ser sometidos a tratamientos de carácter tóxico.

Carcinogénesis transplacentaria. La inducción del adenocarcinoma vaginal de células claras en mujeres menores de 30 años expuestas *in utero* a la acción del dietilestilbestrol (DES) es el ejemplo mejor conocido de carcinogénesis transplacentaria. El DES es un carcinógeno incompleto con poder cancerígeno y teratogénico. En la mujer expuesta induce cambios en la estructura de la mucosa vaginal y en 1/1.000 adenocarcinoma de células claras, con un período de latencia de hasta 35 años. En el varón induce el desarrollo de micropene y atrofia testicular. Se ha descrito una mayor incidencia de neuroblastoma en lactantes afectos de síndrome hidantoínico fetal y en el síndrome de alcohol fetal. También se ha descrito una mayor incidencia de linfomas no-Hodgkin, leucemia aguda y nefroblastoma en hijos de madres fumadoras (véase cap. 25.6).

Carcinogénesis yatrogénica. El poder carcinogénico de la quimioterapia, especialmente de los agentes alquilantes y de las epipodofilotoxinas, está bien establecido. Se potencia al combinarlo con radiaciones ionizantes; como consecuencia, los supervivientes de una enfermedad maligna tratados con estas terapéuticas presentan un riesgo 20 veces mayor de padecer un segundo tumor maligno respecto al riesgo de la población general. Todos los fármacos inmunosupresores, administrados durante un período prolongado de tiempo, incrementan el riesgo de cáncer, especialmente de leucemias y linfomas. La terapéutica de andrógenos en pacientes afectos de anemia aplásica o de anemia de Fanconi se ha correlacionado con el desarrollo de hepatocarcinomas. Los estrógenos sustitutivos en niñas con síndrome de Turner se ha relacionado con el carcinoma adenoescamoso de endometrio.

Dieta. Una ingestión elevada de grasas saturadas se ha correlacionado con un discutido riesgo de desarrollar cáncer de mama, colon y próstata; una ingesta baja en frutas, vegetales, carbohidratos complejos y fibra con el cáncer de colon, laringe, esófago, vejiga y pulmón. Esto debe llevar a realizar en los niños estudios sobre el valor de establecer medidas de carácter preventivo. Algunos autores han constatado el valor protector de la lactancia materna más allá de los 6 meses de vida sobre la incidencia de cáncer durante la infancia. Está bien establecida la capacidad carcinogénica de las aflatoxinas sobre el hígado así como de la tirosina en pacientes afectos de tirosinemia, fenilcetonuria y cirrosis.

Agentes infecciosos

La hipótesis de una implicación viral en la etiología del cáncer ha sido defendida desde principios de siglo por diferentes autores. a) *Retrovirus:* constituyen una familia de virus ARN caracterizados por poseer una transcriptasa reversa capaz de sintetizar ADN a partir de ARN y cuyos miembros, en general no patógenos, presentan diferentes capacidades biológicas y patogénicas. Inicialmente se relacionaron como inductores de cáncer (leucemia y sarcoma) en animales. El primer retrovirus que se relacionó con el cáncer humano fue el HTLV-I, inductor de leucemia de células T del adulto, endémico en Japón y visto ocasionalmente en el Caribe y en EE.UU. Posteriormente, el HTLV-II se ha relacionado con el desarrollo de la leucemia de células peludas (*hairy cell leukemia*). El retrovirus con mayor repercusión como inductor tumoral es el VIH. En pacientes con SIDA se observa una elevada incidencia de sarcomas de Kaposi y de linfomas primarios del SNC; el mecanismo de carcinogénesis posiblemente es mixto, combinándose la acción de la inmunodeficiencia secundaria al VIH con la infección latente por un *herpes virus tipo 8 (HHV-8)*. b) *Virus de Epstein Barr:* agente etiológico de la mononucleosis infecciosa, se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin, el linfoma de Burkitt, el linfoepitelioma de cavum o carcinoma nasofarígeo y con el desencadenamiento de un síndrome linfoproliferativo ligado al X. En células malignas de linfoma de Burkitt y en células de Reed-Sternberg se ha demostrado la integración de parte del genoma viral en el ADN de las células tumorales, suponiéndose dicho mecanismo de inserción como el desencadenante de la transformación maligna (véase cap 6.5). c) *Virus de la hepatitis B:* por su frecuencia, la asociación entre la infección crónica por el VHB y el desarrollo del carcinoma hepatocelular resulta el factor etiopatogénico de mayor interés en esta enfermedad. Se ha descrito el desarrollo tumoral a partir de períodos de latencia de 6 a 9 años. d) *Papiloma virus humano:* los tipos 16 y 18 de PVH se han relacionado con el desarrollo de carcinoma de cérvix uterino; los tipos 6 y 11 con la papilomatosis laríngea y el tipo 5 con la epidermodisplasia verruciforme. Ambas lesiones benignas son susceptibles de malignización tras la exposición a un segundo evento oncogénico (radioterapia, quimioterapia, radiación ultravioleta, humo del tabaco). e) *Helicobacter pylori (HP):* bacteria gramnegativa que vive entre los villi y el gel mucoso superficial del epitelio gástrico. Aunque la mayoría de las personas infectadas siguen asintomáticas, es el principal causante de las gastritis en niños y adultos, de las úlceras gastroduodenales y de las dispepsias gástricas, interviniendo activamente en la cadena de sucesos que originan el cáncer gás-

trico. Con respecto a la aparición del cáncer gástrico, hay que destacar el largo período de latencia, con presentación de la enfermedad neoplásica en la edad adulta. Además de la virulencia del HP, hay una serie de cofactores en la carcinogénesis del cáncer gástrico: genéticos, ambientales (nutricionales, alcoholismo, tabaquismo) y endógenos, así como el probable papel de virus oncogénicos como el VEB. f) *Schistosoma haematobium:* más de 200 millones de personas están infectadas por este parásito, sobre todo en África Central, y desarrollan cánceres genitourinarios, que difieren de los presentados en los países occidentales por ser de tipo escamoso, localizarse fuera del trígono vesical y predominar en jóvenes. g) *Opistorchis viverrini:* más de 9 millones de personas están infectadas por este parásito, que es endémico en los países del sudeste asiático. El parásito se adquiere con el consumo de pescados y mariscos frescos, se localiza en los conductos biliares intrahepáticos y se asocia al desarrollo de colangiocarcinomas ya en la edad adulta.

FACTORES GENÉTICOS O ENDÓGENOS

El cáncer es una enfermedad con un patrón genético muy complejo en el que interviene, además, el efecto modificador del medio ambiente. Ya sea esporádico o hereditario (familiar), el cáncer es una enfermedad genética, en tanto en cuanto el patrón génico de la célula normal se ve alterado cualitativa y cuantitativamente. Para que una célula normal dé lugar a un clon tumoral son necesarios unos requisitos mínimos, siendo el primero de ellos que la primera o primeras alteraciones genéticas confieran a dicha célula una ventaja respecto a las no mutadas. Además, es imprescindible que se acumulen diferentes mutaciones en distintos genes, lo cual sería bastante difícil a efectos de probabilidad si consideramos las tasas individuales de mutación de los genes, y que llega a darse debido a que las células tumorales poseen una inestabilidad genética incrementada causada por alteración de los sistemas de reparación y de inestabilidad cromosómica. El nivel de inestabilidad genética de la célula tumoral debe ser suficiente para poder permitir la acumulación de las alteraciones que confieren la ventaja adaptativa a la célula pre-tumoral pero que sigan permitiendo su viabilidad, de manera que el daño ocasionado no sea tal que resulte incompatible con la supervivencia celular.

La *inestabilidad genética* de los tumores humanos puede dividirse en dos tipos: inestabilidad de microsatélites (MIN), que se debe a errores en las polimerasas, y la inestabilidad cromosómica (CIN), que puede ser el resultado de errores en el posicionamiento de los cromosomas. Las manifestaciones de la inestabilidad genética son diferentes, por tanto, a nivel cromosómico: aneuploidía, translocación, deleción, recombinación, lugares frágiles, cromosomas DM (*double minutes*) y HSR (*homogeneously staining regions*); y, a nivel molecular: mutación puntual, deleción, inserción, amplificación, inestabilidad de microsatélites y alteraciones de la reparación.

GENES DEL CÁNCER

Los conocidos como "genes del cáncer" se pueden clasificar dentro de alguna de las siguientes categorías:

Oncogenes. Generalmente de naturaleza dominante y promotores del crecimiento. Muchos poseen origen viral y consisten en copias mutadas de los proto-oncogenes, cuyo papel fisiológico (y patológico de los correspondientes oncogenes) es el de participar a todos los niveles de las vías de señalización celular (la transmisión de señales extracelulares al núcleo) o regular el ciclo celular (ciclinas y oncogenes implicados en la apoptosis). Funcionalmente, los oncogenes se pueden englobar en alguna de las siguientes categorías: factores de señalización intracelular. Receptores de superficie para factores de señalización. Factores citoplasmáticos que transducen las señales desde el exterior celular al núcleo. Factores de transcripción nucleares que inducen cambios de expresión en los genes.

Genes de supresión tumoral. Su papel es el de frenar la división celular, no existen en forma viral y son la causa de síndromes de predisposición al cáncer, ya que pueden ser heredados en forma mutada a través de la línea germinal, aunque en realidad están más frecuentemente mutados en los tumores esporádicos que en los hereditarios. Son recesivos en cuanto a que ambos alelos deben estar alterados para condicionar el fenotipo tumoral y, frecuentemente, una de las copias se pierde mediante deleción hemicigota o LOH (*loss of heterozygosity*), mientras que la otra se anula mediante mutación puntual, deleción o mecanismos epigenéticos (metilación). Unos están implicados en la proliferación u otra propiedad celular cuya supresión o inactivación dirige la expansión clonal y el consabido desarrollo tumoral. Otros actuarían en el mantenimiento de la integridad del genoma y del nivel crítico de inestabilidad genética.

Cuadro 19.1.4. Síndromes hereditarios dominantes asociados a cáncer

Síndrome	*Tumores asociados*	*Gen afectado*
Li-Fraumeni	Sarcoma (hueso, partes blandas), mama, gliomas, carcinomas, leucemia	P53
Neurofibromatosis 1	Neurofibroma, glioma óptico, gliomas, meningioma, neurinoma del acústico, feocromocitoma, sarcoma	NF1
Neurofibromatosis 2	Neurinoma del acústico, meningioma	NF2
Retinoblastoma familiar	Retinoblastoma, sarcoma	RB
TW familiar 1	Nefroblastoma	TW1
TW familiar 2	Nefroblastoma, hepatoblastoma	TW2
MEN tipo 1	Adenoma de paratiroides, adenoma hipofisario, tumor de islotes de páncreas, carcinoide	MEN 1
MEN tipo 2	Feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, ganglioneuroblastoma	RET
Von Hippel Lindau	Carcinoma renal	VHL
Esclerosis tuberosa	Sarcoma, rabdomiomas, hamartomas	TSC 1 y 2
Poliposis adenomatosa familiar	Cáncer colorrectal	APC
Cáncer colorrectal hereditario no polipoideo	Carcinoma de colon	MSH 2, MLH 1, PMS 1 y 2
Exostosis múltiple	Condrosarcomas, osteocondromas	EXT 1, 2 y 3
Cáncer de mama familiar	Carcinoma mamario	BRCA 1 y 2
Síndrome del carcinoma de células basales	Carcinoma, meduloblastoma	PTCH
Síndrome de predisposición rabdoide	Tumores rabdoides	SNFS/INI1

Genes reparadores. Codifican proteínas cuya función normal es corregir los errores originados en la replicación del ADN previa a la división celular. La alteración de estos genes facilita, por tanto, la acumulación de mutaciones en otros genes implicados en el desarrollo de tumores como los oncogenes y genes de supresión tumoral. Estos genes participan en vías o mecanismos generales de carcinogénesis, estando uno o varios de ellos implicados en la tumorogénesis de cada tipo celular concreto según su modelo particular de alteración. Dichos mecanismos generales de carcinogénesis se detallan a continuación:

Cambios en la secuencia del ADN. Incluyen sustituciones de bases o deleciones e inserciones de unos pocos nucleótidos. La gran mayoría de casos se corresponden con mutaciones somáticas y, por tanto, sólo se detectan en las células neoplásicas. En un 1 a 2% de los casos pediátricos la mutación es de carácter germinal, siendo por ello los pacientes portadores de mutaciones específicas en todas las células del organismo y correspondiéndose con los denominados cánceres genéticos o hereditarios. Su patrón de transmisión es de carácter dominante (Cuadro 19.1.4). Existe un segundo grupo con transmisión de carácter recesivo en el que la mutación condiciona una marcada fragilidad cromosómica o bien una alteración en los mecanismos de reparación del ADN (Cuadro 19.1.5).

Cuadro 19.1.5. Síndromes hereditarios recesivos asociados a cáncer (fragilidad del ADN)

Síndrome	*Tumor*	*Gen afecto*
Xeroderma pigmentoso	Carcinoma basocelular y de células escamosas	Mutación puntiforme en uno de los genes de la familia XP
Anemia de Fanconi	Leucemia, hepatocarcinoma, glioma, otros	FACC, FACA
Ataxia telangiectasia	Leucemia, linfoma	ATM
Síndrome de Bloom	Leucemia, linfoma	Mutación de genes RecQ helicasa (BLM)
Síndrome de Werner	Cutáneos y STB	Mutación de genes RecQ helicasa (WRN)
Síndrome de Rothmund-Thompson	Osteosarcoma, cutáneos	Mutación de genes RecQ helicasa (RecQL4)

Cuadro 19.1.6. Cromosomopatías y cáncer

Trisomía 21	Leucemia
Síndrome de Klinefelter (47,XXY)	Tumores germinales, carcinoma de mama
Síndrome de Turner	Gonadoblastoma
Trisomía 8	Leucemia
Monosomía 5 ó 7	Mielodisplasia, leucemia
Deleción del 13q	Retinoblastoma
Deleción del 11q	Nefroblastoma

Se caracterizan por dar lugar a agrupamientos familiares con una edad de aparición inferior al de los tumores esporádicos, mayor frecuencia de afectación orgánica bilateral, afectación de órganos embriológicamente afines, mayor incidencia de segundas neoplasias y asociación con otras características fenotípicas propias de un determinado síndrome.

Alteraciones en el número de cromosomas. Constituyen la ganancia o pérdida de grandes porciones de un cromosoma o incluso cromosomas completos. Dichas alteraciones se detectan en un elevado número de células tumorales. Dentro de este grupo están también aquellas cromosomopatías constitucionales que se acompañan de una mayor predisposición a padecer cáncer (Cuadro 19.1.6).

Translocaciones cromosómicas. Son intercambios de material genético entre diferentes cromosomas, de manera que las nuevas proteínas codificadas, denominadas proteínas quiméricas, tienen una gran capacidad oncogénica. Este mecanismo de transformación maligna es muy frecuente entre leucemias y linfomas y también se ha observado en algunos tumores sólidos, como es el caso del sarcoma de Ewing y el rabdomiosarcoma alveolar (Cuadros 19.1.7 y 19.1.8).

Amplificaciones génicas. Se producen amplificaciones múltiples de una región del ADN y, por lo tanto, los genes implicados se encuentran sobre expresados. El producto de las amplificaciones son figuras citológicas muy características que se denominan regiones de tinción homogénea o *Double Minutes*. El ejemplo más representativo es el neuroblastoma en el que se produce una gran amplificación del gen N-*myc*.

Alteraciones en las vías de apoptosis. La apoptosis es un tipo de muerte celular rápida (menos de 30 minutos) que, morfológicamente, ocurre a través de la fragmentación del ADN, condensación de la cromatina y formación de ampollas citoplasmáticas. Este tipo de muerte está mediada por un grupo de proteasas denominadas caspasas y afecta a células individuales, no a grupos celulares, y a la que no acompaña reacción inflamatoria. La apoptosis tiene un papel fisiológico, p. ej., en la eliminación de tejidos innecesarios durante el desarrollo embrionario, así como un papel frente a lo patológico propiciando la eliminación de células con el ADN dañado, tumorales o infectadas por virus. En los últimos años se ha llegado a la conclusión de que el crecimiento tumoral no es sólo un problema de crecimiento descontrolado sino de reducción o inhibición de la muerte celular o apoptosis, lo que convierte a este proceso en potencialmente manipulable con fines terapéuticos, no sólo con el objeto de controlar el proceso carcinogénico sino el de la metástasis.

Cuadro 19.1.7. Características de las aberraciones cromosómicas presentes en los tumores sólidos infantiles

Tumor	*Alteración*	*Genes implicados*	*Frecuencia*
EFT	t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1	80-85%
	t(21;22)(q22;q12)	EWS-ERG	10%
	t(7;22)(p22;q12)	EWS-ETV1	Escasa
	t(17;22)(q12;q12)	EWS-E1A	Escasa
	t(2;22)(p33;q12)	EWS-FEV	Escasa
	t(17;22)(p21;q12)	EWS-ETV4	Escasa
DSRCT	t(11;22)(p13;q12)	EWS-WT1	95%
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1	¿¿??
ARMS	t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FKHR	95%
	t(1;13)(q36;q14)	PAX7-FKHR	5%
Sarcoma sinovial	t(X;18)(p11;q11)	SSXT-SSX	65%
	t(5;18)(q11;q11)	SYT-?	35%
Fibrosarcoma infantil	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3	¿¿??
Liposarcoma mixoide	t(12;16)(q13;p11)	TLS-CHOP	95%
	t(12;22)(q13;q12)	EWS-CHOP	5%
CME	t(9;22)(q22;q12)	EWS-NR4A3	¿¿??
SAPB	t(X;17)(p11;q25)	ASPL-TPE3	¿¿??

EFT: tumores de la familia del sarcoma de Ewing (*Ewing's Family Tumors*); DSRCT: tumor desmoplásico de células redondas y pequeñas (*Desmoplastic Small Round Cell Tumor*); ARMS: rabdomiosarcoma alveolar; CME: condrosarcoma mixoide extraesquelético; SAPB: sarcoma alveolar de partes blandas.

Cuadro 19.1.8. Alteraciones genéticas en los linfomas no Hodgkin infantiles

Tipo LNH	*Alteración*	*Genes implicados*
Linfoma linfoblástico	Deleción p16INK4	p16INK4
	t(1;14)(p34;q11)	TCRao-RHOMB1
	t(1;14)(p13;q11)	TCRao-HOX11
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC-IgH
	t(2;8)(p11;q24)	c-MYC-IgK
	t(8;22)(q24;q11)	c-MYC-Igλ
Linfoma difuso	No caracterizado en niños	
Linfoma anaplásico	t(2;5)(p23;q35)	NMP-ALK

TCRao: receptor de células T alfa-omega (TCR, *T-cell receptor*).

Alteraciones de los telómeros y la telomerasa. La activación de mecanismos capaces de mantener la longitud de los telómeros por medio de la actividad de la enzima telomerasa, o mediante cualquier otra vía, aún desconocida, está estrechamente ligada a la inmortalidad de las células tumorales. Los telómeros son estructuras especializadas no codificantes de los extremos de los cromosomas compuestos por un hexámero TTAGGG que se repite alcanzando unas 8 a 14 Kb, replegándose sobre sí misma en forma de un bucle en T. Los telómeros proporcionan a los cromosomas protección frente a la degradación enzimática, la fusión con otros cromosomas y la recombinación. Además, son los encargados de organizar el núcleo celular actuando como puntos de anclaje para la matriz nuclear y de permitir la replicación completa del ADN lineal adyacente a los telómeros, con información codificante. La telomerasa es la ribonucleoproteína encargada de mantener la longitud de los telómeros, sintetizando nuevas repeticiones TTAGGG, y está constituida por tres subunidades: el componente de ARN (hTERC, *Telomerase RNA Component*), la subunidad catalítica con actividad retrotranscriptasa (hTERT,

Telomerase Reverse Transcriptase) y la proteína asociada a la telomerasa (hTEP1, *Telomerase Protein 1*). El acortamiento de los telómeros contribuye al control de la capacidad proliferativa de las células normales, y la telomerasa es esencial para superar dicho control. Aunque el mantenimiento de los telómeros es imprescindible para la progresión del tumor, ya sea por la telomerasa u otro mecanismo alterativo, se requieren una serie de alteraciones en genes de supresión tumoral o en oncogenes para iniciar la carcinogénesis.

En lo que se refiere a los *tumores pediátricos*, se ha demostrado que entre un 70 a 80% de las células de los pacientes afectos de LMA y LLA expresan altos niveles de actividad telomerasa. Además, en el caso de la LMA infantil, el nivel de telomerasa se asocia con el subtipo FAB, la citogenética, recuento elevado de leucocitos y frecuente afectación extramedular. También es interesante la demostración de que la actividad telomerasa disminuye significativamente cuando los pacientes entran en remisión clínica e incrementa de nuevo en los casos en que existe recurrencia tumoral. En cuanto a los tumores sólidos de los niños, concretamente los sarcomas, los resultados son contradictorios y, aunque se han publicado porcentajes variables de sarcomas de Ewing y osteosarcomas con actividad telomerasa en el tumor primario, parece que los tumores óseos de los niños se valen de mecanismos alternativos para mantener la longitud telomérica durante los pasos iniciales de la carcinogénesis, aunque necesitan activar la telomerasa para la progresión, malignización completa y metástasis. El papel fundamental de los telómeros y la telomerasa en el establecimiento y mantenimiento de los tumores los hace una diana ideal para el desarrollo de nuevas terapias antitumorales. La mayor parte de las estrategias en este sentido están enfocadas a inhibir el complejo ARN-proteína de la telomerasa, lo que conduciría a un acortamiento de los telómeros de la célula tumoral con la consecuente inestabilidad cromosómica y muerte celular.

INMUNODEFICIENCIAS Y CÁNCER

La misión fundamental del sistema inmune es distinguir lo propio de lo extraño y hacer posible la supervivencia en un ambiente hostil. Implicando y coordinando las diversas células del sistema de inmunovigilancia, los linfocitos B (inmunidad humoral) y T (inmunidad celular) constituyen los pilares básicos del sistema inmune para reconocer, neutralizar, destruir y eliminar las células neoplásicas y los restantes agresores ambientales. Las patologías con disminución de la actividad inmunológica presentan un riesgo mayor de desarrollar enfermedades neoplásicas, diferenciándose las siguientes situaciones clínico-patológicas:

Post-trasplantados. Los pacientes trasplantados, por los fármacos inmunosupresores utilizados para la prevención del rechazo, presentan un riesgo mayor al poblacional de desarrollar diversas neoplasias. La más frecuente es el LNH de células B, con un riesgo que oscila entre 10-49 veces mayor al esperado, desarrollado sobre linfocitos B del huésped, de localización preferente intracraneal y tras un período de latencia muy corto. La aparición es independiente del tipo de trasplante y guarda relación directa con la intensidad de la inmunosupresión. Otras neoplasias asociadas son: carcinomas de células escamosas asociados a PV tipos 5 y 8; cáncer de cérvix uterino por PV tipos 16 y 18; sarcoma de Kaposi y cánceres hepático, de colon y de pulmón.

Tratamiento inmunosupresor sin trasplante. También existe un mayor riesgo al esperado de desarrollar LNH, carcinoma de células escamosas, hepatocarcinomas y tumores mesenquimales. Una localización no descrita en el grupo de post-trasplantados es el tumor vesical, que es típico de los pacientes tratados con ciclofosfamida.

Inmunodeficiencias congénitas. Las enfermedades con inmunodeficiencia de base genética presentan un riesgo mayor de desarrollar diversas neoplasias: ataxia-telangiectasia (LNH, LA de células T, tumores ováricos, gástricos y hepáticos); síndrome de Wiskott-Aldrich (LNH cerebrales); la inmunodeficiencia combinada severa y la común variable (LNH y carcinomas gástricos). Globalmente, más de la mitad de las neoplasias son LNH.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Los estudios epidemiológicos en las dos últimas décadas en el SIDA han evidenciado un mayor riesgo de desarrollar los siguientes cánceres: sarcoma de Kaposi (SK), LNH (subtipos inmunoblásticos y de Burkitt), LH, carcinomas anales, carcinomas cutáneos, nasales y del oído medio, leiomiomas/leiomiosarcomas, LA y tumores del SNC.

Otros trastornos inmunológicos. Diversas patologías con disminución del sistema de inmunovigilancia, como la artritis idiopática juvenil y el síndrome de Sjögren, presentan un riesgo mayor de desarrollar LNH. También, el incremento de dichos linfomas y otras neoplasias hematopoyéticas en enfermedades tiroideas está relacionado con las alteraciones autoinmunitarias subyacentes. Asimismo, hay mayor frecuencia de LNH y melanomas en supervivientes de LH tratados agresivamente. Es posible que las alteraciones inmunológicas en la enteropatía por gluten intervengan en el incremento de linfomas y adenocarcinomas de intestino delgado (véase cap. 15.18).

TERAPÉUTICA ONCOLÓGICA EN PEDIATRÍA

Se revisa en el capítulo 19.3.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bennett WP. Cancer susceptibility genes: germ line mutations and polymorphisms conferring high risks of neoplasia. En: Ehrlich M. DNA alterations in cancer. Genetic and epigenetic changes. Natick: Ed. Eaton Publishing, 2000. p. 213-26.
- Debatin KM. Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 153-9.
- Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, Berbel Tornero O et al. Factores de riesgo para los linfomas no hodgkinnianos. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 230-8.
- Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, García Castell J et al. Etiología del cáncer infantojuvenil. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 17.
- Ferro Delgado MT, Cabello Albendea P. Bases Moleculares y celulares del cáncer. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y oncología pediátricas. Madrid: Ergon, 2005. p. 249.
- Gómez-Martínez R, Silva-Padilla N, Torres-Sauza B et al. Neoplasias sólidas malignas durante el primer año de vida. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 529-34.
- Gutiérrez MI, Siraj AK, Bhargava M et al. Concurrent methylation of multiple genes in childhood ALL: correlation with phenotype and molecular subgroup. *Leukemia* 2003; 17: 1845-50.
- Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev* 2003; 3: 685-91.
- Hennekam R. Costello syndrome. An overview. *Am J Med Genet* 2003; 117: 42-8.
- Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Proyecciones de población. Resultados nacionales 2001-2070. http://www.ine.es/inebase/
- Peris Bonet R, Giner Ripoll B. Epidemiología del cáncer en la infancia. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid: Ergon, 2005. p. 227.
- Peris-Bonet R, Giner Ripoll B, García Cano A. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP). Estadísticas Básicas 4. 1980-2001. Supervivencia 1980-1997. Valencia: Universitat de València, 2003 (CD-ROM).
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL et al (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005. http://www.seer.cancer.gov/csr/1975-2002/
- Roa JC. Metilación génica en la carcinogénesis y su aplicación en oncología clínica. *Med Clin* (Barc) 2006; 126: 455-7.
- Rowland JM. Molecular genetic diagnosis of pediatric cancer: current and emerging methods. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 1415-35.
- Sarasin A. An overview of the mechanisms of mutagenesis and carcinogenesis. *Mut Res* 2003; 544: 99-106.
- Sotillo-Piñeiro E, Sierrasesúmaga L, Patiño-García A. Telomerase Activity and Telomere Length in Primary and Metastatic Tumors from Pediatric Bone Cancer Patients. *Pediatr Res* 2004; 55: 231-5.
- Steliarova-Foucher E, Berrino F et al. ACCISpass 1.01, software for analysis and presentation of data on incidence and survival of children and adolescents in Europe. Lyon: European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer, 2002.

19.2 Signos y síntomas en oncología pediátrica

M. Castello, G. Ragni

El diagnóstico de un tumor en la edad infantil es complejo, en parte porque la clínica con la que el tumor se manifiesta puede ser leve o similar a otras patologías y en parte porque hacer un diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal en un niño crea una gran dificultad psicológica en el pediatra. Por otro lado, la oncología pediátrica es un campo en el que están teniendo importantes adelantos diagnósticos y terapéuticos, que cambian el pronóstico, siempre que se efectúe el diagnóstico precoz. Hay una creciente atención para los marcadores específicos, el perfeccionamiento de las técnicas no agresivas y las posibilidades y avances de la ecografía, que permite incluso hacer un diagnóstico en la época fetal. Sin embargo, a pesar del avance tecnológico, sigue teniendo gran valor la clínica, punto cardinal del diagnóstico, al igual que una anamnesis detenida. Obviamente, no todos los niños que consultan o van a un hospital presentan patología grave. De ahí la importancia de una amplia anamnesis cuando existe una *sintomatología banal pero con persistencia y resistencia a los tratamientos* efectuados, sobre todo si tales síntomas entran en la categoría de los reseñados en el Cuadro 19.2.1. Igualmente, un fácil alarmismo y el uso indiscriminado de las exploraciones instrumentales o de laboratorio no resuelven el problema: el elemento principal es que el pediatra se conciencie sobre la existencia de esta patología en la infancia y adolescencia. La investigación de cualquier cosa siempre es secundaria a una idea.

Cuadro 19.2.1. Síntomas más comunes que hacen sospechar una tumoración

Síntoma	*Tumor sospechado*
Otorrea crónica	Rabdomiosarcoma Histiocitosis de células de Langerhans
Fiebre recurrente y dolor óseo	Sarcoma de Ewing Leucemia Neuroblastoma
Cefalea matutina con vómitos	Tumor cerebral
Tumefacción en cuello (sin respuesta a los antibióticos)	Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin
Leucocoria	Retinoblastoma
Proptosis (exoftalmos)	Leucemia Neuroblastoma Histiocitosis Rabdomiosarcoma
Hinchazón de la cabeza y cuello	Linfoma no Hodgkin Leucemia
Masa abdominal	Tumor de Wilms Hepatoblastoma Neuroblastoma
Astenia	Leucemia Linfoma
Cojera	Osteosarcoma Neuroblastoma Otros tumores óseos
Dolor óseo	Leucemia Sarcoma de Ewing Neuroblastoma
Hemorragia vaginal	Tumor del saco vitelino Rabdomiosarcoma
Pérdida de peso	Linfoma de Hodgkin

Más fácil y rápido, en cambio, es efectuar un diagnóstico en presencia de un *síntoma inusual* como la presencia de una masa palpable, que obliga siempre a profundizar en un posible diagnóstico oncológico. Por otro lado, suele acompañarse de clínica motivada por la compresión de esta masa sobre órganos vecinos y las alteraciones funcionales que puedan presentarse por la secreción de sustancias por las células tumorales. Esta sintomatología ocurre a veces como corolario de una cuadro clínico inespecífico, como linfadenomegalia, tos, fiebre, dolor, vómitos o diarrea. El *diagnóstico diferencial* es determinante ante algunos síntomas que pueden ser claves para un diagnóstico precoz, tales como: cefaleas, linfadenopatías, dolor óseo y articular, masa abdominal o mediastínica, pancitopenia, leucocitosis o hemorragias (Cuadro 19.2.2).

En este capítulo se revisan las sintomatologías específica o inespecífica de los tumores, presentando el resultado de varios centros de oncología pediátrica y nuestro propio centro sobre la dificultad diagnóstica y los errores sufridos durante el curso del diagnóstico. Se describen una serie de casos clínicos con diagnóstico retrasado, evidenciando que, con frecuencia, el problema está en la poca atención prestada a la anamnesis.

SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Un paciente afecto de tumor puede presentar *síntomas específicos*, como una masa abdominal palpable, que obliga a profundizar en el diagnóstico correspondiendo a un tumor en el 55% de los casos. No obstante, como se ha indicado, la mayor parte presentarán *síntomas inespecíficos* como náuseas, vómitos, fiebre, diarrea o linfoadenomegalia, los cuales son habituales en patología pediátrica, pudiendo comportarse como factores de confusión. Por tanto, *¿cuáles son los problemas para el diagnóstico de un tumor?, ¿qué tiempo transcurre entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico del tumor?, ¿varía este tiempo con la edad?, ¿cuáles son los errores diagnósticos más frecuentes?, ¿cuáles son los errores terapéuticos más frecuentes?* Estas preguntas sólo pueden tener adecuada respuesta mediante una investigación retrospectiva en unidades de oncología pediátrica (Inglaterra, Florida, Pensilvania, Wayne). En el Centro de los autores se han analizado 916 historias de 1963 a 2003 (Fig. 19.2.1). Además, un estudio de este tipo es una gran ocasión para comprender cómo se han producido los errores y cómo se pueden evitar, partiendo de una anamnesis próxima y teniendo en consideración la patología, edad al diagnóstico, sexo, raza, primeros síntomas, tiempo de latencia transcurrido entre el primer síntoma y el diagnóstico (*lag-time*), además del eventual error diagnóstico y los síntomas no convencionales. En el presente estudio, los síntomas encontrados con mayor frecuencia han sido: fiebre, dolor, pérdida de peso, anemia, adenomegalia y, esporádicamente, sudoración, en general acompañada de otros signos. En los 40 años considerados se han incorporado nuevas tecnologías que facilitan el diagnóstico precoz, como son: ecografía, TC, escintigrafía de metiliodobenzilguanidina con yodo marcado (MIBG), escintigrafía ósea y RM, que fueron incorporadas al protocolo diagnóstico a finales de los años 1980. En la Figura 19.2.2. se evidencia que, prescindiendo de estas inno-

Cuadro 19.2.2. Signos y síntomas de algunos tumores y su diagnóstico diferencial básico en pediatría

Clínica	*Diagnóstico diferencial*	*Tumoración*
Cefalea, vómito matutino	Hemicránea, sinusitis	Tumor cerebral
Linfoadenopatía	Infecciones	Linfoma
Dolor óseo	Infección Traumatismo	Tumor óseo Neuroblastoma
Tumoración abdominal	Estreñimiento Quiste renal Vejiga llena	Tumor de Wilms
Masa mediastínica	Infección Quiste	Linfoma
Pancitopenia	Infección	Leucemia
Hemorragias	Coagulopatía	Leucemia

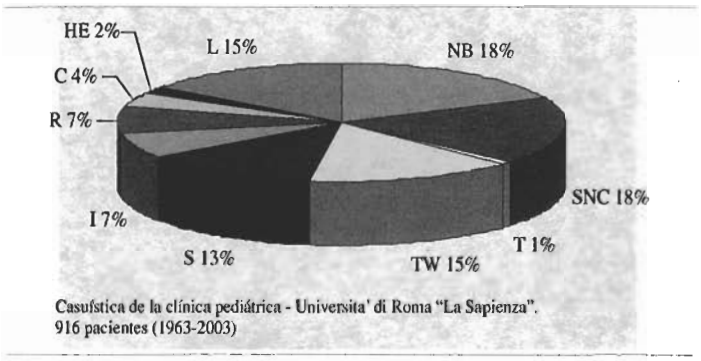


Figura 19.2.1. Distribución porcentual de la patología tumoral. NB: neuroblastoma; SNC: tumor del sistema nervioso central; T: teratoma; TW: tumor de Wilms; S: sarcoma, I: histiocitosis, R: retinoblastoma; C: carcinoma; HE: hepatoblastoma; L: linfoma.

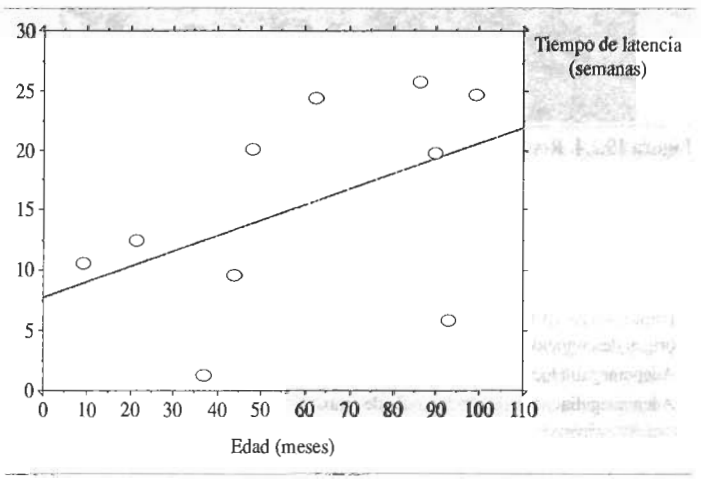


Figura 19.2.2. El tiempo de latencia aumenta al aumentar la edad del paciente.

vaciones tecnológicas, el tiempo que transcurre entre el inicio de la clínica y el diagnóstico del tumor aumenta con la edad del paciente.

El *lag-time* ha sido igualmente correlacionado con la edad en otros estudios como el de Pollock, que muestra aumento significativo con la edad, exceptuando el linfoma de Hodgkin. También se ha valorado el tiempo de latencia según el tipo de tumor, con un mínimo de 21 días para el neuroblastoma y un máximo de 72 para el sarcoma de Ewing. Otros factores de interés son: sexo (la mujer muestra un *lag-time* significativamente superior para el linfoma no Hodgkin e inferior para el sarcoma de Ewing), raza (el niño blanco con respecto al negro tiene un tiempo significativamente superior para el neuroblastoma) y localización del tumor (para los tumores del SNC es significativamente superior, estando también influenciado por la edad, sexo, raza y distribución geográfica), estadio del tumor y estructura del sistema sanitario. La evaluación del tiempo de latencia en el diagnóstico se ha realizado en tumores específicos, como el de Wilms, linfoma Hodgkin y no Hodgkin gracias a los progresos tecnológicos, aportando cifras dispares con el paso del tiempo: desde 2,8 semanas para el nefroblastoma hasta 13,3 semanas para las neoplasias del SNC (Saha), destacando siempre la correlación con el factor edad. Se deduce, lógicamente, que el lapso de tiempo para el diagnóstico es menor cuando hay síntomas más específicos: masa abdominal, tumefacción, convulsión, alteración motora o visual, permite hacerlo en un relativamente tiempo breve. Errores diagnósticos y mayor latencia son frecuentes en el caso de clínica difuminada o, simplemente, síntomas genéricos. En tal situación, son elementos a favor de un diagnóstico precoz: los conocimientos del pediatra, la capacidad y calidad de la duda diagnóstica, el pensar que existe esta patología en la edad pediátrica y la motivación psicológica que permite al médico orientar o rechazar el diagnóstico de tumor. Estudios desarrollados en la *Wayne University* demuestran la reducción significativa de la muerte precoz en oncología pediátrica en los últimos 20 años, relacionándola con la mejoría de las posibilidades diagnósticas y terapéuticas pero, fundamentalmente, por la mejor atención pediátrica y de la medicina general a esta patología.

Cuadro 19.2.3. Clínica sugestiva de la necesidad de efectuar TC/RM en la cefalea infantil

- Presencia de alteración neurológica
- Papiledema. Disminución agudeza visual, pérdida de visión
- Vómitos persistentes que aumentan en frecuencia o aparecen post-cefalea
- Cambios en las características de las cefaleas, intensidad o frecuencia
- Cefalea recurrente matutina o que despierta del sueño
- Desaceleración del crecimiento
- Diabetes insípida
- Edad igual o menor de 3 años
- Neurofibromatosis
- Antecedente de radioterapia craneal en niño afecto de LLA

Cefalea

Es un síntoma genérico (véase cap. 23.15), pero crucial, para el diagnóstico de tumores del SNC, como muestra el *caso clínico 1*: niña de 12 años. En marzo de 2002, presenta cefaleas con vómitos matutinos intermitentes. En el primer ingreso hospitalario presenta nistagmo de OD con RM sin contraste normal. Dada de alta, los síntomas persisten durante meses. El segundo ingreso lo efectúa por sospecha de patología gastrointestinal, siendo todas las exploraciones negativas. El diagnóstico es de vómitos psicógenos, asociados a ataxia, siendo enviada al psicólogo del hospital. Después de unos meses en la escuela, presenta convulsiones y pérdida de conciencia, siendo enviada de urgencias a un hospital periférico desde donde es trasladada a un hospital de referencia. Se efectúa TC encefálica que evidencian hidrocefalia y tumor cerebral. *La histología demuestra meduloblastoma.*

La cefalea es un síntoma frecuente en Pediatría, a veces banal, que debe suscitar curiosidad diagnóstica. Raramente será debida a un tumor, pero debe tenerse presente esta posibilidad, sobre todo si son episodios de cefalea matutina repetida, que suele acompañarse de vómitos, no explicables por otra causa (Cuadro 19.2.3). Se ha comprobado que está presente en la siguiente proporción: tumores supratentoriales (vómitos 46%, cefaleas 43%), tumor subtentoriales (vómito 76%, cefalea 59%). La cefalea será valorada en oncología según el siguiente criterio: a) bajo riesgo: cefalea de duración superior a 6 meses sin otra clínica (seguimiento clínico); b) riesgo intermedio: cefalea migrañosa con exploración neurológica normal; c) alto riesgo: cefalea de duración inferior a 6 meses con examen neurológico alterado (indicación de TC o RM). En un paciente con cefalea persistente es siempre obligada una exploración neurológica. Según datos de Flores, los tumores del SNC muestran un *lag-time* superior a otros. Únicamente el 38% se habían diagnosticado en el primer mes de presentación de la sintomatología, contra un 84% de tumor de Wilms y un 80% de leucemia. Sin embargo, Harning y Charney recuerdan que el 95% de pacientes afectos de tumor cerebral presentan alguna anomalía neurológica. En la anamnesis se debe insistir en la duración del síntoma, localización del dolor, gravedad, circunstancia desencadenante y tipo de presentación.

Además de lo indicado, se debe sospechar una neoplasia cerebral en caso de cefalea recurrente matutina, si despierta al niño durante el sueño, si es invalidante, con cambios en la calidad y frecuencia. Es oportuna una consulta oftalmológica con la finalidad de descubrir la presencia de papiledema, signo de hipertensión endocraneal y al neuropediatra. El diagnóstico se considera más probable cuando el examen neurológico es positivo, hay papiledema y vómitos persistentes, que aumentan con la cefalea o la preceden. En estos casos la RM (Fig. 19.2.3) resulta hoy indispensable para evidenciar o excluir la presencia de una neoplasia. En la propia revisión de los *errores diagnóstico-terapéuticos en tumores del SNC* destacan el diagnóstico previo equivocado de gastroenteritis, epilepsia, traumatismo y enfermedad psicosomática, por el cual los pacientes habían recibido como tratamiento antibióticos, antiepilépticos, antiinflamatorios-antipiréticos, ansiolíticos, antihistamínicos y antidiarreicos.

Caso emblemático de error diagnóstico se describe en el *caso clínico 2*: niño de 5 años que consulta al pediatra por inclinación de la cabeza

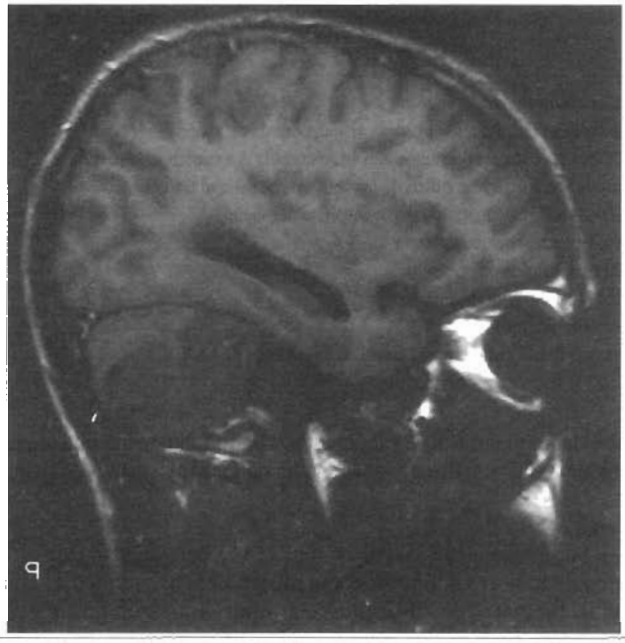


Figura 19.2.3. Resonancia magnética: meduloblastoma.

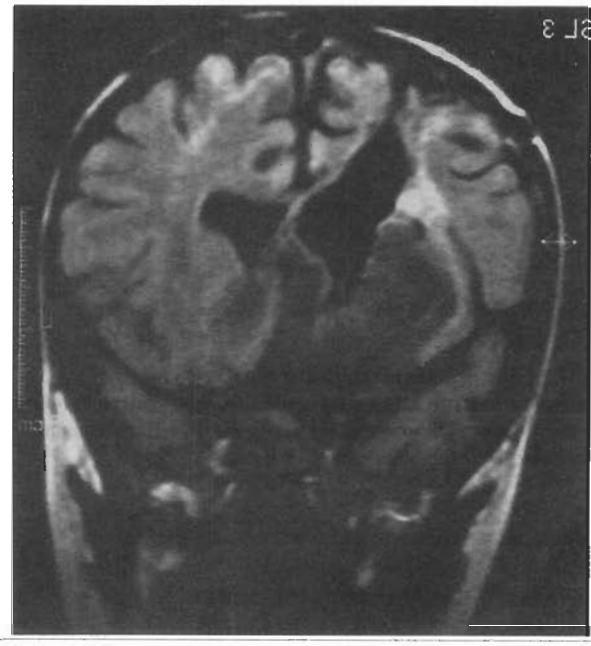


Figura 19.2.4. Resonancia magnética: astrocitoma.

hacia el lado izquierdo. Como persiste el síntoma, un segundo pediatra consulta con el neuropediatra. Éste, durante el examen, requiere al niño que enderece la cabeza; sigue la indicación y, durante unos segundos, la sitúa hacia la derecha, pasando inmediatamente a su posición inicial. La conclusión es que había que darle una reprimenda cuando la inclinaba hacia la izquierda ya que era una forma de comportamiento. A los 4 meses inicia vómitos y es enviado al servicio de Oncología. Hipótesis diagnóstica errónea: epilepsia, meningitis, problema visual, enfermedad psicosomática, recibiendo diferentes tratamientos hasta que, finalmente, los vómitos indicaron la RM (Fig. 19.2.4). *Diagnóstico: astrocitoma.*

En el propio estudio retrospectivo, los síntomas que inicialmente presentan los tumores del SNC han sido: vómitos (47%), cefaleas (39%), clínica neurológica (7%), otros (7%). Por tanto, la presencia de cefaleas y vómitos son síntomas de alarma que deben ser estudiados en profundidad, sobre todo si cambia el estado de salud del niño. El análisis epidemiológico de *Delaware Valley Pediatric Tumor Registry* demuestra que en los últimos 15 años la frecuencia del tumor del SNC aumenta un 2,7% por año, fundamentalmente gliomas y meduloblastoma. En suma, hay que prestar especial atención al niño que presenta cefalea y vómitos.

Linfadenopatía

Es un hallazgo frecuente en el niño (véase cap. 18.16). En general, se considera aumentado de tamaño un ganglio cuando supera el diámetro máximo de 10 mm, a excepción de los epitrocleares considerados a partir de los 5 mm y los inguinales a partir de los 15 mm. La mayor parte es de origen infeccioso. En la valoración inicial es muy importante una cuidadosa anamnesis y una exploración clínica general del enfermo. Lo primero a determinar es si se trata de una adenopatía aislada o generalizada (adenomegalias en dos o más zonas no contiguas). Aunque no es posible generalizar, la adenopatía neoplásica es de consistencia dura, sin movilidad ni eritema local. Una *adenopatía localizada* en zona extracervical es más sospechosa que una laterocervical, siendo justificado en estos casos, si excede de 2,5 cm, efectuar un estudio de la misma incluida la biopsia. El linfoma no Hodgkin y el neuroblastoma son los que con mayor frecuencia se manifiestan por adenomegalia localizada, sobre todo si se asocia a otros signos, como una masa torácica o abdominal y alteración del hemograma.

El diagnóstico diferencial es más difícil en las *adenopatías del cuello* cuando no se acompañan de signos inflamatorios, en general motivadas por infecciones agudas o crónicas de vías altas respiratorias (véase cap. 18.16). Una adenopatía localizada en cabeza o cuello, crónica y persistente o progresiva, es sospechosa de malignidad, aunque los linfomas no suelen presentarse así. La edad es muy útil para el diagnóstico diferencial: 1) edad inferior a 6 años: neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, rabdomiosarcoma y linfoma de Hodgkin. 2) Entre 7-13 años, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, menos frecuentes cáncer tiroideo y rabdomiosarcoma. La *localización mediastínica* presenta peculiares problemas diagnósticos (véase cap. 16.21). Según Bower, en una serie de 173 casos en el 43% se trata de una neoplasia. En la Universidad de Minnesota de 68 casos localizados en zona mediastínica anterior, el 43% eran linfoma de Hodgkin, 25% linfomas no Hodgkin, 17% leucemia y 9% histoplasmosis.

Cuadro 19.2.4. Parámetros que aconsejan una biopsia ganglionar

- Aumento de tamaño de una adenopatía presente más de 2-3 semanas
- Adenomegalia que no disminuye en 5-6 semanas o que no regresa a su tamaño fisiológico en 10-12 semanas especialmente si se asocia a pérdida de peso, fiebre de origen desconocido o hepatoesplenomegalia
- Adenomegalia localizada en espacio supraclavicular o base de cuello
- Adenomegalia asociada a radiografía de tórax patológica

La *evolución clínica* es una guía para la aproximación diagnóstica: a) una adenomegalia que aumenta debe ser controlada. b) En 2 ó 3 semanas una adenopatía no maligna debe regresar a la normalidad. Si se acompaña de signos inflamatorios y fiebre se iniciará terapéutica antibiótica empírica que cubra a estreptococos y estafilococos añadiendo, en caso de apreciarse infección dentaria, terapéutica antianaerobios. Puede estar indicado un examen hemático completo y cultivo. c) Si no hay respuesta a la antibioterapia, en caso de que fluctúe o la dimensión sea superior a 2,5 cm, debe pasarse a examen nivel dos, practicando radiografía de tórax y, según la historia, serología para virus, bacterias y hongos. En caso de anomalía en la radiografía de tórax, anemia, trombocitopenia o hepatoesplenomegalia, debe seguirse con punción medular y biopsia ósea. En el Cuadro 19.2.4. se exponen los *criterios para indicar biopsia ganglionar*. En el momento de la biopsia debe obtenerse material para cultivos diversos, histología y marcadores celulares.

Dolor óseo y articular

Síntoma específico que frecuentemente se presenta con patología tumoral. Es representativo el *caso clínico 3*: varón de 7 6/12 años que presenta un episodio de tonsilitis tratado por homeopatía. Acusa dolor en la nuca y pierna derecha. Se diagnostica de enfermedad reumática, tratándose con corticoterapia y aspirina. Al cabo de poco tiempo, inicia de nuevo el dolor en pierna derecha y tobillo izquierdo, haciéndose el diagnóstico de artritis reumatoide y tratamiento con aspirina a altas dosis. Después de 7 meses continúa con la clínica y es enviado al Servicio de Oncología Pediátrica. *Exámenes complementarios:* radiografía de extre-

Figura 19.2.5. Lesiones óseas en el neuroblastoma diseminado.

midad inferior (Fig. 19.2.5). Ecografía, gammagrafía con MIGB. Catecolaminas urinarias. *Diagnóstico: neuroblastoma estadio 4.*

En el *dolor oncológico* participa la afectación ósea, nerviosa o visceral regional. El dolor óseo es muy típico de neoplasia. Suele ser un síntoma específico como en el neuroblastoma metastásico, en el sarcoma de Ewing y osteosarcoma. Al inicio es intermitente, progresando hacia el empeoramiento. Puede a veces desaparecer semanas o meses como en el sarcoma de Ewing. El tiempo que transcurre entre la aparición del dolor y su diagnóstico es de 8 a 12 meses. En el Cuadro 19.2.5. se resume la historia clínica y diagnóstica en el osteosarcoma donde destaca que, en el 18%, el dolor óseo es el signo inicial. Para más datos, véase el capítulo 24.8. Artralgia y dolor óseo pueden ser los signos de presentación de una leucemia aguda, siendo el dolor articular, en muchas ocasiones, confundido con enfermedad reumática. En un niño con sospecha de artritis, anemia o leucopenia y radiología ósea normal, deberá examinarse la médula ósea. El dolor óseo como síntoma de leucemia se ha encontrado en el 27-36% de los casos. En una revisión de 107 niños afectos de LLA, el 21% presentaban dolor óseo, de los cuales sólo el 48% tenían modificaciones radiológicas (véase cap. 19.4). En un niño con dolor óseo articular asociado a tumefacción o limitación funcional debe efectuarse un examen radiológico, el cual es muy importante para conocer la extensión de la lesión, aunque no puede ser utilizado para un diagnóstico definitivo, ya que no existen lesiones patognomónicas. Éste se efectuará mediante biopsia y estudio histopatológico.

El *caso clínico 4* muestra cómo un dolor óseo invalidante y prolongado es subvalorado, no efectuando el diagnóstico de sarcoma óseo: niño de 15 años de edad con dolor continuo dorso-lumbar, tratado con antiálgicos. Desde hace 4 meses el dolor persiste de forma invalidante y es diagnosticado de hernia discal para la cual no se efectúa tratamiento. Después de otros 4 meses aparece clínica neurológica con tetraparesia, por lo cual es ingresado de urgencias en el Servicio de Neurocirugía donde se efectúa una TC con contraste. *Diagnóstico: sarcoma óseo vertebral.*

Masa abdominal

Una masa abdominal palpable es de los signos más frecuentes de tumoración en el niño (véase cap. 19.6). Es conocida la existencia de tumoraciones benignas y de pseudotumor, lo cual debe comprobarse para efectuar un diagnóstico precoz. La historia clínica es fundamental para significar si determinados síntomas pueden tener relación con la masa, este es el caso de localización en fosa renal. En el Cuadro 19.2.6 se evidencia que se trata de un signo emblemático del tumor de Wilms, así como en el Cuadro 19.2.7 se recuerdan los errores más frecuentes. La edad del paciente es importante: una masa en zona renal en un neonato irá a favor de neoplasia renal; si resultara maligna se sospechará nefroma mesoblástico o neuroblastoma. En el Cuadro 19.2.8. se aprecia la frecuencia de masa abdominal como signo inicial de neuroblastoma. En ausencia de este hallazgo puede ser difícil tanto el diagnóstico como la terapéutica, por lo menos inicialmente (Cuadros 19.2.9 y 19.2.10). En un niño de más edad la masa abdominal se asocia con más frecuencia a leucemia o linfoma. El examen clínico del abdomen debe ser acompañado de exploración anal y vaginal y la comprobación diagnóstica con ecografía abdominal, radiografía de tórax y TC abdominal con o sin contraste (Fig. 19.2.6).

Cuadro 19.2.5. Clínica y diagnóstico en el osteosarcoma infantil

Síntomas iniciales más frecuentes	
• Presencia de tumoración	46%
• Dolor abdominal	25%
• Dolor articular	18%
• Exoftalmos	6%
• Disnea	4%
Errores diagnósticos y terapéuticos previos	
• Infección respiratoria	
• Bronconeumonía	
• Traumatismo	
• Enfermedad reumática	
Tratamientos erróneos previos al diagnóstico (16 casos)	
• Antibióticos	11
• Antiinflamatorios y antisépticos	4
• Cirugía	0
• Otros (antihistamínicos, antidiarreico, etc.)	1

Cuadro 19.2.6. Clínica más frecuente en el tumor de Wilms

• Masa abdominal	53%	• Fiebre	8%
• Dolor abdominal	23%	• Otros	1%
• Hematuria	15%		

Cuadro 19.2.7. Errores diagnóstico-terapéuticos previos al diagnóstico de tumor de Wilms

• Infección respiratoria	6	• Antibiótico	4
• Gastroenteritis	6	• Cirugía	1
• Traumatismo	3	• Antiinflamatorio	0
• Infección	1	• Otros (antihistamínicos, antidiarreicos, antibióticos)	3

Cuadro 19.2.8. Clínica inicial del neuroblastoma

• Presencia de masa	36%	• Dolor abdominal	9%
• Fiebre	14%	• Dolor articular	7%
• Diarrea	13%		

Cuadro 19.2.9. Errores diagnósticos previos al diagnóstico de neuroblastoma

• Infección respiratoria	17	• Traumatismo	4
• Artritis reumática	9	• Anemia	3
• Gastroenteritis	8		

Cuadro 19.2.10. Tratamiento efectuado antes del diagnóstico de neuroblastoma

• Antibióticos	32
• Antipiréticos-antiinflamatorios	19
• Cirugía	1
• Otros (antihistamínicos, antidiarreicos, antibióticos, etc.)	

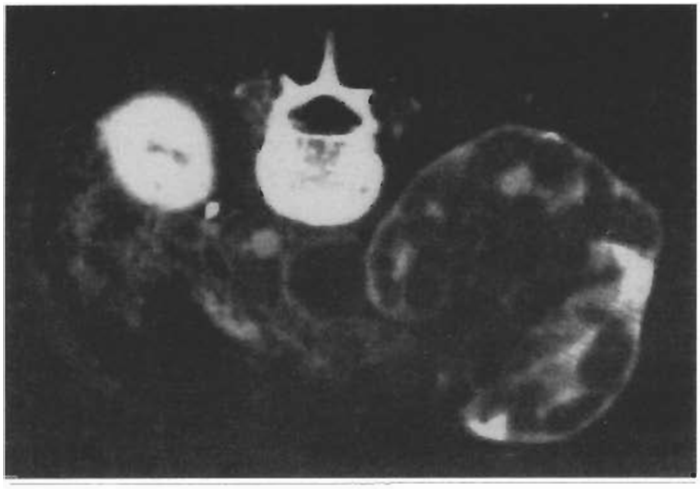


Figura 19.2.6. Tomografía computarizada: masa abdominal en tumor de Wilms.

El *caso clínico 5* recuerda que un dolor abdominal persistente y no resuelto con la terapia efectuada no permitió el diagnóstico correcto hasta la aparición de una masa abdominal: niña de 5 3/12 años que consulta por dolor en fosa ilíaca derecha. Diagnosticada de apendicitis se efectuó apendicectomía. El dolor abdominal persiste en relación con las comidas, acompañándose de vómitos, indicándose tratamiento para gastritis. Otras hipótesis diagnósticas erróneas: hepatitis, infección de vías urinarias, mononucleosis, traumatismo. Posteriormente se evidencia una masa abdominal palpable asociada a vómitos. Consulta al Servicio de Oncología 4 meses después del inicio de los síntomas. *Se efectúa una RM abdominal confirmándose la tumoración abdominal. Se practica biopsia siendo histológicamente un tumor de Wilms.*

Masa mediastínica

El mediastino es la localización más frecuente de neoplasia intratorácica tanto de naturaleza benigna como maligna. Para datos de anatomía y otros véase el capítulo 16.21. Las lesiones más comunes en mediastino anterior son: linfoma, timo, teratoma, lipoma, angioma y tumoración tiroidea. En el mediastino medio se encuentran: linfomas, adenopatías metastásicas o infecciosas, quiste pericárdico o broncógeno, lesión esofágica y hernia de Morgagni. En el mediastino posterior son tumores neurogénicos (son el 20% de los tumores mediastínicos primitivos). Se originan en las raíces del nervio espinal o ganglio simpático en zona paravertebral correspondiendo a neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, neurofibroma, neuroleiomioma y, raramente, feocromocitoma. Otras tumoraciones del mediastino posterior son el quiste enterógeno, meningocele torácico, sarcoma de Ewing, linfoma o rabdomiosarcoma.

Las masas mediastínicas pueden ser asintomáticas o presentar síntomas por compresión de órganos vecinos. Es frecuente su descubrimiento accidental en una radiografía de tórax de rutina. Como métodos exploratorios son útiles la radiografía de contraste baritado, fluoroscopia, TC y RM. En todo caso, el diagnóstico final, como siempre, es histopatológico. Uno de los diagnósticos histopatológicos más frecuentes es el tumor de pequeñas células redondas, que puede corresponder a un sarcoma óseo de Ewing, rabdomiosarcoma, linfoma o leucemia.

Pancitopenia o hemorragia

En la invasión medular de origen tumoral pueden presentarse anemia, leucopenia y trombocitopenia bien asociadas o individualmente. Por orden de frecuencia, las *neoplasias que invaden la medula ósea* son: leucemia linfoblástica y, más raramente, la mieloide, neuroblastoma, linfoma y con menos frecuencia, sarcoma de Ewing y rabdomiosarcoma. La sintomatología puede ser una simple anemia, en general de evolución crónica y en algunos casos de linfoma en forma de anemia hemolítica autoinmune. La trombocitopenia se asocia con frecuencia a CID, que puede constituir el signo inicial de un tumor agresivo y diseminado como el neuroblastoma y el rabdomiosarcoma. La hemorragia secundaria a plaquetopenia grave puede ser un signo secundario de invasión medular tumoral o bien una alteración de la coagulación causada por el propio tumor. Esta complicación es típica de leucemia linfoblástica aguda, linfoma, rabdomiosarcoma, leucemia mieloide aguda y, más raramente, del neuroblastoma.

El *caso clínico 6 describe cómo un neuroblastoma puede manifestarse con signos que dificultan el diagnóstico*: niña de 2 3/12 años que ingresa por petequias diseminadas por todo el cuerpo. Desde hace un tiempo presenta astenia, pérdida de apetito y múltiples infecciones recurrentes. Muestra un descenso de peso desde los últimos 6 meses. Se diagnostica de plaquetopenia postinfecciosa, idiopática o autoinmune, y se administra corticoterapia, con lo que mejora. Tres meses después reaparecen las petequias sin ninguna otra sintomatología y es remitida para efectuar una ecografía abdominal que demuestra una masa suprarrenal. Exploraciones complementarias: laboratorio, ecografía abdominal, biopsia ósea, aspirado medular y RM abdominal. *Diagnóstico: neuroblastoma suprarrenal con invasión medular y lesiones óseas (estadio IV).*

Leucocitosis

Un recuento con leucocitosis aparece habitualmente en las leucemias, superior a 10.000/mm^3 en el 45% y a 100.0000/mm^3 en el 10% de los casos. El diagnóstico diferencial se debe efectuar con infecciones, reacciones leucemoides a veces ligadas a tratamiento esteroideo, frecuente en su administración preparto. Otra reacción leucemoide es la eosinofílica, que puede asociarse a parasitosis, periarteritis nodosa, alergia y, más raramente, a linfoma de Hodgkin o leucemia linfoblástica aguda.

Otra sintomatología

El neuroblastoma es un tumor generado en el sistema nervioso simpático (véase cap. 19.8), por lo que su clínica variará con la diferente localización, así como por la secreción de citocinas con clínica paraneoplásica. Sintomatología derivada del crecimiento tumoral puede ser: síndrome de Bernard-Horner, síndrome de la vena cava superior, hidrocefalia, ceguera, nódulos subcutáneos, reacciones leucemoides y otras. En otras ocasiones la clínica no está directamente ligada con el tumor como es diarrea, opsomioclono, crecimiento retardado, síndrome de Cushing, distrofia pseudomuscular, insuficiencia cardíaca o síndrome de apneas tipo "maldición de Ondine".

Se han señalado formas de presentación insólitas en otras neoplasias, como prurito, glomerulonefritis, dermatomiositis o disautonomía familiar en el linfoma de Hodgkin; eritrocitosis, trombocitosis o síndrome de la cava inferior en el neuroblastoma; hipercalcemia, neutropenia cíclica, eosinofilia, lupus y artritis reumatoidea en la leucemia linfoblástica aguda, lo mismo que síndromes malformativos múltiples. Esta sintomatología inespecífica puede retrasar el diagnóstico incluso en Servicios de Oncología Pediátrica, si bien la evolución de la enfermedad en general aclara la verdadera naturaleza del cuadro.

Caso clínico 7: niña de 2 años que manifiesta parálisis facial izquierda, diagnosticada como *a frigore*; se acompaña de dolor de extremidad inferior derecha con rotación del pie y otalgia izquierda (diagnóstico, otitis), tratada con antibióticos. Posteriormente aparece fiebre por las tardes y ataxia. En la otoscopia se evidencia una neoformación blanquecina en conducto auditivo externo con secreción purulenta (diagnóstico de pólipo del conducto auditivo externo). Tratamiento inespecífico. Después de 4 meses ingresa en el Servicio de Oncología Pediátrica por persistencia de la clínica. Por RM craneal se muestra una masa mastoidea. *El estudio histológico de la biopsia demuestra una histiocitosis.* La histiocitosis es un tipo de patología neoplásica que habitualmente se presenta con clínica atípica (véase cap. 19.10). En estos casos una anamnesis cuidadosa y el conocimiento de la enfermedad pueden ayudar a la sospecha diagnóstica. En la Figura 19.2.7 se presentan lesiones óseas de histiocitosis.

Conclusiones

La patología tumoral puede evolucionar de manera subclínica durante tiempo o puede manifestarse como una patología grave. El diagnóstico se basa en una atenta anamnesis y en que, ante la sospecha de un proceso tumoral, se debe trasladar al paciente a un centro especializado donde, en un tiempo relativamente breve, se puedan hacer los procedimientos diagnósticos adecuados. El correcto análisis del signo que revela un tumor

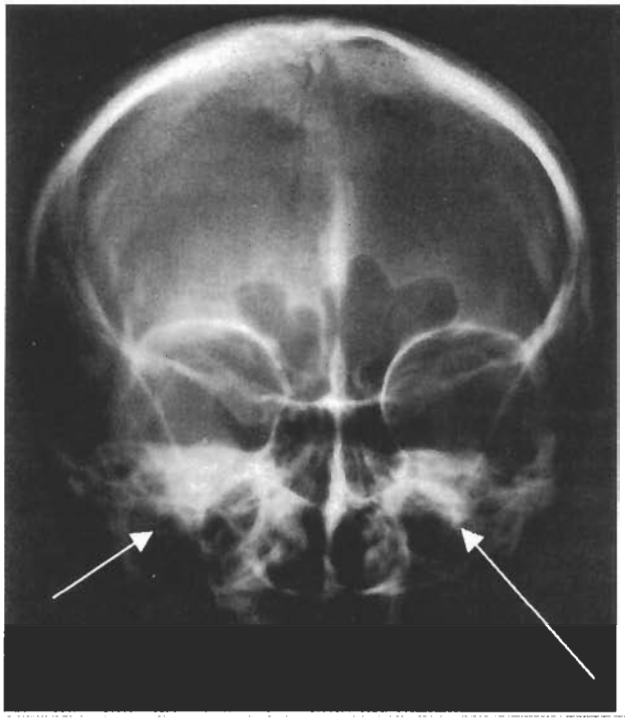


Figura 19.2.7. Lesiones óseas de histiocitosis.

no debe asumir un carácter punitivo. En efecto, como describe McClain, el retraso en el diagnóstico y estadio del Hodgkin no se relaciona con la aparición de recidivas. Lo mismo advierte Halperin en una revisión sobre el meduloblastoma. No obstante, partiendo de la presunción de que una más larga duración del síntoma corresponde a una enfermedad en estadio más avanzado, se comprueba que la duración del síntoma inicial se correlaciona inversamente con el estado de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica ha presentado una serie de síntomas de alarma que deben guiar al médico hacia un diagnóstico de patología neoplásica, lo que se ha divulgado en especial para países en vías de desarrollo (*Childhood Cancer South Africa Foundation*). El acrónimo usado recordaba a Saint Siluan, un monje ruso fallecido después de haber rezado como eremita en el monte Atos por todos los hombres del mundo. SILUAN (S: *see*, I: *eye*, L: *lump*, U: *unexplained*, A: *aching*, N: *neurological signs*) (Cuadro 19.2.11).

Cuadro 19.2.11. Avisos sobre el cáncer infantil

S (*seek*-buscar)	Requerir la ayuda profesional ante un síntoma persistente
I (*eye*-ojo)	Mancha blanca en el ojo, ceguera, protrusión ocular
L (*lump*-masa)	Abdominal, pélvica, articular, testicular, en cabeza o cuello, ganglios linfáticos
U (*unexplained*-inexplicable)	Fiebre, pérdida de peso y apetito, afectación general, hemorragia
A (*aching*-dolor)	Óseo, articular, espalda, fracturas patológicas
N (*neurological signs*-signos neurológicos)	Modificación del comportamiento, del equilibrio, cefalea, hidrocefalia, alteración de la marcha y adquisiciones psicomotoras

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Delrue MA, Arveiler B, Lacombe D. Syndrome de Costello: aspects cliniques et risque tumoral. *Arch Pediatr* 2002; 202; 9: 1059-63.
- Edgeworth J, Bullock P, Bailey A et al. Why are brain tumors still being missed? *Arch Dis Child* 1996; 74: 148-51.
- Flores LE, William DL, Bell DA, et al. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *Am J Dis Child* 1986; 40: 684-6.
- Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 2001; 91: 1444-50.
- Hamre MR, Williams J, Chuba P et al. Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 343-7.
- Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005.
- Marec-Berard P, Delafosse C, Foussat C. Cancer-related bone pain in children. *Arch Pediatr* 2005; 12: 191-8.
- McClain KL, Heise R, Day DL et al. Hodgkin's disease in children: correlation of clinical characteristics, staging procedures, and treatment at the University of Minnesota. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 147-54.
- Pollock BH, Krischer JP et al. Interval between symptoms onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 1991; 119: 725-31.
- Saha V, Love S, Eden T et al. Determinants of symptoms interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 1993; 68: 771-4.
- Santiago Medina L, Kuntz KM, Scott P. Children with headache suspected of having a brain tumor: A cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. *Pediatrics* 2001; 108: 255-63.
- Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006.

19.3 Terapéutica oncológica en pediatría

L. Sierrasesúmaga

El tratamiento del cáncer infantil es un reto complejo que siempre requiere un abordaje multidisciplinario. La estrategia actual en el tratamiento de los tumores malignos del niño exige una adecuada combinación de los tres métodos clásicamente empleados: *cirugía, radioterapia y quimioterapia*. De su correcta utilización dependerá en gran parte el futuro de los niños afectos de cáncer. Una sospecha clínica de un cáncer infantil y más aún si está sustentada por pruebas radiológicas o de laboratorio básicas, es siempre una situación de urgencia. La prontitud en el diagnóstico y en el inicio de un tratamiento adecuado es un factor de buen pronóstico aceptado. Por otra parte, el componente psicoemocional que supone para la familia, e incluso para el propio pediatra, la posibilidad de un diagnóstico que entraña tanta gravedad, hace muy recomendable el actuar con la máxima diligencia. No es una buena práctica clínica establecer demoras en el envío del paciente hacia una consulta hospitalaria especializada en oncología pediátrica, realizando estudios complementarios que aseguren el supuesto diagnóstico a través de vías ordinarias de petición de pruebas, habitualmente mucho más lentas de lo necesario. Una buena práctica clínica es considerada si entre el inicio de la sospecha de la enfermedad y su confirmación diagnóstica no hay una demora superior a una semana, cosa que rara vez ocurre (véase cap. 19.2).

Por otro lado, es importante recordar que "el diagnóstico de certeza de una enfermedad maligna exclusivamente se sustenta en la confirmación anatomopatológica de la naturaleza maligna de la lesión, tras estudio mediante toma biópsica de una porción representativa de la lesión tumoral en el caso de los tumores sólidos o bien tras el estudio de una muestra de médula ósea en el caso de las leucemias".

Establecido el diagnóstico cierto de cáncer, se debe proceder a *estadiar* la enfermedad, es decir, conocer con exactitud toda la extensión de la misma en el organismo, con objeto de poder diseñar un abordaje terapéutico adecuado y, además, establecer un pronóstico. La intensidad

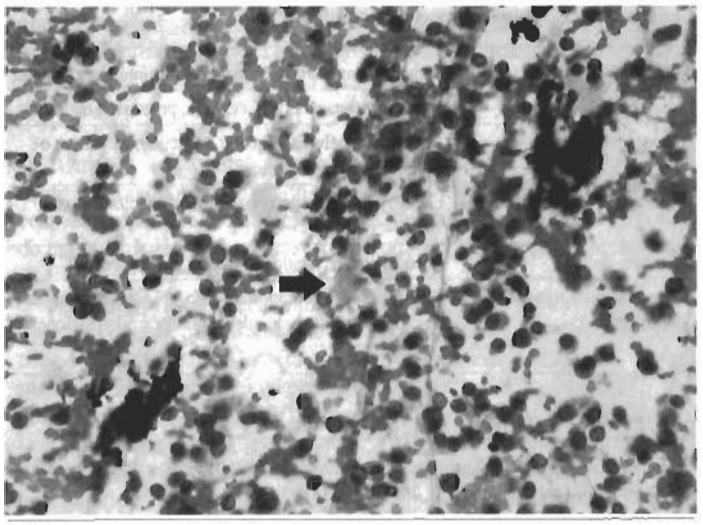


Figura 19.3.1. Muestra de carcinoma medular de tiroides tomada por técnica de PAAF. La flecha indica la presencia característica de material de amiloide.

del tratamiento en una mayoría de ocasiones va a depender de estos dos factores, pudiendo establecerse una reducción en situaciones de enfermedad localizada y buen pronóstico, con la consiguiente reducción de efectos secundarios no deseados. El tratamiento de estas enfermedades debe realizarse en *unidades especializadas* que dispongan de suficiente experiencia y de los medios técnicos necesarios. Asimismo, es muy importante que los pacientes sean incluidos en protocolos nacionales o internacionales de tratamiento, de forma que cada experiencia individual enriquezca el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y permita seguir avanzando hasta conseguir la completa curación de las enfermedades oncológicas junto con una minimización de los efectos secundarios del tratamiento.

CIRUGÍA

Es esencial en el diagnóstico y el tratamiento de los tumores malignos. La *biopsia* preferentemente será realizada a cielo abierto, lo que permite, tanto la obtención de un fragmento tumoral suficiente, como el examen de la zona peritumoral y la valoración de una posible exéresis quirúrgica del tumor. La *punción-biopsia* está indicada únicamente en las tumoraciones con afectación de la médula ósea y, como estudio complementario, en los linfomas y aspiración de líquidos biológicos (pleura, peritoneo, etc.). La *PAAF* (punción-aspiración con aguja fina) es una técnica muy extendida que sirve para orientar el diagnóstico e indicar la realización de una ampliación de pruebas diagnósticas. Sólo de forma excepcional, el diagnóstico de cáncer debe estar sustentado de forma exclusiva en este procedimiento (Fig. 19.3.1).

Exéresis tumoral. Si es posible realizarla en forma total, es sin duda el mejor tratamiento de todo tumor maligno. Sin embargo, en una mayoría de tumores infantiles, ha pasado a ocupar un segundo lugar en la estrategia terapéutica, al utilizarse inicialmente pautas de quimioterapia adyuvante, que inducen una citorreducción importante y permiten a las pocas semanas un abordaje tumoral más cómodo, con menos riesgo de efectos secundarios adversos y mayores garantías de obtener una resección completa. Finalmente, la búsqueda de adenopatías u otros órganos afectados permitirá establecer la futura estrategia para el tratamiento complementario con radioterapia y quimioterapia. La *cirugía profiláctica* interviene para eliminar procesos con alto riesgo de malignización, como es la extirpación de una poliposis cólica, la resección en la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), testículo ectópico o gónada disgenésica, o bien atresia de vías biliares. Se habla de *linfadenectomía profiláctica* para designar la extirpación ganglionar, por ejemplo, la linfadenectomía retroperitoneal en los tumores testiculares y rabdomiosarcoma paratesticular o la linfadenectomía axilar e ileofemoral en el rabdomiosarcoma del tronco.

Cuadro 19.3.1. Clasificación de las técnicas en radioterapia

Radioterapia externa
- Tipo de radiación
  - Electromagnética
    - Rayos X: ortovoltaje; rayos X de alta energía
    - Rayos γ: Co^{60}, Cs^{137}, Ir^{192}, Pd^{103}, I^{125}
  - Partículas
    - Electrones
    - Pesadas: neutrones, protones, mesones p, C^{12}, He^{2+}
- Técnicas de tratamiento
  - Radioterapia convencional
    - Radioterapia convencional
  - Técnicas especiales
    - Radiocirugía
    - Radioterapia estereotáctica
    - Radioterapia intraoperatoria
    - Intensidad modulada
    - TBI

Braquiterapia
- Tasa de dosis
  - Alta tasa
  - Tasa media
  - Baja tasa
- Localización
  - Superficial
  - Intracavitaria
  - Intersticial

Reintervención. Dejando aparte la *recidiva tumoral local*, la reintervención interesa cuando el tumor primitivo no ha sido eliminado en su totalidad, bien por no ser técnicamente posible o por comportar un riesgo de mutilación no deseado; después de la acción de la radioterapia y quimioterapia, el cirujano puede efectuar el *second look*, que permite una eliminación de la masa tumoral restante.

Metástasis tumorales. Serán objeto de extirpación quirúrgica, cuando están limitadas a unas zonas determinadas y son técnicamente abordables. En el pulmón, las metástasis tienen una indicación quirúrgica preferente, con extirpación en cuña o lobectomía en caso necesario. En el hígado, la hepatectomía parcial puede eliminar metástasis tumorales si la exéresis es técnicamente posible. Las metástasis óseas son difícilmente tratables por método quirúrgico exclusivo. En neurocirugía, se consigue cada vez en mayor proporción el tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales únicas.

Cirugía reparadora. Las técnicas de reparación estética y funcional, en razón de las mutilaciones efectuadas para el tratamiento de los tumores primitivos, ocupan hoy día un lugar más importante en oncología pediátrica. Los trastornos de crecimiento por afectación grave de la columna vertebral, las amputaciones de miembros y los variados motivos estéticos que puedan originar problemas de adaptación psicológica al medio en los niños curados de cáncer, forman parte de la amplia gama de este nuevo campo de la cirugía pediátrica.

RADIOTERAPIA

Bajo este término genérico se define el tratamiento de las enfermedades por medio de las radiaciones. Aun cuando existen muchos niveles y formas de radiación, las de mayor interés en oncología son las radiaciones ionizantes y, dentro de ellas, las obtenidas mediante fuentes de alta energía, que permiten la administración de dosis homogéneas, tanto en superficie como en profundidad, una mejor delimitación de los campos irradiados y una menor absorción por parte del tejido óseo y a nivel de superficie, evitando con ello la afectación cutánea (Cuadro 19.3.1).

Indicaciones. La finalidad de la radioterapia es la erradicación tumoral, es decir, la destrucción total y definitiva del tumor. Su aplicación está en relación con el estadio de la tumoración y las posibilidades quirúrgi-

cas de tratamiento, pudiendo ser utilizada previamente a la intervención ante un tumor inoperable, o con posterioridad a la misma si existen dudas acerca de la total eliminación del tejido neoplásico en la zona o en el lecho tumoral. Finalmente, puede estar indicada en los síndromes dolorosos o compresivos producidos por el tumor o sus metástasis, que no sean tratables por otros medios. Con uno u otro fundamento, un 60% de los pacientes pediátricos con cáncer necesitará radioterapia.

Peculiaridades en pediatría. Exige un cuidadoso control, tanto de la dosis administrada, como en la elección de la técnica que se emplee para la irradiación, debido a la mayor radiosensibilidad de los tejidos en la edad infantil, así como por el riesgo de producir graves trastornos en el crecimiento. Otro aspecto importante a considerar son los efectos secundarios o indeseables de esta terapéutica; los vómitos y diarreas que siguen a la irradiación de la cavidad abdominal, requieren un cuidadoso control del equilibrio hidroelectrolítico, lo mismo que un tratamiento sintomático adecuado; en los niños pequeños, cuando se requiera una absoluta inmovilización, será necesaria la sedación profunda.

Principales efectos indeseables. Pueden ser inducidos en todos los órganos y sistemas. En algunos casos, la lesión llega a ser fatal o de muy alta morbilidad. Tal ocurre en los órganos de clase I como médula ósea, médula espinal, cerebro, pulmón, corazón, riñón y recto. En otros la actividad lesiva de la radioterapia es menor pero, en ocasiones, llega a ser grave. Se incluyen como órganos de clase II, la boca y garganta, ojos, tiroides, esófago, piel, suprarrenales, nervios periféricos, gónadas y cartílagos de crecimiento. Son considerados órganos de clase III los que resisten mejor la radiación, como pueden ser músculo, grandes vasos y ganglios. El Cuadro 19.3.2 ofrece una visión de las principales lesiones posibles. En el *sistema hematopoyético* debe efectuarse un control riguroso de las constantes hematológicas durante el período de irradiación; las series más afectadas son la granulocítica y la plaquetaria. En el *tejido óseo* la afectación radica en la detención del crecimiento al someter las metáfisis óseas a radiaciones superiores a 2.000 rad o 20 Gy; se producen, asimismo, deformidades, especialmente a nivel de columna vertebral, que es comúnmente irradiada tanto en los procesos que la afectan directamente, como en la mayoría de tumoraciones torácicas y abdominales. La aparición de sarcomas óseos postirradiación es un efecto carcinógeno demostrado. La *irradiación de los ojos* es obligada en muchos casos al ser asiento, tanto de tumores primitivos como de secundarios (retinoblastoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma y leucemias, entre otros). La estructura más sensible a la radiación es el cristalino; dosis bajas de 500 rad o 5 Gy pueden producir cataratas, a veces tras un intervalo libre muy prolongado. Por parte del *sistema endocrino*, la hipófisis se afecta por toda irradiación superior a los 3.000 rad ó 30 Gy. Clínicamente se observa una detención del crecimiento por disminución en la secreción de GH; también es posible observar hiposecreción hormonal de TSH y ACTH, mientras que las hormonas gonadotróficas se afectan más raramente. El tiroides es de difícil protección cuando son irradiadas las masas ganglionares de los linfomas y algunos tumores cervicales como neuroblastoma y sarcomas embrionarios, con el riesgo de insuficiencia tiroidea, si bien una sintomatología clínica evidente es excepcional (a menudo se constata una disminución funcional analítica). En cuanto a las gónadas, para los ovarios la dosis de esterilización oscila entre 500 rad ó 5 Gy y 1.000 rad ó 10 Gy, por lo que toda irradiación de la cavidad abdominal puede obligar a un tratamiento hormonal sustitutivo en la pubertad; actualmente se utiliza la técnica de transposición ovárica por laparotomía previa, con el fin de proteger el funcionamiento de al menos una glándula. Los testículos son irradiados excepcionalmente, salvo en casos de tumores primitivos o metastásicos (leucemias, linfoma, etc.); una irradiación superior a los 200 rad ó 2 Gy provoca la esterilización del varón.

La irradiación pulmonar bilateral se emplea muy ocasionalmente para el tratamiento de las metástasis múltiples no quirúrgicas; la dosis aceptable no debe ser superior a 2.000 rad ó 20 Gy, siendo los efectos secundarios, en orden progresivo, la neumopatía intersticial, fibrosis pulmonar y, finalmente, esclerosis pulmonar progresiva con insuficiencia respiratoria grave. La irradiación mediastínica, efectuada fundamentalmente en casos de linfoma, produce la aparición de una pericarditis, que puede llegar a adoptar formas crónicas; la toxicidad cardíaca aumenta notablemente al asociar al tratamiento citostáticos como la daunomicina y la adriamicina, por lo que los controles de ECG y ecocardiograma son indispensables.

Cuadro 19.3.2. Radioterapia: principales efectos secundarios

Órgano	*Toxicidad*	*TD 5/5 (cGy)*	*TD 50/5 (cGy)*
Cerebro	Necrosis, infarto, pérdida de CI	6.000	7.000
Médula espinal	Infarto, necrosis	3.500	5.000
Cartílago de crecimiento	Hipocrecimiento	1.000	3.000
Músculo	Atrofia	3.000	6.000
Ojo (cristalino)	Catarata	500	1.200
Tiroides	Hipotiroidismo	4.500	6.000
Hipófisis	Hipopituitarismo	4.500	7.000
Gastrointestinal	Úlceras, perforación, hemorragias	4.500	6.500
Hígado	Hepatitis	2.500	4.000
Riñón	Nefroesclerosis	1.500	2.000
Vejiga urinaria	Contracción	6.000	8.000
Testículo	Esterilidad	100	200
Ovario	Esterilidad	300	1.200
Corazón	Pericarditis, pancarditis	4.500	5.500
Pulmón	Neumonitis	3.000	3.500

TD 5/5: 5% de toxicidad a los 5 años; TD 50/5: 50% de toxicidad a los 5 años.

Para el hígado la dosis máxima tolerable se establece alrededor de 3.000 rad o 30 Gy. Para dosis mayores se debe procurar una suficiente protección de esta víscera; la oclusión periférica de las venas subhepáticas post-radioterapia se traduce clínicamente por hepatomegalia, ascitis y pérdida de peso, con datos analíticos de insuficiencia hepática y de CID. El riñón es uno de los órganos más sensibles a todo tipo de radiación, y una dosis superior a 2.000 rad ó 20 Gy produce alteración irreversible en el funcionalismo renal, por lo que la protección de ambos riñones debe efectuarse en toda irradiación abdominal cuya causa no sea motivada por una tumoración renal.

Efectos secundarios generales. Además de náuseas y vómitos, ya citados, destacan anorexia, cefaleas, cansancio, malestar general, astenia, etc., posiblemente debidos a productos celulares del tejido sometido a radioterapia. Son trastornos a diferenciar de los debidos al proceso tumoral o al área psicoemotiva, a menudo afectada en estos pacientes. Si se afectan las glándulas salivales, disminuye su secreción hasta la desaparición total. El efecto de la radioterapia sobre la transmisión hereditaria, en niños supervivientes no estériles, en la edad adulta, no está bien comprobado por razones estadísticas; la observación, cada vez más frecuente, de casos curados de neoplasias malignas, que fueron sometidos a esta terapéutica, permitirá un mejor consejo genético. En este sentido, los estudios publicados en supervivientes de tumor de Wilms son muy esperanzadores.

QUIMIOTERAPIA

Tiene un papel fundamental en la curación de la enfermedad cancerosa. En las últimas décadas ha sido constante la aparición de nuevos agentes citostáticos que solos o, más comúnmente, en distintas combinaciones, han mejorado el pronóstico de las neoplasias diseminadas o con metástasis múltiples, que no podrían ser tratadas por otros métodos.

Mecanismo de acción. En el cáncer tiene lugar una proliferación anormal de células, sin control por parte de los mecanismos reguladores que limitan el crecimiento tisular. Las células deben penetrar para su multiplicación en lo que se conoce como ciclo celular; la fase de sín-

Cuadro 19.3.3. Interacción de citostáticos con otros fármacos

Citostático	*Fármaco*	*Efecto*	*Mecanismo de interacción*
Adriamicina	Amfotericina B	+Toxicidad	Permeabilidad celular
Asparraginasa	Alopurinol	+Toxicidad	Bloqueo metabólico
	Anticoagulantes	Hemorragia	Factores de coagulación
Bleomicina	Amfotericina B	+Toxicidad	Permeabilidad celular
Carboplatino	Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad	
Carmustina	Amfotericina B	+Toxicidad	Permeabilidad celular
	Vitamina A	+Toxicidad	Permeabilidad celular
	Cimetidina	+Toxicidad	
Ciclofosfamida	Alopurinol	+Toxicidad	+Activación
	Barbitúricos	+Toxicidad	Depresión hepática
	Corticoides	+/-	Inhibición enzimática
	Cloranfenicol	+Toxicidad	Bloqueo metabólico
Cisplatino	Cefalosporinas	Nefrotoxicidad	
	Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad	
Epirrubicina	Antraciclinas	Cardiotoxicidad	Sinergismo
Ifosfamida	Centrofenoxima	+Toxicidad	Sinergismo
	Clorpromacina	+Toxicidad	Sinergismo
	Prednisona	+Toxicidad	Sinergismo
	Triiodotironina	+Toxicidad	Sinergismo
Lomustina	Teofilina	+Toxicidad	Bloqueo metabólico
Mercaptopurina	Alopurinol	+Toxicidad	Inhibición de absorción
	Anticoagulantes	Inhibe anticoagulación oral	Inhibición competitiva
Metotrexato	Cefalosporinas	-Efectividad	Inhibición competitiva
	Alcohol etílico	+Hepatotoxicidad	Compite con proteínas
	Aminoglucósidos	-Efectividad	Compite con proteínas
	Corticoides	-Efectividad	Compite con proteínas
	Ácido fólico	-Efectividad	Bloqueo renal
	Penicilina	-Efectividad	Compite con proteínas
	Fenilbutazona	+Toxicidad	
	Difenilhidantoína	+Toxicidad	
	Ácido salicílico	+Toxicidad	
	Sulfamidas	+Toxicidad	
Mitoxantrone	Antraciclinas	Cardiotoxicidad	Sinergismo
Mostaza nitrog.	Barbitúricos	+Toxicidad	Sinergismo
Vindesina	Warfarina	Anticoagulación	

Cuadro 19.3.4. Relación de citostáticos más utilizados en pediatría

Citostático	*Dosis**	*Indicación*
Alquilantes		
• Busulfán	4 mg/m²	LMC
• Clorambucilo	0,2 mg/kg	HL, NHL
• Ciclofosfamida	1.200 mg/m²	Sarcoma, linfoma, NB, leucemia
• Dacarbazina	250 mg/m²	Sarcoma, NB
• Ifosfamida	3 g/m²	Sarcoma, linfoma, leucemia, NB
• BCNU	150 mg/m²	SNC
• Melfalán	20 mg/m²	Sarcomas
• Procarbazina	100 mg/m²	HL, SNC
Antibióticos		
• Actinomicina D	0,4 mg/m²	Wilms, Rb, germina
• Bleomicina	15 mg/m²	Germinal, sarcoma
• Daunomicina	40 mg/m²	Leucemia, linfoma
• Doxorrubicina (ADR)	90 mg/m²	Sarcoma, NB, W, linfoma
Antimetabolitos		
• Citarabina	200 mg/m²	Leucemia, linfoma
• Fluorouracilo	500 mg/m²	Carcinoma
• Mercaptopurina	75 mg/m²	Leucemia, linfoma
• Metotrexato	12 g/m² (leucovorín)	Sarcoma, leucemia, linfoma, SNC
Alcaloides		
• Etopósido	500 mg/m²	Germinal, NB, sarcoma, W, leucemia, linfoma, SNC
• Tenipósido	250 mg/m²	Germinal, NB, sarcoma, W, leucemia, linfoma
• Vinblastina	6 mg/m²	HL, histiocitosis, germinal
• Vincristina	1,5 mg/m²	Leucemia, linfoma, sarcoma, NB, W, germinal
• Vindesina	4 mg/m²	Leucemia, linfoma, histiocitosis
Otros		
• Asparraginasa	5.000 UI/m²	Leucemia, linfoma
• Carboplatino	500 mg/m²	Sarcoma, linfoma, germinal, W, NB, SNC
• Cisplatino	120 mg/m²	Sarcoma, linfoma, germinal, W, NB, SNC
• Mitoxantrone	16 mg/m²	Leucemia, linfoma

*Las dosis varían de acuerdo a que se utilice como agente único o en combinación con otros citostáticos.

tesis del ARN se conoce como G_1 y precede a la fase 5 o de síntesis del ADN; a continuación sucede la fase premitótica o G_2 antes de iniciar un nuevo ciclo mitótico. Algunas células permanecen alejadas del ciclo celular, en lo que se conoce como fase de reposo o G_0. Una mayoría de citostáticos ejercen su acción interfiriendo con la síntesis o función de los ácidos nucleicos ADN o ARN o impidiendo la formación de determinadas proteínas. La medicación citostática afecta fundamentalmente a las células que se hallan dentro del ciclo mitótico, por lo que las que están en fase de reposo o G_0 no se ven atacadas, exigiendo diversas tandas para lograr su incorporación al ciclo y posterior destrucción. Algunos citostáticos actúan en todas las fases del ciclo, mientras que otros lo hacen sólo en una determinada fase: lo que será tenido en cuenta para obtener el máximo rendimiento de la quimioterapia. La eficacia del tratamiento está notablemente limitada por la mayor o menor tolerancia del tejido sano a la acción de los citostáticos, ya que células de vida media muy corta, como las de médula ósea y aparato digestivo, son también muy sensibles a la quimioterapia, requiriendo períodos de reposo y limitaciones en las dosis que dificultan el tratamiento antitumoral.

Resistencia a los cistostáticos. Buena parte de los fracasos de la quimioterapia es debida al desarrollo de resistencias celulares. Éstas pueden tener diversos mecanismos: creación de vías alternativas (metotrexato), alteración de nucleótidos (Ara-C), alteración de los receptores (vincristina, metotrexato), reparación del ADN (cisplatino, nitrosoureas), aumento de la inactivación (alquilantes, 6-mercaptopurina, bleomicina), alteración del metabolismo de activación con numerosas variantes enzimáticas (adriamicina, 5-FU), trastornos del transporte (busulfán, mostaza nitrogenada, etc.) o bien una resistencia pleiotrópica en el caso de la actinomicina D, adriamicina, vincristina o vinblastina, entre otros mediada por una proteína de pared celular con capacidad de desintoxicar a las células malignas de la acción de las drogas. Pero si esta resistencia celular debe ser destacada, otras resistencias a la quimioterapia estarán justificadas por el empleo de dosis insuficientes, limitación de la duración del tratamiento (a veces por la misma toxicidad previa), empleo de pautas incorrectas o características de las neoplasias, cuando la hipoxia u otros factores hacen que sean numerosas las células malignas en reposo.

Farmacocinética. Hay que tener presente el estado de la *función hepática y renal.* Su afectación, sea por la neoplasia, por otros tratamientos o por causas previas, obliga a modificar la dosificación. Una creatinina menor de 1,2 permitirá administrar la dosis completa pero, si el aclaramiento es inferior a 40 mL/minuto, se deberán suspender los quimioterápicos, con algunas excepciones (ciclofosfamida 50%, bleomicina 25%). Una bilirrubinemia entre 1,5 y 3 mg y transaminasas entre 60-80 obliga a rebajar a la mitad a la mayoría de los fármacos, suprimiéndolos si la bilirrubina llega a 5 mg y las transaminasas sobrepasan 180 U/L, con escasas excepciones. De la misma forma, interesa conocer las *interacciones con otros fármacos* (Cuadro 19.3.3) que conducen, en general, a un aumento de la toxicidad. Así ocurre cuando hay que asociar la adriamicina y bleomicina con amfotericina B, la asparraginasa, mercaptopurina y ciclosfosfamida con alopurinol, el metotrexato con cefalosporinas, aminoglucósidos, corticoides, ácido fólico o penicilina (pierde efectividad) y cisplatino con cefalosporinas o aminoglucósidos (nefrotoxicidad).

Agentes citostáticos. El Cuadro 19.3.4 muestra una clasificación de la quimioterapia oncológica y sus dosis e indicaciones más frecuentes.

Formas de administración. La quimioterapia con un fármaco único es utilizada actualmente a titulo experimental, con objeto de valorar la posible acción de los nuevos citostáticos; la potenciación del efecto de estos medicamentos, al asociar dos o más de ellos, ha hecho que la quimioterapia combinada se aplique a la totalidad de formas de cáncer tratables por este sistema. Las combinaciones son variables; en todo caso, los ciclos de tratamiento están separados por el mínimo tiempo necesario para lograr la recuperación hematológica. Se limita también el número de fármacos y su dosis, en base a la mayor o menor toxicidad. Los criterios para seleccionar las asociaciones de citostáticos son: 1) los citostáticos deben tener distintos mecanismos de acción; 2) deben poseer diferente toxicidad para evitar la sumación de efectos secundarios; 3) deben ser utilizados a la dosis máxima empleada en régimen de monoquimioterapia; 4) cada uno de los citostáticos empleados debe ser eficaz, en forma individual, frente al tumor.

Efectos secundarios de la quimioterapia

Las pautas, cada vez más agresivas, empleadas en los regímenes de poliquimioterapia, hacen necesario extremar las precauciones para evitar los riesgos graves a que pueden dar lugar, destacando las complicaciones hematológicas y las infecciones. Según la cronología o momento de aparición, cabe distinguir: 1) efectos tóxicos inmediatos (horas, días): vómitos, reacciones anafilácticas, fiebre, flebitis, fallo renal agudo, hipocalcemia, cistitis hemorrágica, necrosis por extravasación; 2) trastornos precoces (días, semanas): leucopenia, trombocitopenia, hiperglucemia, hipomagnesemia; 3) acciones retardadas (semanas, meses): neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, ototoxicidad, miocardiopatía, pigmentación de uñas y piel, fibrosis pulmonar, síndrome hemolítico-urémico; 4) efectos tardíos (meses años): alteraciones gonadales, hepatopatía, enanismo, carcinogénesis, teratogénesis.

Complicaciones hematológicas. La corta vida media de las células hematopoyéticas y su renovación constante, explica su extremada sensibilidad a la acción de los citostáticos y el riesgo de producir aplasia en una o más de las series medulares.

La *leucopenia* alcanza los niveles más bajos entre el 10º y el 15º día del fin de la tanda, registrándose la recuperación granulocitaria aproximadamente a los 21 días de dicha conclusión, si bien la misma va precedida de una franca monocitosis. El mayor riesgo de la leucopenia con granulocitopenia inferior a 500 elementos/mm^3 es el de la infección fulminante; la aparición de fiebre debe motivar estudios radiológicos y cultivos seriados, al objeto de localizar una posible focalidad y aislar el germen causante; la antibioterapia profiláctica no se considera indicada, salvo en los casos de fiebre de origen desconocido y con extracciones de cultivos ya realizadas, optándose entonces por una asociación antibiótica de espectro amplio, como cefalosporinas de segunda o tercera generación y un aminoglucósido; la agravación del proceso séptico obligará a considerar la necesidad de administrar factores estimulantes del crecimiento de los granulocitos (G-CSF o GM-CSF). Los factores de crecimiento hematopoyético son un grupo de proteínas constituidas por cadenas de entre 100 y 200 aminoácidos, frecuentemente glicosiladas, que regulan y estimulan la proliferación y maduración de las células progenitoras hematopoyéticas. Existen factores que actúan sobre los precursores de las células progenitoras hematopoyéticas como la interleucina-3, interleucina-6, o *stem cell factor*, y otros cuyo efecto se limita a líneas específicas hematopoyéticas como es el caso del G-CSF, GM-CSF, la eritropoyetina y la trombopoyetina. Los niveles de factores de crecimiento hematopoyético bajos en condiciones de normalidad se ven muy incrementados como respuesta a estímulos específicos, como son las infecciones (G-CSF, GM-CSF), las hemorragias (trombopoyetina) o la anemia (eritropoyetina).

La *trombocitopenia* va asociada comúnmente a la granulocitopenia pero, en algunos casos, es más prolongada, principalmente por la acción de determinados citostáticos (BCNU, CCNU, procarbazina). Clínicamente, la trombopenia es bien tolerada, pero la aparición de manifestaciones hemorrágicas y el riesgo de una lesión cerebral grave pueden, obligar a la transfusión de trombopoyetina o concentrados plaquetarios (1 unidad/10 kg de peso) para mantener las cifras de plaquetas entre 30.000 y 50.000/mm^3. La *anemia*, así como la linfopenia, causan excepcionalmente problemas en el curso de los tratamientos citostáticos.

Se considera *depresión medular* moderada cuando los neutrófilos son superiores a 1.000/mm^3 y las plaquetas superan los 20.000/mm^3. Es grave cuando los neutrófilos están entre 500 y 1.000 y las plaquetas por debajo de 20.000. Es muy grave la mielotoxicidad con menos de 500 neutrófilos/mm^3 y plaquetas inferiores a 10.000/mm^3. En el lactante la consideración anterior es igual si los leucocitos son inferiores a 1.000/mm^3, las plaquetas, por debajo de 50.000/mm^3, y la hemoglobina menor de 8 g/dL.

Complicaciones digestivas. Los vómitos, acompañados o no de náuseas, forman parte de los efectos secundarios en la casi totalidad de pautas de poliquimioterapia; la administración previa de clorpromazina o de metoclopramida puede limitar su aparición, pero en el momento actual fármacos tipo "ondansetron" y similares permiten un mejor control del síndrome emetizante; los estudios del equilibrio ácido-básico e ionograma permitirán actuar con pautas de rehidratación en caso necesario. La anorexia es habitual en el síndrome postcitostáticos si bien su recuperación se produce a los pocos días; de conllevar una disminución de peso acusada, deberá valorarse la posibilidad de introducir la alimentación por sonda gástrica o parenteral. Las ulceraciones bucales e intestinales pueden exigir dietas especiales y alimentación por vía EV en los casos en que sean debidas a la acción del metotrexato; la administración de ácido folínico reduce el período de cicatrización. Se ha intentado combatir los efectos adversos de la quimioterapia con el aporte de antioxidantes (vitaminas A, C, E).

Alopecia. Tanto la radioterapia craneal como las pautas de poliquimioterapia más utilizadas, comportan el riesgo de una alopecia total o parcial, lo que debe ser advertido previamente tanto al niño como a sus padres; el efecto psicológico es muy variable de un paciente a otro, pero una prótesis capilar o peluca mejora la tolerancia psíquica durante los tres o cuatro meses que se demora la nueva aparición de cabello.

Toxicidad cardíaca. Algunos de los citostáticos empleados, especialmente los derivados antraciclínicos (daunomicina, adriamicina), y otros en menor medida (ciclofosfamida), pueden dar lugar a alteraciones graves en la capacidad de contracción de la fibra miocárdica, abocando estos pacientes a un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva grave. No sobrepasar la dosis tóxica aconsejada para cada preparado, así como el control ecocardiográfico, permitirán limitar al máximo esta temida complicación.

Complicaciones locales. El uso cada vez mayor de los reservorios venosos de implantación fija (*Port-a-catch*®) ha permitido limitar a un riesgo mínimo este tipo de complicaciones. Son debidas a la acción de algunos fármacos utilizados por vía EV: vincristina, vinblastina, actinomicina D y adriamicina. La extravasación produce necrosis tisular seguida de esclerosis local; su prevención incluye la dilución previa del citostático y su administración por microgoteo, utilizando microinfusores y controlando en todo momento la perfusión; al finalizar la administración se realiza un lavado rápido de la vena con suero fisiológico; en caso de extravasación, será interrumpida de inmediato la administración del fármaco, lavado de la zona con suero fisiológico y se efectuarán infiltraciones o aplicación local de antiinflamatorios.

Complicaciones infecciosas. El riesgo de infecciones en el paciente con enfermedad neoplásica es multifactorial. La enfermedad de base y la agresividad de su tratamiento condicionan tanto el riesgo de contraer una infección como su gravedad y etiología. De hecho, la aparición de una complicación infecciosa es determinada por la suma de numerosos factores relacionados, en parte, con la enfermedad de base y con los procedimientos de diagnóstico, en parte, y sobre todo con la quimioterapia. La neutropenia, definida generalmente como una concentración de granulocitos < 500/µL, la mucositis inducida por los fármacos y los catéteres venosos centrales, representan verosímilmente, en orden de importancia decreciente, los principales factores de riesgo, aunque otros, a menudo poco conocidos (linfopenia, hipogammaglobulinemia, función de cada fármaco), podrían condicionar un riesgo relativo para anomalías específicas. El Cuadro 19.3.5 muestra las relaciones existentes entre enfermedad de base, tratamiento y factores de riesgo para la infección.

Cuadro 19.3.5. Correlaciones entre enfermedad oncológica de base, su terapia y déficit inmunológico

Enfermedad de base	*Relacionado con la enfermedad*	*Relacionado con el tratamiento*
Leucemia linfoblástica aguda	Neutropenia Déficit de la inmunidad celular Hipogammaglobulinemia	Neutropenia y déficit funcional de los neutrófilos Déficit de la inmunidad celular Hipogammaglobulinemia
Leucemia mieloide aguda	Neutropenia Infiltración del tejido	Mucositis Neutropenia y déficit funcional de los neutrófilos
Leucemia mieloide crónica	Déficit de la función de los neutrófilos	Déficit de la inmunidad celular
Linfoma de Hodgkin	Déficit de la inmunidad celular-mediada	Neutropenia y déficit funcional de los neutrófilos Déficit de la opsonización (esplenectomía quirúrgica o funcional)
Linfoma no-Hodgkin	Déficit de la inmunidad celular-mediada Infiltraciones cutáneas Obstrucción mecánica (intestino, vías biliarias) Infiltraciones cutáneas y mucosas	Neutropenia y déficit funcional de los neutrófilos Mucositis
Tumores sólidos	Obstrucción mecánica (intestino, vías biliarias, vías urinarias, pulmones) Anomalías del SNC (perdida del reflejo del vomito, alteraciones de la función motora, molestias de la micción)	Déficit de la inmunidad celular Neutropenia y déficit funcional de los neutrófilos Mucositis
Trasplante de médula autólogo (incluida la reimplantación de células estaminales periféricas)	Factores asociados con la enfermedad de base y a su terapia	Déficit de la inmunidad celular
Trasplante de médula alogénico	Factores asociados con la enfermedad de base y a su terapia	Neutropenia y déficit funcional de los neutrófilos Mucositis Déficit de la inmunidad celular EICH agudo o crónico Hipogammaglobulinemia Asplenia funcional

Cuadro 19.3.6. Asociación entre tipo de déficit inmunológico y patógenos más frecuentemente causa de infección en el niño oncológico

Déficit inmunológico	*Bacterias*	*Hongos*	*Protozoos*	*Virus*	*Helmintos*
Neutropenia y déficit funcional del neutrófilo	Cocos grampositivos Bacilos gramnegativos Difteroides *Actinomyces*	*Candida* *Aspergillus* *Fusarium* *Trichosporum* *Zygomycetes*	*P. carinii* (*jiroveci*)	–	*Strongyloides stercoralis*
Hipogammaglobulinemia y esplenectomía quirúrgica o funcional	Bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*)	*P. carinii* (*jiroveci*)	*Giardia lamblia* *Cryptosporidium*	Entero virus	–
Inmunidad celular mediada	Patógenos intracelulares (*Mycobacterium, Listeria monocytogenes, Legionella, Salmonella, Nocardia, Bartonellae*)	*Candida* *Cryptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum* *Coccidioides mmitis* *P. carinii*	*Toxoplasma gondii* *Leishmania* *Cryptosporidium* *Microsporidium*	Entero virus Herpes virus Paramyxo virus Papota virus	*Strongyloides stercoralis*
Alteraciones de la barrera cutáneo-mucosa	Cocos grampositivos Bacilos gramnegativos *Corynebacterium*	*Candida* *Aspergillus* *Malassezia furfur*	–	–	–

Con la evidencia de un déficit inmunitario determinado, es posible *grosso modo*, identificar cuál es el patógeno más probable como causa de infección en un determinado paciente. Estas correlaciones entre patógeno y déficit inmunitario están expuestas en el Cuadro 19.3.6. Las *infecciones en el paciente oncológico* pueden tener origen exógeno, debidas a transmisión directa por parte de personal sanitario, contactos familiares, instrumental sanitario, o ser endógenas. Es prácticamente imposible hacer una estimación exacta del riesgo infeccioso debido a transmisión directa. Es presumible que las infecciones de *origen exógeno* representen una minoría entre las que afectan al enfermo neoplásico. De hecho, son a menudo sinónimo de infección hospitalaria. Las *infecciones endógenas* son, probablemente, más comunes y responden a un proceso que empieza con la colonización microbiana y que llega a la infección diseminada a través del fenómeno de la traslación por medio de los linfáticos intestinales. El 80% de los microorganismos responsables de las infecciones en los pacientes oncológicos proviene de la flora endógena del propio paciente (intestino, vías genitales, *cavum*, vías altas respiratorias y cutis) y, en aproximadamente la mitad de los casos, estos microorganismos no están presentes en los cultivos efectuados en el momento del ingreso, sino que entran a formar parte de la flora endógena del paciente durante la hospitalización. En estos casos, una vez llegados a formar parte de la flora endógena, bacterias y hongos pueden emigrar desde la luz intestinal o desde la cavidad oral, atravesando la barrera de las mucosas dañadas por la quimioterapia citotóxica, hasta el sistema linfático y, posteriormente, a la circulación hemática (traslación bacteriana). Los microorganismos capaces de colonizar y después de provocar infecciones en el huésped inmunocomprometido se encuentran a menudo como contaminantes naturales de alimentos y agua en el hospital o son transmitidos al paciente a través de las manos del personal. Una acción constante sobre cada uno de los factores puede reducir el riesgo de determinadas infecciones.

En la valoración inicial de un *paciente oncológico febril*, es necesario tener en cuenta las condiciones inmunológicas y el cuadro clínico, y efectuar por lo menos las indagaciones enumeradas en el Cuadro 19.3.7.

Cuadro 19.3.7. Valoración inicial de un paciente oncológico neutropénico febril

- Examen clínico, también para la búsqueda de posibles focos de infección localizada
- Monitorización de signos vitales (pulso, respiración, presión arterial)
- Efectuar 2-3 hemocultivos (si es posible, tanto de catéter como de vena periférica) entre 30-60 min, antes de efectuar la terapia antibiótica empírica; efectuar hemocultivos en anaerobiosis en caso de dolores abdominales u otros síntomas de localización a nivel del aparado gastrointestinal
- Radiografía del tórax (antes 24 horas); este procedimiento puede ser omitido si el paciente no presenta signos o síntomas respiratorios. En caso de signos que se referidos a la zona pulmonar podría ser más oportuna la efectuación de una TC del tórax de alta resolución
- Efectuar cultivos de cualquier sitio sospechoso de infección

Como siempre ocurre en el paciente inmunocomprometido, los signos de infección pueden faltar a causa de una respuesta inflamatoria alterada. El primero, y a veces el único, signo de infección es la fiebre. A los efectos de la instauración de una terapia antibiótica empírica, se define la fiebre como una temperatura axilar superior a 38 °C, medida por lo menos dos veces durante 4 horas, o una temperatura superior a 38,5 °C medida una única vez. La detección de otros posibles signos de infección requiere una búsqueda atenta y repetida. Lesiones cutáneas de tipo petequial o equimótico, hiperventilación en presencia de alcalosis respiratoria, alteraciones del sensorio, hipotensión y oliguria de origen incierto, trombocitopenia con aumento del fibrinógeno y alteraciones del mecanismo de la coagulación, son posibles signos de infecciones que pueden acompañar, o hasta preceder, a la fiebre. En efecto, aunque la fiebre sea un signo clínico importante, su ausencia no debería llevar a excluir necesariamente la posibilidad de una infección. Los pacientes especialmente debilitados o en tratamiento con esteroides en altas dosis se exponen a una sepsis fulminante sin fiebre pero, paradójicamente, con hipotermia. Aunque la fase de neutropenia tiene un riesgo más elevado, en la historia natural del paciente neoplásico la fiebre y las infecciones (incluso graves) se pueden verificar también con normal recuento granulocítico.

Los pacientes afectos de fiebre y neutropenia o con sospecha de infección deben ser ingresados en un medio hospitalario y recibir tratamiento empírico de amplio espectro frente a grampositivos y gramnegativos, en tanto en cuanto se identifique el agente causal. Se define neutropenia como la presencia de un recuento absoluto de granulocitos neutrófilos inferior a 500/µL, mientras que la neutropenia grave se caracteriza por un recuento inferior a 100/µL. Según la OMS, existen 5 niveles de granulocitopenia: nivel 0 (granulocitos > 2.000/µL), nivel 1 (1.500-1.900), nivel 2 (1.000-1.400), nivel 3 (500-900) y nivel 4 (< 500). En general, un sujeto se considera neutropénico si presenta un recuento de granulocitos < 500 µL. Desde el punto de vista práctico se considera un riesgo equivalente si el recuento es entre 500 y 1.000, pero en rápida disminución. El tratamiento ha de mantenerse hasta la resolución del cuadro. La persistencia del cuadro febril más de siete días ha de hacer sospechar la existencia de una infección fúngica, siendo las más frecuentes por *Candida* y por *Aspergillus*. La aparición de un síndrome caracterizado por fiebre alta, disnea progresiva y tos frecuente, con ausencia de sintomatología respiratoria a la auscultación y de patrón radiológico, obliga a considerar, en primer lugar, el diagnóstico de neumopatía intersticial por *Pneumocystis jiroveci*; la confirmación diagnóstica puede hacerse por estudio del aspirado bronquial o, mejor aún, mediante biopsia pulmonar a cielo abierto; el resultado negativo en la búsqueda del agente causal exige un tratamiento urgente con pentamidina o trimetoprim-sulfametoxazol, siendo este último preparado utilizado también con éxito de forma profiláctica. La varicela y el herpes zoster siguen en importancia a la neumopatía intersticial como complicación infecciosa postcitostáticos; el herpes zoster se presenta como localización única o múltiple y, en ocasiones, con una notable extensión que puede conducir a la formación de grandes ulceraciones y retracción cicatricial de tipo queloide. La inmunoglobulina específica, el aciclovir y la citosina arabinósido han mejorado el pronóstico de ambas enfermedades.

Segundos tumores

Los niños afectos de cáncer tienen un alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias. El porcentaje de incidencia de segundos tumores es muy variable. Se calcula que oscila entre un 2% y un 10% en los primeros 20 años transcurridos desde el momento del diagnóstico del primer tumor, siendo el factor más importante a considerar el tiempo de seguimiento. Estas cifras pueden suponer una frecuencia entre 10 y 20 veces superior a la de los sujetos de la población general. Los factores que deben tenerse en cuenta para su estudio son el diagnóstico primario, con una especial preocupación por la existencia de factores genéticos y las modalidades de tratamiento aplicadas. La radioterapia se asocia con el desarrollo de tumores sólidos y leucemias. Los agentes alquilantes, derivados del platino e inhibidores de las topoisomerasas tipo II, se han asociado con el desarrollo de leucemias. Las epipodofilotoxinas incrementan el riesgo de leucemia secundaria y las antraciclinas pueden incrementar dicho riesgo tras el tratamiento de un tumor sólido. En un estudio con exclusión del retinoblastoma, la tasa de incidencia estandarizada (SIR) fue de 6,4, con una incidencia a 20 años de seguimiento del 3,2% y un exceso de riesgo absoluto de 1,88 tumores por 1.000 años de seguimiento de pacientes. El SIR más bajo correspondió a los linfomas no-Hodgkin y la más elevada al linfoma de Hodgkin. Los tumores secundarios de riesgo fueron leucemia, linfoma, SNC, sarcomas de partes blandas, melanoma, mama y tiroides, siendo el SIR más bajo para linfoma y los más elevados, para mama y hueso. En un análisis multivariado ajustado para radioterapia, fueron factores de riesgo independientes el sexo femenino, la edad baja en el primer diagnóstico, el linfoma de Hodgkin o sarcoma de partes blandas y la administración de alquilantes. El riesgo de leucemia se estabiliza a los 10-15 años, mientras que el riesgo de tumores sólidos sigue en incremento con el paso del tiempo. Los pacientes sometidos a procedimientos de trasplante tienen un elevado riesgo de desarrollar segundas neoplasias, especialmente tumores sólidos. El peligro permanece más allá de 20 años del post trasplante.

La aparición de una segunda neoplasia es un dato de muy mal pronóstico. La supervivencia global es del 48,2%, con un tiempo medio de seguimiento de 46 meses. Es diferente para los distintos tipos de neoplasia. El riesgo de una segunda neoplasia puede ser consecuencia de que el paciente sufra un síndrome de predisposición al cáncer. Estos síndromes son de baja frecuencia y obligan a realizar un seguimiento muy estrecho. Incluyen la forma genética del retinoblastoma, con un riesgo de segundo tumor de un 50% a los 50 años de seguimiento si han sido tratados con RT y de un 25% si no reciben RT. La neurofibromatosis también incrementa el riesgo de tumores adicionales, algunos no relacionados con el tratamiento. Los pacientes afectos de síndrome de Li-Fraumeni presentan un riesgo elevado de cáncer de mama, sarcomas y otros tumores menos frecuentes. Ya que los hepatoblastomas y fibromas se han asociado con la poliposis familiar, en estos pacientes debe ser estudiado el gen APC de la poliposis y ser sometidos a un despistaje de cáncer colorrectal periódicamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aldaz A, Giráldez J, Idoate A, Sierrasesúmaga L. Conceptos generales de la quimioterapia. En: Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 119.
- Aristu J, Moreno M, Ramos LI et al. Principios de radioterapia pediátrica. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 87.
- Azcona C, Burghard E, Ruza E et al. Reduced bone mineralization in adolescent survivors of malignant bone tumors: comparison of quantitative ultrasound and dual-energy x-ray absorptiometry. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 297-302.
- Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. En: Pizzo P y Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- Barr RD, Feeny D, Furlong W. Economic evaluation of treatments for cancer in childhood. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1335-44.
- Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 1.2, March 2004. Available online. Abril, 19, 2004.
- Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 86: 1297-302.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.

- Kennedy DD, Tucker KL, Ladas ED et al. Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1029-36.
- López Álvarez R. Urgencias oncológicas en Pediatría y terapia de soporte. Madrid: Emisa, 2005.
- Merino Arribas JM. Quimioterapia en oncología pediátrica. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología Pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 323.
- Schwartz C. Health status of childhood cancer survivors: cure is more than the erradication of cancer. *JAMA* 2003; 290: 1641-3.
- Tovar Larrucea JA, Martínez Martínez L. Cirugía oncológica. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología Pediátricas. Madrid: Ergon, 2005. p. 283.
- Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377-82.

19.4 Leucemias en niños

J.J. Ortega-Aramburu

Las leucemias son las neoplasias más frecuentes en el niño, con 40 nuevos casos anuales por cada millón de niños (hasta los 15 años). En el 90-95% de los casos se trata de *leucemias agudas*. De estos casos, aproximadamente el 80% corresponde a *leucemias agudas linfoblásticas* (LAL) y el 20% restante a *leucemias agudas mieloblásticas* (LAM). La incidencia de LAL es algo mayor en niños entre los 3 y los 5 años de edad; la proporción de LAM es mayor en el primer año de vida y en la pubertad. En los últimos veinticinco años se ha registrado un incremento del 10% en la incidencia de LAL algo superior en niños respecto a niñas (proporción de 1,2 a 1). El restante 5-10% se trata de *leucemias mieloides crónicas y leucemias mielomonocíticas juveniles*.

LEUCEMIAS AGUDAS

Son proliferaciones clonales malignas de células precursoras linfoides o mieloides, en distintos grados de diferenciación, que dan lugar a una invasión de la MO que abarca más del 20% de la celularidad total y una infiltración de hígado, bazo, ganglios linfáticos y otros órganos y tejidos. A efectos del tratamiento, las LAL y los linfomas no Hodgkin en el niño son considerados como una misma entidad si la infiltración de células blásticas en la MO excede del 20%.

Etiología

Factores genéticos. La transformación de un protooncogén en oncogén o la pérdida de un gen supresor determina la transformación de una célula precursora hemopoyética en célula leucémica. Las causas que pueden contribuir a la transformación leucémica de las células incluyen factores genéticos. Los acontecimientos que determinan la transformación leucémica se inician con un reordenamiento cromosómico, translocaciones en la mayoría de casos, seguidas de mutaciones adicionales de genes que alteran la proliferación celular normal y la supervivencia celular. Aunque se ha establecido relación entre ciertos defectos genéticos y un mayor riesgo de padecer una leucemia, la mayoría de los pacientes no tienen predisposición conocida. Entre los *defectos genéticos predisponentes* se conocen los síndromes de fragilidad cromosómica y deterioro de reparación del ADN como la anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia y el síndrome de Bloom, y los niños con alteraciones genéticas de la mielopoyesis como la agranulocitosis genética de Kostmann y la anemia de Blackfand-Diamond. El síndrome de Down o trisomía 21 comporta un riesgo 15 veces superior durante los 10 primeros años de vida. La distribución de LAL y LAM dentro del síndrome de Down sigue la proporción habitual (4 a 1) excepto en los tres primeros años de la vida en los que son más frecuentes las LAM y, en particular, la LAM-M7.

Factores ambientales y externos. No sólo las radiaciones ionizantes sino también los citostáticos y, en particular, los agentes alquilantes y los inhibidores de la topo-isomerasa (tenipósido y etopósido) aumentan el riesgo de desarrollo de leucemias secundarias. El papel de los virus como agentes causales de leucemia en niños no se ha comprobado hasta el momento actual (véase cap. 19.1).

Clasificación

Las leucemias agudas en el niño se clasifican, según criterios morfológicos, primero en LAL y LAM, y luego en diferentes tipos. El estudio de los marcadores celulares por medio de anticuerpos monoclonales y los estudios cromosómicos completan la clasificación actual. La clasificación por criterios citomorfológicos y citoquímicos comúnmente aceptada es la denominada FAB.

Clasificación de las LAL. Para las LAL se establecen, según la clasificación FAB, *tres tipos citomorfológicos:* L1, L2 y L3 (linfoblastos pequeños poco dismórficos, linfoblastos pleomorfos y linfoblastos de tipo Burkitt, respectivamente; véase Lámina XIII de color).

La clasificación por *fenotipos inmunológicos* es un requisito indispensable para el diagnóstico. La clasificación por fenotipos, su correlación con los tipos morfológicos y la frecuencia relativa en niños se muestra en el Cuadro 19.4.1. Entre el 80 y 85% de las LAL del niño son de estirpe celular B, es decir, de células neoplásicas derivadas de precursores de linfocitos B. Según el grado de inmadurez celular se distinguen diversos fenotipos: de precursores B escasamente diferenciados o pro-B, "común", pre-B y B-maduro. El fenotipo B expresa una morfología L3. En los restantes fenotipos pueden encontrarse morfologías L1 o L2; esta última es más frecuente en las LAL de estirpe T y en los subtipos más inmaduros.

La LAL de linaje T puede también subclasificarse según el grado de inmadurez pero, con fines terapéuticos, sólo es necesario diferenciar los casos de células T, de células B maduras, de fenotipo común y pre-B y de B poco diferenciadas o pro-B.

En algunos pacientes con LAL se halla una expresión simultánea de algún marcador mieloide. Este hecho no tiene repercusiones en el pronóstico y debe distinguirse de las leucemias mixtas, híbridas o bifenotípicas, que se definen en la actualidad con arreglo a criterios restrictivos. Algunos han señalado que la mayoría de leucemias mixtas en niños se corresponden con ciertas características clínicas: menores de 1 año de edad, elevada leucocitosis, alto riesgo de recidiva, fenotipo pro-B (CD10 negativo) y translocaciones que afectan a 11q23 y, en especial, la t(4;11).

Cuadro 19.4.1. Clasificación de las LAL por el inmunofenotipo e incidencia en niños

Tipo y subtipo	*Marcadores*	*Frecuencia*	*Tipo FAB*
LAL de células B			
• Precursor B poco diferenciado ("pro-B")	CD79a+CD19+CD10-CyIg-SmIg-	5%	L1-L2
– "común"	CD79a+CD19+CD10+CyIg-SmIg-	60%	L1 (L-2)
– pre-B	CD19+CD10+CyIg+SmIg-	15%	L1 (L-2)
– B	CD19+CD10+CyIg-/+SmIg+	2-3%	L3
LAL de células T	CD3+CD7+CD5+CD2+	15%	L1-L2

CyIg: inmunoglobulinas (cadenas pesadas) en el citoplasma; SmIg: inmunoglobulinas (cadenas ligeras kappa o lambda) en la superficie de las membrana.

Cuadro 19.4.2. Anomalías cromosómicas estructurales, genes implicados, feuotipo inmunológico y subtipo morfológico en LAL

Anomalía	*Genes*	*Frecuencia %*	*Fenotipo*	*Tipo FAB*
t(8;14) (q24,q23)	MYC/IGH	3	B	L3
t(2;8) (p11,q24)	JGK/MYC	< 1	B	L3
t(8;22) (q24,q11)	MYC/IGL	< 1	B	L3
t(1;19) (q23,pB)	PBX1/E2A	5-6	pre-B	L1-L2
t(9;22) (q34,q11)	BCR/ABL	3-5	B-común y pre-B	L1-L2
t(4;11) (q21,q23)	ALL1/MLL	2	pro-B	L2-L1
t(1;14) (p34,q11)	TAL reord	3-4	T	L2-L1
t(12;21) (p13,q22)	TEL/AML1	25	B-común y pre-B	L1-L2

Cuadro 19.4.3. Subtipos de LAM según la clasificación FAB y frecuencia en niños

Subtipo	*Denominación*	*Incidencia en niños*
M0	Leucemia aguda mieloblástica sin maduración	2-4%
M1	Leucemia aguda mieloblástica con escasa maduración	10-12%
M2	Leucemia aguda mieloblástica con maduración	20%
M3 M3v	Leucemia aguda promielocítica hipergranular Leucemia aguda promielocítica microgranular	10%
M4 M4 Eo	Leucemia aguda mielomonocítica Leucemia aguda mielomonocítica con eosinofilia	25%
M5	Leucemia aguda monocítica • M5a sin maduración • M5b con maduración	23%
M6	Eritroleucemia	3%
M7	Leucemia aguda megacarioblástica	4%

Se ha comprobado una correlación clara entre ciertas *anomalías cromosómicas clonales*, las propiedades biológicas de las células leucémicas y las características clínicas. En relación a las anomalías numéricas se observa hiperdiploidía de 50 o más cromosomas en cerca del 25% de los niños con LAL, correspondiendo la mayoría de casos al fenotipo "común" y se suele asociar a un pronóstico más favorable; en el 6-7% se encuentra hipodiploidías y tienen una significación pronóstica desfavorable. Por otra parte, tanto en estudios cromosómicos con técnicas de bandeo como con los métodos de biología molecular se identifica una serie de anomalías estructurales (translocaciones, fusiones y reordenamientos de genes) con alto valor pronóstico (Cuadro 19.4.2). Entre ellos figura: la t(9;22), también llamada *cromosoma Philadelphia Ph* y que contiene el gen de fusión BCR-ABL, que confiere a los pacientes con LAL portadores de esta alteración un pronóstico desfavorable. Otro ejemplo lo constituye la t(4;11) y otras anomalías que afectan al oncogén MLL que se halla en el cromosoma 11, región q23 y que confiere asimismo un pronóstico desfavorable. Se halla en el 70% de los lactantes con LAL. No todas las alteraciones cromosómicas estructurales son indicativas de peor pronóstico. Así la t(12;21), detectable por la fusión de los genes TEL y AML-1, se considera predictiva de una respuesta favorable al tratamiento. El *estudio cromosómico* completa la clasificación junto con la citomorfología y la inmunología y aporta datos de gran valor biológico y pronóstico.

Clasificación de las LAM. La clasificación FAB, basada en criterios morfológicos y citoquímicos, es actualmente la más empleada (Cuadro 19.4.3). Expresa la línea celular (granulocitos, monocitos, eritrocitos y megacariocitos) y el grado de diferenciación, siendo el subtipo M0 el más indiferenciado. Algunas técnicas citoquímicas (mieloperoxidasas, esterasas) y el estudio de los marcadores inmunológicos sirven de complemento para el diagnóstico de distintos subtipos. Alrededor del 80% de niños con LAM menores de 2 años de edad tienen subtipo M4 o M5. El subtipo M7 es más frecuente en niños menores de tres años de edad y, en particular, en los que padecen síndrome de Down.

Cuadro 19.4.4. Clasificación MIC en LAM y frecuencia relativa en niños

Alteración cromosómica	*Frecuencia (% del total de alteraciones)*	*Morfología FAB*	*Nomenclatura MIC*
t(8;21)	12	M2	M2/t(8;21)
Trisomía 8	15	M2, M5	M2/+8 o M5/+8
t(15;17)	10	M3 y M3v	M3 o M3v/t(15;17)
inv/del (16)	5	M4 Eo	M4Eo/inv(16)
-7 o 7q	7	LAM secundaria (M1, M2, M4 y síndrome mielodisplásico	Monosomía 7
t/del (11)	3-5	M5a	M5a/t(11q)
t(6;9)	1	M2 baso	M2/t(6;9)
t(8;16)	1	M5b+eritrofagocitosis	M5b/t(8;16)

El *estudio de los marcadores mieloides por citometría de flujo* sirve de ayuda al diagnóstico de varios subtipos; los más frecuentes son CD13 y CD33. El marcador para mieloperoxidasa es positivo en los subtipos M1 a M4. Los marcadores CD14 y CD11b reconocen las M5; las células eritroides son reconocidas por el anticuerpo antiglicoforina y las leucemias megacarioblásticas (M7) por los CD41, CD42 y CD61. Las *alteraciones cromosómicas* tienen gran interés y algunas definen subtipos específicos. Más del 60% de las LAM presentan anomalías cromosómicas clonales. Se propone una clasificación de las LAM basada, al mismo tiempo, en criterios citomorfológicos, inmunológicos y citogenéticos (clasificación MIC). En el Cuadro 19.4.4 se muestran las principales asociaciones y su incidencia en una casuística pediátrica. Posteriormente se referirán a sus implicaciones en el pronóstico.

En definitiva, una clasificación correcta de las leucemias agudas implica estudios citomorfológicos-citoquímicos, estudio de los marcadores inmunológicos (inmunofenotipo) y estudios cromosómicos con técnicas convencionales y técnicas de biología molecular. La evaluación de la respuesta al tratamiento y la detección de la enfermedad residual mínima requieren un estudio inicial completo en los aspectos mencionados.

Manifestaciones clínicas y biológicas

Clínica inicial. Las manifestaciones clínicas iniciales son muy diversas y reflejan, principalmente, el resultado del fracaso de la función medular y de la infiltración blástica en órganos y tejidos extramedulares. Lo habitual es que la enfermedad se manifieste de forma subaguda en el curso de varios días o semanas, y que los signos y síntomas más frecuentes sean: cansancio, malestar, anorexia, fiebre, infecciones de curso prolongado, hemorragias cutáneas (petequias y equimosis), dolores en las extremidades y abdominalgias. En la exploración clínica, los hallazgos más frecuentes son: palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías (Fig. 19.4.1) y púrpura. En las LAM, las adenopatías sólo suelen apreciarse en los subtipos de componente monoblástico (M4 y M5); también en estos subtipos son características la hiperplasia gingival y tumoraciones óseas o en la piel así como una mayor frecuencia de infiltración del SNC, en relación con los restantes tipos. Las LAM de subtipo M5 presentan una alta incidencia en menores de 2 años de edad. La afectación meníngea o testicular es poco frecuente y predomina en las LAL en menores de 1 año con elevada leucocitosis. El hallazgo de una tumoración mediastínica es característico de las LAL de células T (Fig. 19.4.2). Un síndrome hemorrágico intenso con tendencia a producir hemorragias intracraneales es característico de los subtipos M3 y M5, y es debido a la asociación de trombocitopenia y CID.

Datos hematológicos y biológicos iniciales. En las LAL destacan: a) anemia con hemoglobina inferior a 100 g/L en más del 80% de los casos; b) leucocitosis superior a 20 x 10^9/L en el 30-35% y superior a 100 x 10^9/L en el 15%; c) trombocitopenia con plaquetas inferiores a 100 x 10^9/L en el 80% de los pacientes. La presencia de blastos en LCR se

Figura 19.4.1. Adenomegalias cervicales en niño con LAL.

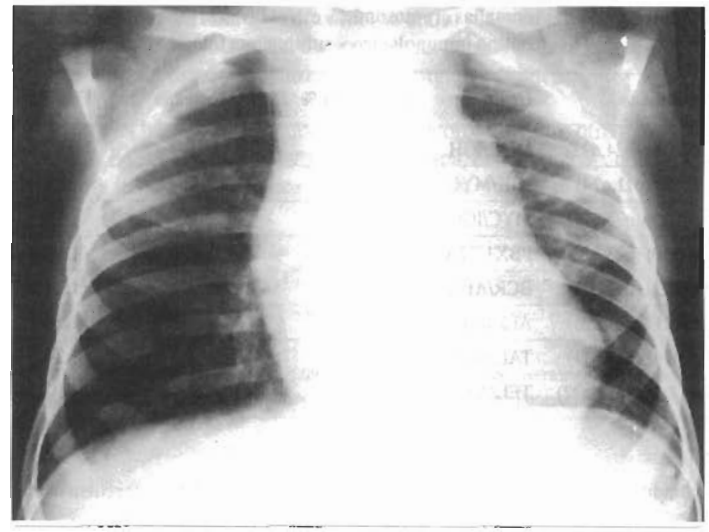


Figura 19.4.2. Tumoración mediastínica formada por infiltración del timo y ganglios adyacentes, característica de las LAL de fenotipo T.

observa en menos del 5% de los pacientes. Entre los hallazgos biológicos frecuentes destacan la elevación de la LDH y la hiperuricemia. En los casos con leucocitosis elevadas y grandes visceromegalias o adenomegalias puede producirse, al inicio del tratamiento, un síndrome de *lisis tumoral* con insuficiencia renal, alteraciones en los iones y coagulopatía. En las LAM también son muy frecuentes la anemia y la trombocitopenia. Aproximadamente, un 25% de los niños presentan cifras de leucocitos superiores a 100 x 10^9/L. Cuando esta cifra es superior a 200 x 10^9/L, existe el riesgo de *leucostasis* en el parénquima cerebral o pulmonar y pueden aparecer complicaciones de extrema gravedad. En un 5% de los casos pueden hallarse blastos en el LCR.

Curso clínico. Si el paciente alcanza una situación de remisión completa (RC), después del tratamiento inicial (un 95% de los casos de LAL y un 80% en las LAM) y ésta se mantiene, no presentará más manifestaciones relacionadas directamente con la enfermedad. Sin embargo, a consecuencia del tratamiento y de la situación de depresión inmunitaria, pueden aparecer infecciones producidas por gérmenes oportunistas y efectos tóxicos precoces y tardíos por los tratamientos administrados. El riesgo de infecciones graves es mayor en las LAM por las fases prolongadas de intensa depresión medular que se mantiene durante el tratamiento. Los efectos tóxicos están en relación con el tipo de medicamentos y las dosis administradas. Se referirán posteriormente.

Aproximadamente el 20% de los niños afectos de LAL y el 40% de los que padecen LAM presentan, ya sea durante el período de tratamiento ya sea después de suspendido éste, *recidiva de la enfermedad* que puede originarse en la MO, con manifestaciones clínicas similares a los de la fase inicial o fuera de la médula. Las recidivas extramedulares son más frecuentes en las LAL destacando las del SNC (2-5%) y las localizadas en testículos (3-5%). Entre las LAM, a excepción de las variedades monoblásticas (M4 y M5), son raras las recidivas extramedulares. Los pacientes que no responden al tratamiento experimentan una progresión de la enfermedad y fallecen como consecuencia directa o indirecta de ésta.

Diagnóstico

Una historia clínica cuidadosa, la exploración, el examen de sangre periférica y, fundamentalmente, del aspirado de MO y una biopsia medular en determinados casos, proporcionan el diagnóstico de leucemia aguda. Las extensiones del aspirado medular muestran, en la mayoría de casos, una celularidad aumentada con sustitución de gran parte de celularidad normal por células blásticas. En las LAM se precisa que más del 20% de las células sean blásticas para diferenciarla de los síndromes mielodisplásicos. Las características morfológicas, junto con las propiedades citoquímicas y, especialmente, el estudio de los marcadores inmunológicos, permiten el diagnóstico de LAL o LAM y el subtipo correspondiente. El estudio citogenético, incluyendo las técnicas de biología molecular, completa el estudio. Simultáneamente, debe llevarse a cabo el *diagnóstico de extensión* mediante imágenes (radiografía de tórax, ecografía abdominal, TC craneal), examen de LCR con citocentrifugado y exámenes analíticos generales (funcionalismos renal y hepático, iones, coagulación plasmática), así como cultivos para bacterias y hongos, e investigación de infecciones víricas, si el paciente está febril. En el Cuadro 19.4.5 se exponen las exploraciones que deben realizarse cuando se diagnostica una leucemia.

Cuadro 19.4.5. Exploraciones previas al tratamiento en la LA infantil

1. Historia clínica	
2. Exploración	
3. Exámenes hematológicos	**Recuentos celulares y fórmula leucocitaria**
4. Exámenes bioquímicos	Estudio de la función renal [BUN (nitrógeno ureico en sangre), creatinina], ácido úrico, LDH (lacticodeshidrogenasa), estudio de la función hepática (bilirrubina, ALT, AST, FA), ionograma, proteinograma e inmunoglobulinas
5. Aspirado y biopsia de MO	Clasificación FAB, peroxidasas, PAS, fosfatasas ácidas, esterasas
6. Estudio de marcadores enzimáticos e inmunológicos	TdT, HLA-DR, CD7, CD19, CD20, CyIg, SmIg, CD13, CD33, CD14, CD41/42, glicoforina
7. Estudio citogenético	Estudio cromosómico convencional. Estudios de biología molecular
8. Examen de LCR y del fondo de ojo	
9. Exploraciones por imágenes	Radiografía de tórax, ecografía abdominal y, ocasionalmente, radiografías óseas. Es aconsejable un ecocardiograma y TC craneal con el fin de evaluar posibles complicaciones posteriores
10. Exámenes microbiológicos y serológicos	Cultivos bacterianos, serología frente a virus de hepatitis B y C, Epstein-Barr, CMV, herpes simple y varicela zoster

Diagnóstico diferencial. Debe hacerse, en ocasiones, con otras enfermedades como la púrpura trombocitopénica idopática, la mononucleosis infecciosa, el kala-azar, la anemia aplástica y la artritis idiopática juvenil. El neuroblastoma, en raras ocasiones, puede llegar a producir una infiltración masiva de la MO y confundirse con una leucemia aguda. En casos de necrosis medular o fibrosis medular acompañante, en que no es posible obtener material suficiente en el aspirado medular, es necesario recurrir a la biopsia de MO para diferenciar la leucemia de la aplasia medular. En neonatos con síndrome de Down se plantea, a veces, el diagnóstico diferencial entre un síndrome mieloproliferativo transitorio y una LAM; entonces deben practicarse estudios sucesivos de MO. La distinción entre síndrome mielodisplásico y LAM es, en ocasiones, difícil. Los hallazgos citogenéticos pueden ayudar a esta distinción. En algunos casos, la infiltración blástica medular puede ir precedida de una pancitopenia e hipoplasia medular; la repetición de aspirados de MO a intervalos cortos y la práctica de la biopsia medular aclaran el diagnóstico. La distinción entre LAL y linfoma no Hodgkin con afectación medular es arbitraria y, convencionalmente, se diagnostica de LAL si se detectan células blásticas en sangre periférica o hay una proporción de blastos en MO superior al 20%.

Pronóstico en las leucemias agudas linfoblásticas

Con los esquemas terapéuticos actuales, entre el 95 y 98% de los pacientes con LAL alcanza con el tratamiento de inducción, a las 4-5 semanas, la llamada *remisión completa* (RC), es decir, regresión de los signos y síntomas y restauración de la actividad medular sin células blásticas detectables al examen con microscopía convencional. Alrededor del 80% se mantienen durante cinco años en la situación alcanzada después de recibir quimioterapia de consolidación y mantenimiento durante dos años y aproximadamente el 95% de éstos curan definitivamente de la enfermedad leucémica. Una pequeña proporción (3%) presenta recidivas muy tardías y otra semejante (2%) presenta segundas neoplasias a lo largo de un período comprendido entre 3 y 20 años.

Dada la heterogeneidad de la enfermedad, ha sido posible identificar, mediante estudios estadísticos de grandes series de pacientes, unos factores de riesgo o *factores pronósticos*; el conocimiento de los mismos ha permitido en los pacientes de menor riesgo reducir la toxicidad del tratamiento y, en los de mayor riesgo, intensificar la terapia y ensayar nuevos tratamientos. De esta forma los diversos protocolos terapéuticos incluyen tratamientos diferenciados para los grupos de pacientes de menor riesgo de recidivas, de riesgo intermedio y de alto riesgo.

El tratamiento utilizado ha demostrado ser, a lo largo de los años, el factor de mayor influencia en el curso de la enfermedad y el responsable de que algunos factores de riesgo con tratamientos de hace 15 ó 20 años hayan perdido su influencia con los actuales. El ejemplo más claro es de las LAL de fenotipo B maduro. Este subtipo, poco frecuente (entre 2 y 3%), va ligado a una morfología celular L3 y a unas alteraciones citogenéticas características: t(8;14), t(2;8) o t(8;22). Con los esquemas de tratamiento empleados para el resto de LAL, incluyendo las de alto riesgo, los resultados eran pobres y se consideraba como una forma de pronóstico altamente desfavorable. Desde que se emplean tratamientos similares a los del linfoma de Burkitt, el pronóstico ha pasado a ser similar al del resto de LAL.

Los factores que mantienen su valor pronóstico son: *Edad*. La edad entre 1 y 9 años es la de mejor pronóstico seguida por la de 10 a 15 años. La edad inferior a 1 año confiere pronóstico más desfavorable. *Cifra inicial de leucocitos*. Se considera como criterio de mayor riesgo las cifras por encima de 50 x 10^9/L si bien es una variable continua. *Características citogenéticas.* Son indicativos de alto riesgo hipodiploidía (menos de 45 cromosomas), con t(4;11) o reordenamiento del gen en MLL y las formas con t(9;21) o fusión de genes BCR/ABL (también llamado cromosoma Ph'). Por el contrario, indican un pronóstico favorable el hallazgo de hiperdiploidía de 50 o más cromosomas y la t(12;21) o fusión de genes TEL-AML1. Otras alteraciones cromosómicas, consideradas hasta hace pocos años como indicativas de mal pronóstico como la t(1;19) y la t(8;14), han dejado de serlo con los tratamientos actuales. *La rapidez de la respuesta al tratamiento* inicial es un importante factor pronóstico y puede evaluarse de dos formas: la desaparición o persistencia de más de 1 x 10^9 blastos circulantes tras 7 días de monoquimioterapia con prednisona o la persistencia de más del 10% blastos en aspirado de MO el día 14 desde el inicio del tratamiento. El fracaso en alcanzar RC con el tratamiento de inducción confiere un mal pronóstico.

En la valoración de la RC interesa la consideración de la *enfermedad residual mínima* (ERM). La determinación de la ERM en MO mediante detección del inmunofenotipo de las células leucémicas por citometría de flujo o mediante el análisis de los reordenamientos clonales de los genes de los receptores clonales para células T e inmunoglobulinas mediante el análisis de reacción de las polimerasas (PCR) es un método mucho más específico y cien veces más sensible que el examen morfológico. Los pacientes que alcanzan *remisión molecular o inmunológica* (definida como la ausencia de células leucémicas o un valor inferior a 1 en 100.000) al finalizar el tratamiento de inducción tienen un pronóstico excelente en tanto que en aquellos en que se detecta un ERM igual o superior a 1 por 100 tienen un alto riesgo de recaída; lo mismo ocurre si, tras 12 semanas de tratamiento, se detecta una ERM superior a 1 por 1.000; en estos casos puede considerarse al paciente candidato a TPH en primera remisión.

Grupos de riesgo. La evaluación de todos los factores mencionados conduce a la identificación de grupos de pacientes con mayor o menor riesgo de recidivas y, en consecuencia, al empleo de distintas estrategias terapéuticas. La finalidad básica es ajustar el tratamiento citostático a las necesidades de cada grupo y dar tratamientos menos intensivos a los grupos con menor riesgo de recidivas y más intensivos o especialmente adaptados a grupos con mayor riesgo. Un caso especial de pacientes que precisan de un tratamiento diferenciado es la LAL de fenotipo B. La tendencia actual, como ya se dijo, es la de aplicar a estos pacientes tratamientos similares a los empleados para los linfomas de tipo Burkitt en estadios avanzados. Otros grupos que deben ser tratados de modo específico son los constituidos por los menores de un año de edad. Los factores individuales más desfavorables y que predicen un *mayor riesgo de recidivas* son los siguientes: a) leucocitosis por encima de 200 x 10^9/L a cualquier edad; b) edad inferior a 12 meses y con la translocación t(4;11); c) presencia de t(9;22) o gen de fusión BCR/ABL.; d) persistencia de más de 1 x 10^9/L células blásticas en sangre periférica después de 7 días de tratamiento con prednisona y una dosis intratecal de metotrexato (MTX) o infiltración medular con más del 10% de células blásticas en el aspirado de MO el día 14 de tratamiento; e) persistencia del 5% o más blastos en MO la 5ª semana del tratamiento de inducción. A estos criterios se han incorporado recientemente el de persistencia de enfermedad residual mínima (ERM) superior a 1 por 100 la 5ª semana o superior a 1 por 1.000 en la semana 14.

Clasificados los pacientes en tres grupos de riesgo bajo, intermedio y *alto* (Cuadro 19.4.6), se aplican protocolos terapéuticos diferenciados y de intensidad progresiva.

Tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas

Los protocolos de tratamiento de LAL comprenden cuatro componentes: inducción, consolidación, con o sin intensificación, tratamiento sobre SNC y quimioterapia de continuación (Cuadro 19.4.7).

Tratamiento de inducción. Es común a todos los grupos de riesgo y con él pretende obtenerse, en un plazo de 4 a 5 semanas, una situación de RC. Previamente a su inicio, deben instaurarse medidas de soporte, como son un tratamiento antiinfeccioso enérgico en caso de que exista evidencia o sospecha de infección y profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Asimismo, debe administrase hidratación EV y otras medidas para combatir la hiperuricemia y asegurar la eliminación de los productos de la lisis tumoral, en especial en los casos con enfermedad tumoral extendida y leucocitosis elevada. El tratamiento de inducción incluye la administración de *cuatro citostáticos*: prednisona o prednisolona, vincristina, asparaginasa y daunorrubicina a lo largo de cuatro semanas (Fig. 19.4.3). Al mismo tiempo, se administran de 2 a 3 *dosis intratecales* de metotrexato (MTX), solo o asociado con arabinósido de citosina (Ara-C) e hidrocortisona. Con este tratamiento se alcanza RC en un 95% de los pacientes. En diversos protocolos se añade otro u otros fármacos, que suelen ser ciclofosfamida, metotrexato, Ara-C o tenipósido. El grupo alemán BFM utiliza en todos sus protocolos un tratamiento de inducción

Cuadro 19.4.6. Clasificación en grupos de riesgo en LAL

I. Grupos de ***riesgo bajo***. Frecuencia: 35-40%. Supervivencia esperada: 90-95%
Los pacientes deben cumplir todas las condiciones siguientes:
- Edad: 1 a 9 años
- Leucocitos: < 20 x 10^9/L
- Ausencia de infiltración en SNC y testículo
- Fenotipo B común o pre-B
- Ausencia de hipodiploidía, t(9;22) o gen de fusión BCR/ABL, t(4;11) o reordenamiento MLL
- Menos de 1 x 10^9/L blastos en sangre periférica el día +8 tras 7 días de tratamiento con corticoides y 1 dosis i.t. de MTX
- Menos del 10% blastos en médula ósea el día +14
- Menos del 5% de células blásticas y ERM < 1% en médula ósea el día +35

II. Grupos de ***riesgo alto***. Frecuencia: 10-15%. Supervivencia esperada: 40-50%
Los pacientes deben tener una o más de las siguientes condiciones:
- Hipodiploidía
- t(9;22) o gen de fusión BCR/ABL
- t(4;11) o reordenamiento MLL en lactantes
- Leucocitos ≥ 200 x 10^9/L
- Respuesta pobre a la quimioterapia (día +8, más de 1 x 10^9/L blastos en sangre periférica y/o en médula ósea > 10% blastos el día +14 o > 5% blastos el día +35 o ERM > 1% en médula ósea el día +35
- ERM > 0,1% en la semana 12-14

III. Grupo de ***riesgo intermedio***. Frecuencia: 50%. Supervivencia: 80-85%

Cuadro 19.4.7. Componentes del tratamiento de las LAL

1. Tratamiento de inducción de la remisión
2. Tratamiento de consolidación
3. Tratamientos de segunda consolidación o de "reinducciones"
4. Tratamientos de intensificación
5. Tratamientos sobre SNC
6. Quimioterapia de continuación
7. Trasplante de médula ósea
8. Tratamiento de las recidivas

prolongado en que, después del tratamiento inicial descrito, se continúa durante cinco semanas con la administración de ciclofosfamida, Ara-C y mercaptopurina; previamente al inicio del tratamiento de inducción, administran sólo prednisolona durante una semana y una dosis intratecal de MTX para evaluar la respuesta y usarla como factor pronóstico, según se indicó anteriormente. En los pacientes del grupo de riesgo bajo se puede reducir a la mitad la dosis de daunorrubicina.

Quimioterapias de intensificación, consolidación y reinducción. La finalidad es reducir la ERM. La intensidad del tratamiento en esta fase se halla en relación con el riesgo de recidiva según la clasificación previa en grupos de riesgo. En la mayoría de protocolos se administran varios ciclos de MTX en altas dosis (2 a 5 g/m^2 en infusión EV continua durante 24 horas). En algunos protocolos se alternan estos ciclos con otros con la asociación de Ara-C y tenipósido a dosis intermedias. Después de la fase con MTX a dosis elevadas se administra un segundo tratamiento, similar al de inducción, con los mismos o distintos fármacos, durante un período variable según el grupo de riesgo.

Tratamiento sobre el SNC. Se ha sustituido la irradiación craneal por quimioterapia intratecal, asociada o no con MTX en infusión EV prolongada en altas dosis. El tratamiento intratecal se inicia ya en el tratamiento de inducción y se prosigue en la fase de intensificación y consolidación para completarse en la quimioterapia de continuación. En nuestra experiencia, un total de 10-12 dosis de quimioterapia intratecal triple (metotrexato, ARA-C e hidrocortisona), administradas en el curso de los seis primeros meses de tratamiento, es suficiente en el grupo de pacientes de menor riesgo; el número de dosis debe ser al menos de 14 en los de riesgo intermedio si se administran, además, varias dosis de MTX intravenoso.

Quimioterapia de continuación. Consiste en la administración de mercaptopurina en dosis diarias (50-60 mg/m^2) y metotrexato en dosis semanales (15-20 mg/m^2) durante un período comprendido entre 18 y 24 meses, dependiendo de la duración de los tratamientos de inducción y consolidación. En algunos protocolos de tratamiento se intercalan tratamientos cortos de "refuerzos" con fármacos utilizados en el tratamiento de inducción (prednisona, vincristina y asparaginasa) durante los primeros meses de esta fase. En otros se ha ensayado un sistema secuencial alternando otras parejas de fármacos con la combinación de mercaptopurina y metotrexato.

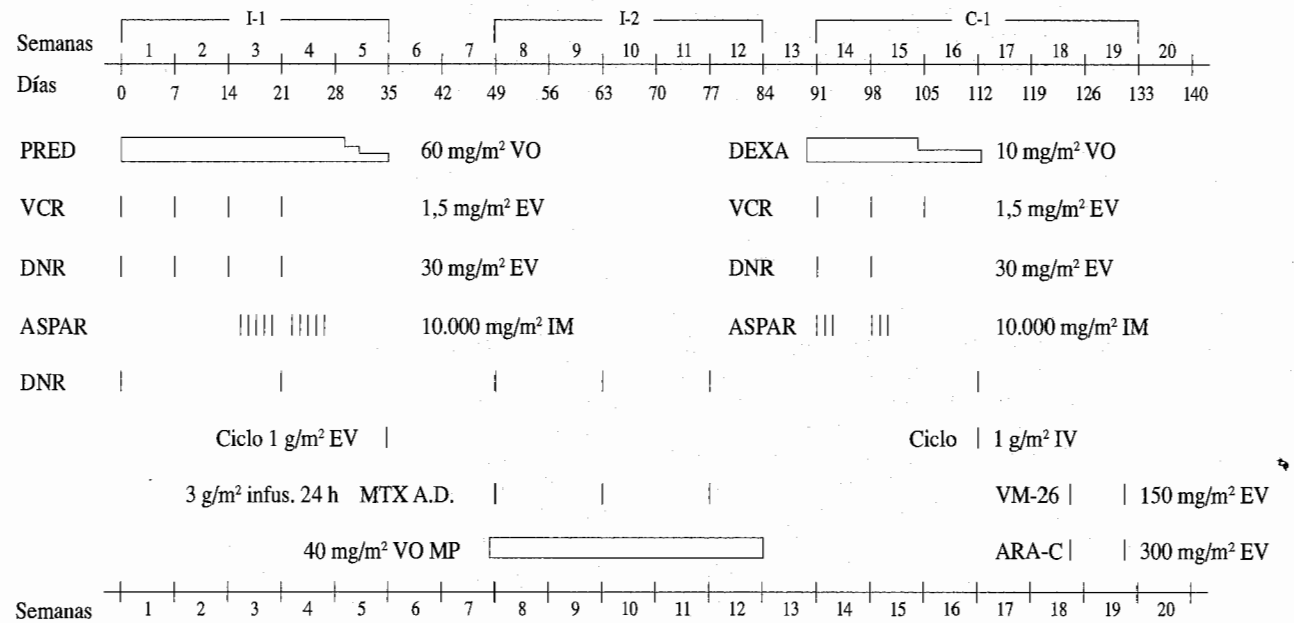


Figura 19.4.3. Esquema de las fases del tratamiento de inducción y consolidación en LAL de riesgo bajo e intermedio según el protocolo Pethema LAL-89 (PRED: metil-prednisolona; VCR: vincristina; DNR: daunorrubicina; ASPAR: l-asparaginasa; TIT: tratamiento intratecal con metotrexato, citosina-arabinósido e hidrocortisona; CICLO: ciclofosfamida; MTX A.D.: metotrexato a altas dosis; MP: mercaptopurina; DEXA: dexametasona; VM-26: tenipósido; Ara-C: citosina-arabinósido).

Suspensión de la quimioterapia y recidivas tardías. Con los actuales protocolos de quimioterapia inicial intensiva no es necesario prolongar la quimioterapia más de dos años. En algunos protocolos la quimioterapia de continuación se administra durante un año más en los varones. Aproximadamente, un 10% de los pacientes presentan recidivas durante el año siguiente a la suspensión del tratamiento y del 3 al 5% en el curso del segundo año. Después de cinco años en RC y tres desde la suspensión de la quimioterapia son raras las recidivas (menos del 5%).

La aparición de recidivas tardías aisladas en SNC es poco frecuente (2-4%). El 5% de los pacientes masculinos presentan recidivas en testes al año siguiente de la suspensión del tratamiento.

Tratamiento en las LAL de muy alto riesgo. Constituyen entre el 10 y 15% de los niños con LAL y sus características se definieron anteriormente. Con quimioterapias de consolidación e intensificación la supervivencia sin recaídas en la mayoría de estudios es inferior al 50%. En algunos protocolos recientes que incluyen varios ciclos de intensificación con bloques de poliquimioterapia y varios tratamientos de re-inducción similares al inicial se han alcanzado supervivencias prolongadas superiores al 50%.

El papel del trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos es controvertido. Mientras la mayoría de estudios comparativos sugieren una mayor eficacia en la reducción de recidivas, otros estudios recientes no confirman la superioridad sobre la quimioterapia sola en términos de supervivencia. No obstante, en algunas subpoblaciones, como en los pacientes con t(9;22), lactantes con t(4;11) o en pacientes con pobre respuesta al tratamiento de inducción, o con ERM superior a 1 por 1.000 en la semana 12 se aconseja el TPH.

Tratamiento de las recidivas. La recurrencia de una LAL siempre es un suceso grave. Los factores que más influyen en el curso posterior son la duración del período de remisión, la localización de la recidiva (médula, SNC, testes o en otro lugar) y el fenotipo. Las recidivas medulares en el curso de los primeros 24 meses, incluidas las extramedulares, conllevan un alto riesgo mortal, inclusive si reciben trasplantes alogénicos. Lo mismo ocurre en las recidivas en LAL de fenotipo T, independientemente de la duración de la remisión. Con tratamientos de inducción intensificados pueden obtenerse segundas remisiones en un 70-80% de casos. Con la administración posterior de ciclos alternantes de poliquimioterapia intensiva puede conseguirse consolidar esta remisión. No obstante, con sólo quimioterapia en los casos mencionados, son contados los casos que alcanzan remisiones prolongadas, por lo que es preferible practicar un TPH en los pacientes que dispongan de un donante adecuado (familiar o no familiar) o de una unidad de sangre de cordón umbilical con las características requeridas. En los casos de recidiva precoz de SNC, además del tratamiento indicado, es precisa la administración de repetidos tratamientos intratecales (MTX, ARA-C, hidrocortisona) durante las fases de inducción y consolidación seguida de irradiación craneospinal. Si la recidiva afecta a los testículos debe aplicarse, además del tratamiento sistémico, irradiación de ambos testes. En los casos de recidiva extramedular precoz se preconiza el TPH en segunda remisión.

En las recidivas medulares que acaecen después de los 24 meses es posible alcanzar una segunda remisión en un 90% de pacientes. No existe acuerdo sobre si el mejor tratamiento posterior es quimioterapia intensiva con ciclos alternantes o TPH. Con ambos procedimientos pueden alcanzarse remisiones prolongadas en un 40-50% de los pacientes aunque mediante el TPH alogénico puede reducirse el riesgo de nuevas recidivas. En las recidivas asiladas en SNC que acaecen después de suspender la quimioterapia, es aconsejable una quimioterapia sistémica de inducción y consolidación seguida de quimioterapia de continuación durante un año, junto con quimioterapia intratecal de inducción y mantenimiento y, finalmente, irradiación craneospinal al final del tratamiento. Con este procedimiento se alcanzan remisiones prolongadas en más del 60% de pacientes. En las recidivas testiculares aisladas tardías, un tratamiento de quimioterapia de inducción y consolidación con irradiación testicular bilateral, y tratamiento preventivo intratecal sobre SNC seguidos de quimioterapia de continuación durante un año, da lugar a segundas RC duraderas en más del 70% de pacientes.

Tratamientos específicos para algunos subtipos de LAL

Tratamiento de las LAL de células B. Las LAL de células B con morfología L3 y t(8;14) o variante suponen un 2-3% de las LAL en el niño. Se caracterizan por la frecuencia con que se asocian con masas tumorales abdominales, infiltración del SNC, una ocupación incompleta de la MO y una tendencia a desarrollar síndromes de lisis tumoral graves. Hasta hace unos años, el curso era muy desfavorable por la pobre respuesta a los tratamientos empleados en las LAL. En los últimos años, con el empleo de tratamientos diseñados para linfomas de Burkitt en estadios III y IV, que incluyen el empleo precoz de MTX y ciclofosfamida en altas dosis, junto con prednisolona, ARA-C, vincristina, etopósido y adriamicina, se ha conseguido alcanzar curaciones en torno al 80%.

Tratamiento de las LAL en lactantes. En los menores de un año de edad, las LAL tienen una serie de características clínicas y biológicas. Frecuentemente cursan con hiperleucocitosis, visceromegalias e infiltración del SNC. La mayoría tienen un inmunofenotipo pro-B (CD10 negativo) y coexpresan antígenos mieloides. El hallazgo de translocaciones en 11q23 y, particularmente, las t(4;11) así como de reordenamientos el gen MLL es muy frecuente. Todas estas características, más la edad inferior a 6 meses, son factores de muy alto riesgo. Como características biológicas destacan su origen en células progenitoras muy inmaduras y una mayor resistencia a los corticoides y asparaginasa a la par que una mayor sensibilidad al arabinósido de citosina (Ara-C) en relación a las LAL en niños de mayor edad. Esto ha conducido a utilizar protocolos de tratamiento diferenciados con presencia de Ara-C en las fases iniciales y a la indicación de TPH en primera remisión en los casos con otros factores pronósticos desfavorables.

Tratamiento de las LAL con cromosoma Ph. Los pacientes con LAL y t(9;22) constituyen un 3% de las LAL en niños. El pronóstico es muy pobre con supervivencia en torno al 30% en los tratados únicamente con quimioterapia. Son factores favorables la cifra de leucocitos, antes del tratamiento, inferior a 25.000/mL, y una buena respuesta temprana al tratamiento. El TPH alogénico ha mostrado ser el tratamiento más eficaz en los pacientes que alcanzan remisión, BCR/ABL con supervivencia en torno al 60%. La introducción de un inhibidor de la tirosín-cinasa, el imatinib (Glivec) junto a una quimioterapia programada en pacientes de alto riesgo, puede aportar un notable beneficio.

Trasplante de progenitores hemopoyéticos en las LAL del niño. El TPH alogénico de un donante hermano compatible es, actualmente, el mejor tratamiento para los pacientes en segunda remisión después de una recidiva precoz. Entre un 20-40% alcanzan remisiones prolongadas frente a menos del 10% de los tratados exclusivamente con quimioterapia. En los pacientes con recidivas intermedias y tardías, la indicación del TPH es más controvertida. Cada caso debe analizarse individualmente. En particular, es aconsejable TPH en pacientes mayores de 10 años con recidivas medulares en el curso del primer año después de la suspensión de la quimioterapia. En fases avanzadas (tercera remisión o pacientes que no se hallan en remisión) se alcanzan resultados favorables sólo en un 15% de los pacientes. La indicación del TPH en primera remisión en niños debe restringirse para casos en que las probabilidades de presentar recidivas sean superiores al 50%. Se incluyen los casos con leucocitosis superiores a 200 x 10^9/L, los de fenotipos T con leucocitosis superiores a 100 x 10^9/L, las t(9;22), las t(4;11) en menores de 12 meses y los casos con pobre respuesta inicial o refractarios al tratamiento de inducción.

Los TPH de médula, sangre periférica o sangre de cordón umbilical de donante no emparentado tiene las mismas indicaciones que el TPH de donante familiar HLA-idéntico cuando no se dispone de éste (véase cap. 27.11). Las indicaciones del TPH autólogo en LAL en niños no han sido establecidas. Los resultados en casos de muy alto riesgo en primera remisión, en segunda remisión después de recidiva precoz y en fases avanzadas son inferiores a los obtenidos con el TPH alogénico. Por el contrario, los resultados parecen ser equiparables en pacientes en 2ª remisión después de recidiva extramedular precoz y tras recidivas medulares después de transcurridos 24 meses desde el diagnóstico.

Cuadro 19.4.8. LAM en niños. Clasificación BFM en grupos de riesgo

	Bajo riesgo	*Alto riesgo*
Morfología (subtipos FAB o citogenética)	M1/M2+b.Auer M3 M4 Eo t(8;21) t(15;17) inv 16	Otros Otros
+ Blastos en MO el día +15	< 5% (excepto M3)	> 5%
Frecuencia	32%	68%
Supervivencia libre de eventos (SLE)	68%	33%

Datos de los estudios AML-BFM 83 y 87.

Directrices actuales del tratamiento. La previsión de la supervivencia de los niños afectos de LAL y que reciben tratamiento es actualmente del 85 a 90%. Entre los problemas actuales que esperan ser resueltos en los próximos años figuran: a) confirmación del valor de la detección de ERM en las primeras fases del tratamiento en la toma de decisiones sobre el tratamiento más adecuado. b) Disminución de la intensidad del tratamiento y, por tanto, de la toxicidad, en los pacientes de bajo riesgo, disminuyendo las dosis de antraciclinas y agentes alquilantes y eliminando los inhibidores de la topoisomerasa (tenipósido y etopósido). c) Sustitución de la prednisona/prednisolona por dexametasona, basada en la mayor efectividad demostrada en varios estudios. d) Exploración de nuevos tratamientos en subgrupos de alto riesgo como, por ejemplo, el empleo de imatinib en las LAL BCR/ABL positivas.

Efectos secundarios, secuelas y segundas neoplasias. Aunque la mayoría de niños que curan de una leucemia gozan de buena salud y no presentan secuelas aparentes, otros padecen alteraciones causadas por toxicidad tardía de los tratamientos recibidos. De los efectos tóxicos tardíos, los más preocupantes son los que afectan al SNC y las segundas neoplasias. Entre los primeros existen casos de encefalopatía con grave afectación de las capacidades intelectuales y alteraciones psicomotrices; otros, más frecuentes, sólo se traducen en discapacidades más moderadas para el aprendizaje. Aunque se han atribuido a la irradiación craneal, no debe olvidarse la potencial toxicidad de la quimioterapia intratecal. La población más joven (menores de 5 años) es más vulnerable a los tratamientos combinados sobre el SNC.

La aparición de *segundas neoplasias* entre los 2 y los 20 años del diagnóstico de la leucemia ha sido objeto de diversos estudios. Se calcula que el riesgo de desarrollar segundas neoplasias puede afectar al 5% de los pacientes curados de la leucemia. Son de destacar entre las segundas neoplasias, los tumores de SNC, LAM, los carcinomas de parótida y de tiroides y los osteosarcomas. De todos ellos, los de mejor pronóstico parecen ser los carcinomas, siempre que se practique de manera precoz un tratamiento quirúrgico correcto (véase cap. 19.1).

Pronóstico de las leucemias agudas mieloblásticas

Durante los dos últimos decenios, la supervivencia a largo plazo en niños con LAM ha aumentado desde el 10% a cerca del 60% con los tratamientos de quimioterapia. Cuando a la quimioterapia se ha añadido el TPH alogénico o autólogo, en varios centros se ha incrementado la proporción al 60-65%. Los avances han sido también notables en este tipo de leucemias y en buena parte se deben a los mejores tratamientos de soporte, como la prevención y tratamiento precoz y eficaz de las infecciones, las transfusiones profilácticas de plaquetas y al empleo de quimioterapias intensivas y del trasplante de progenitores hemopoyéticos, ya sean en 1ª ó 2ª RC.

Factores pronósticos y grupos de riesgo. Dentro de este tipo de leucemias, que en general es de mayor riesgo que el de las LAL, se han podido identificar cuatro de *mejor pronóstico*: a) el subtipo M3 con t(15;17) y con buena respuesta inicial al tratamiento. Estos pacientes son objeto actualmente de un tratamiento diferenciado. b) Los pacientes con síndrome de Down y subtipo morfológico M7. c) El subtipo M2 y t(8;21) con buena respuesta inicial al tratamiento (menos de 5% blastos en la MO del día +14). d) El subtipo M4eo con inv (16) o t(16;16) con buena respuesta inicial. Este grupo de mejor pronóstico está formado por algo más de un tercio del total de pacientes con LAM; los dos tercios restantes forman el grupo de alto riesgo.

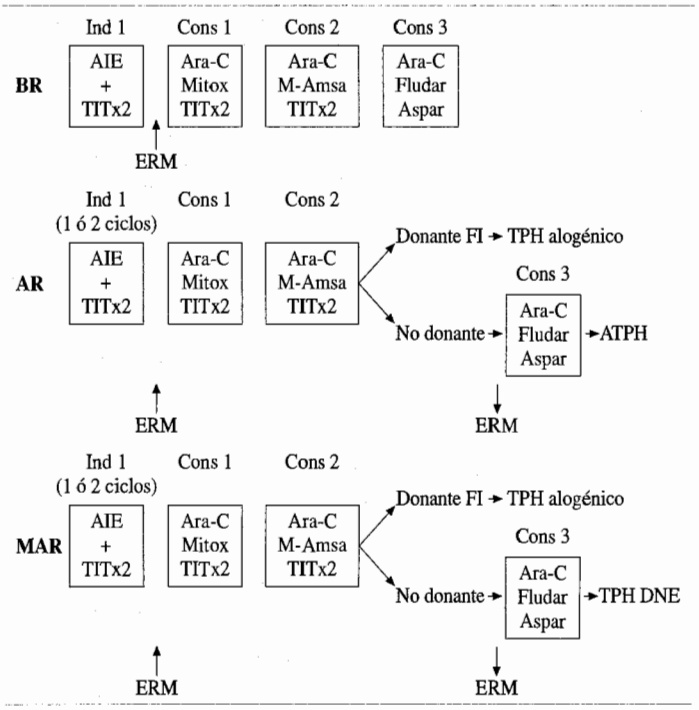


Figura 19.4.4. Esquema general de tratamiento de las leucemias agudas en el niño. Protocolo LAM 2002.
Abreviaturas: **BR: bajo riesgo; AR: alto riesgo; MAR: muy alto riesgo; Ind: inducción; Cons: consolidación; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. ATPH: autotrasplante de progenitores hemopoyéticos; FI: familiar idéntico; DNE: donante no emparentado; ERM: enfermedad residual mínima.**
Tratamientos: **AIE: arabinósido de citosina 100 mg/m² en infusión de 24 horas los días 1 a 7, idarubicina 12 mg/m² EV los días 1 a 3, etopósido 125 mg/m² los días 1 a 3; TIT: triple quimioterapia intratecal; Ara-C: 1 g/m²/12 h EV de 3 h cada 12 horas x días 1 a 4; Mitox: mitoxantrona 10 mg/m²/día EV días 1 a 3; M-Amsa: amsacrina 100 mg/m²/día EV días 1 a 3; Fludar: fludarabina 30 mg/m² EV días 1 a 4.**

Entre los *factores de mayor riesgo* identificados se hallan la leucocitosis superior a 100 x 10⁹/L, la pobre respuesta inicial (más del 10% blastos en MO el día +14 del tratamiento), ciertas alteraciones citogenéticas (-7, del 5 o 5q-, cariotipo complejo con más de tres anomalías) así como las leucemias agudas secundarias a tratamientos citostáticos (inhibidores de la topoisomerasa 2, alquilantes) o inmunosupresores (en anemias aplásticas) o precedidos de síndromes mielodisplásicos. En el Cuadro 19.4.8 se muestra la clasificación en grupos de riesgo basada en la morfología, citogenética, respuesta temprana al tratamiento según los criterios del grupo BFM. Del grupo de alto riesgo puede segregarse uno de muy alto riesgo formado por las LAM secundarias, las LAM con monosomía o deleciones parciales de los cromosomas 7 ó 5 o con alteraciones estructurales complejas. A estas últimas se han añadido recientemente las LAM con alteraciones en el gen FLT3, en particular las duplicaciones internas en "tándem".

Tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas

Existen tres fases: inducción, consolidación y tratamiento de postconsolidación (Fig. 19.4.4):

Tratamiento de inducción. El más empleado consiste en la administración de uno o dos ciclos de arabinósido de citosina (Ara-C), en infusión continua durante un período de 7 días asociado con daunorrubicina o idarrubicina durante 3 días. Se añade, en algunos protocolos, un tercer citostático como etopósido o tioguanina. Si después de un tratamiento de inducción no se obtiene una RC, se administra un segundo tratamiento, igual al anterior. En algunos protocolos se administran dos

ciclos de inducción a todos los pacientes mientras en otros la administración precoz de un 2º ciclo depende de la respuesta al tratamiento (persistencia o no de 5% blastos en MO). Mediante este tratamiento, y tras un período de aplasia de unas tres semanas de duración, el 80% de los pacientes alcanzan la remisión; un 10% fallecen por hemorragia intracraneal u otras causas, y otro 10% se muestran refractarios al tratamiento.

Tratamientos de consolidación. Los tratamientos (entre 2 y 4) de intensificación consisten en administrar Ara-C a dosis intermedias o altas (de 1 a 3 g/m^2 una o dos veces al día) durante períodos de 4 días asociados con otro citostático (p. ej., mitoxantrona, amsacrina o fludarabina).

Tratamiento sobre el SNC. Para prevenir las recidivas en SNC se viene empleando la administración de varias dosis intratecales (4 a 8) de Ara-C y MTX.

Tratamientos post-consolidación. El empleo adicional de tratamientos supraintensivos seguidos de TPH, ya sea alogénico de hermano histocompatible o autólogo, es motivo de controversia, si bien la mayoría de estudios han demostrado que así se incrementa la proporción de pacientes que siguen en remisión continuada. En la experiencia personal y en la de otros grupos la supervivencia sin recidivas puede incrementarse respecto a la alcanzada con sólo quimioterapia de consolidación en el 10-20% por lo que puede obtenerse una supervivencia global hasta del 70% de los pacientes que inician el tratamiento. En resumen, con protocolos de inducción seguidos de dos o tres ciclos de consolidación, en que se usen dosis intermedias o altas de Ara-C en asociación con otros fármacos, la SLE es del 50%. Si se añade un TPH alogénico o autólogo se puede obtener en torno al 65-70%.

Tratamientos adaptados al riesgo y a subtipos especiales. En los últimos años se tiende a emplear distintas estrategias adaptadas, por un lado, a ciertos subtipos de LAM y, por otro, a grupos de riesgo, de forma análoga a como se hace en las LAL. Así, el *subtipo M3* recibe actualmente un tratamiento diferenciado con la inclusión en la fase de inducción de ácido all-transretinoico (ATRA), con lo cual se ha disminuido el riesgo de mortalidad por hemorragia y se obtienen remisiones en el 90% de los casos. Con quimioterapia y ATRA en la fase de consolidación y alguna forma de mantenimiento se ha demostrado que el 70-80% siguen vivos sin recidivas. Asimismo, los *pacientes con subtipo M7 y síndrome de Down* responden muy bien a la quimioterapia y no precisan de trasplante. En relación a los grupos de riesgo, se ha podido delimitar un grupo de mejor pronóstico (mencionados en los apartados c y d de factores de riesgo) en los que con sólo quimioterapia puede alcanzarse una SLE del 65-70% y en el que, por tanto, el TPH quedaría relegado a los pacientes que presentan recidivas. Los restantes pacientes (2/3 del total) son de mayor riesgo y los resultados con quimioterapia sólo, parecen ser inferiores a los obtenidos con el TPH. El grupo de mayor riesgo lo formarían los que presentan alteraciones estructurales en los cromosomas 7 y 5 y anomalías complejas, las LAM secundarias y los casos con pobre respuesta temprana al tratamiento de inducción. En los pacientes de alto riesgo el recurso al TPH parece obligado. El empleo de donantes no emparentados debería estar restringido al grupo de más alto riesgo mencionado. En los restantes casos el trasplante autólogo, en ausencia de un donante familiar idéntico, aunque controvertido, es eficaz en la propia experiencia.

Tratamiento de las recidivas. En el 60% de los pacientes que presentan recidivas después de un tratamiento efectuado exclusivamente con quimioterapia, se alcanza una 2º remisión. Si, a continuación, se efectúa TPH alogénico o autólogo, aproximadamente el 40% de los que alcanzan 2ª RC mantiene esta situación. En conjunto, es posible recuperar entre el 20 y 25% de los pacientes que recaen.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Constituye aproximadamente el 2% de las leucemias del niño y se caracteriza por una alteración cromosómica característica, denominada cromosoma Philadelphia (Ph) consistente en una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22), que da lugar a la formación de un gen de fusión denominado *bcr/abl* similar al que se halla en el 3-5% de las LAL en el niño. El gen *bcr/abl* puede aparecer en todas las células sanguíneas y en sus precursores ya que afecta a una clona de células multipotenciales. Se sabe que es una tirosín-cinasa muy activa que estimula la proliferación celular de una forma no regulada.

El hecho característico de las LMC es la expansión del compartimento granulocítico en todos los estados madurativos con disregulación del crecimiento de las restantes líneas celulares.

Clínica

Las manifestaciones iniciales más frecuentes son fatiga, pérdida de peso, fiebre, sudoración, molestias abdominales y dolores óseos; raramente se observan hemorragias y signos de leucostasis (priapismo, papiledema). La esplenomegalia es el hallazgo más frecuente en el examen físico. En sangre periférica es característica la leucocitosis superior a 100.000/µL con gran predominio de granulocitos y sus precursores (metamielocitos, mielocitos, promielocitos), presencia de basófilos y eosinófilos en número aumentado y anemia moderada. La médula ósea es marcadamente hipercelular con hiperplasia de células granulocíticas, aumento de eosinófilos, basófilos y sus precursores y de megacariocitos. Las células blásticas constituyen menos del 5% de las células de la médula o de sangre periférica.

Evolución

Es variable. La mayoría de pacientes pueden permanecer durante períodos prologados de tiempo (incluso varios años) con excelente calidad de vida y con mínimo tratamiento. Sin embargo, después de esta denominada *fase crónica*, que tiene una duración media de 3 años sobreviene una transformación en leucemia aguda (*fase blástica*) que implica una evolución fatal en unas semanas o pocos meses. Esta fase a menudo tiene como preludio la llamada *fase acelerada* durante la cual reaparece la esplenomegalia la leucocitosis es más difícil de controlar con el tratamiento y aparecen blastos en sangre periférica. La crisis blástica significa la transformación en 2/3 de los casos en una LAM y en 1/3 en una LAL generalmente de línea B.

Tratamiento

El único tratamiento que cura esta enfermedad es el TPH. Los resultados del TPH son mejores cuando se efectúa pronto en el curso de la fase crónica (primer año de la enfermedad). Si se dispone de un hermano histocompatible las probabilidades de curación de la enfermedad son de un 70-80%. Si se debe recurrir a un donante no emparentado, dado que la mortalidad derivada de esta técnica es superior, la probabilidad de supervivencia y curación son de un 50-60%. Otros tratamientos capaces de prolongar la supervivencia son: *hidroxiurea* para controlar las manifestaciones de la enfermedad (principalmente la leucocitosis); habitualmente se logra en 2-3 semanas. *Interferón-α (IFN-α).* En varios estudios se ha demostrado que la administración de IFN-α, no sólo logra remisión clínica y hematológica, sino respuesta citogenética con disminución y, en algunos casos, aparente desaparición del cromosoma Ph pero sin que se logre la desaparición del gen *bcr/abl*. La duración del tratamiento con IFN-α dependerá de la respuesta y de la probabilidad de practicar un TPH. La adición de Ara-C a dosis bajas al IFN mejora los resultados.

El *imatinib mesilato (Glivec)*, que es un inhibidor específico de la *bcr/abl* tirosín-cinasa, ha demostrado en los últimos años tener una potente actividad antileucémica tanto en la fase crónica como en las fases acelerada y blástica de las LMC. La tirosin-cinasa, dependiente del oncogén *bcr/abl*, es uno de los mediadores que activan el ciclo celular en las células de la LMC. El imatinib actúa inhibiendo esta acción. Se realizan estudios para conocer mejor su alcance terapéutico, pero se considera como primera opción este tratamiento cuando no hay un donante familiar.

Los pacientes que presentan manifestaciones de recidiva citogenética o hematológica después del TPH pueden beneficiarse de una *inmunoterapia celular* administrando linfocitos del donante.

Cuadro 19.4.9. Características clínicas diferenciales entre la LMMJ y la LMC en niños

	LMMJ	*LMC*
Edad más común	< 4 años	> 4 años
Linfadenopatías	Frecuentes	Muy raras
Lesiones cutáneas	Frecuentes	Raras
Hemorragias	Frecuentes	Raras
Infecciones bacterianas	Frecuentes	Raras
Leucocitosis > 100.000/μL	Rara	Muy frecuente
Hb < 112 g/dL	Frecuente	Rara
Plaquetas	Trombocitopenia	Frecuente trombocitosis
Monocitosis	Constante	Rara
Eritroblastos circulantes	Frecuente	Rara
Hb F elevada	Frecuente	Rara
Cromosoma Ph	Ausente	Presente en > 90%
Gen de fusión bcr/abl	Ausente	Presente
Fosfatasa alcalina leucocitaria	Variable	Muy frecuente
Mediana de supervivencia	1-2 años	4-5 años

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL (LMMJ)

Denominada durante años leucemia mieloide crónica tipo juvenil, actualmente se considera como una entidad intermedia entre los síndromes mieloproliferativos y síndromes mielodisplásicos. Aunque presenta algunas semejanzas con la LMC, existen diferencias notables tanto en la clínica como en los datos analíticos y, fundamentalmente, en los hallazgos citogenéticos (Cuadro 19.4.9).

Clínica. Se presenta de preferencia en los primeros años de vida, es más frecuente en varones y entre las manifestaciones clínicas iniciales figuran fiebre e infecciones respiratorias recurrentes, hepatoesplenomegalia, hemorragias, alteraciones cutáneas del tipo de exantema facial, lesiones eczematosas y xantomas, y linfadenopatías. Factores pronósticos desfavorables son la edad superior a 2 años, la trombocitopenia intensa inicial con manifestaciones hemorrágicas y alteraciones cromosómicas complejas. La monosomía 7 no parece tener una influencia pronóstica en la LMMJ.

Tratamiento. Es considerado de elección el TPH, aunque los resultados son inferiores a los obtenidos en las LMC. Cuando se dispone de un donante familiar histocompatible, la probabilidad de supervivencia es del 50 al 60%. Con otro tipo de donantes los resultados son mucho más pobres, en torno al 40%. Los diversos tratamientos de quimioterapia empleados han dado resultados discordantes y, en general, malos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Badell Serra I, Cubells Rieró J. Resultados terapéuticos en la leucemia linfoblástica aguda infantil con los protocolos SHOP de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP) y la Sociedad Española de Oncología pediátrica (SEOP). 1989-2005. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 273-81.
- Bastida Vilá P, Palacio García C, Solsona Riera M et al. Leucemia mínima residual: nuevo concepto de remisión completa. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 390-5.
- Clarke M, Gaynon D, Hann I et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL collaborative group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1798-809.
- Conter V, Rizari C, Sala A et al. Leucemia linfoblástica aguda infantil. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 251.
- Coustan-Smith E, Ribeiro RC, Rubnitz JE et al. Clinical significance of residual disease during treatment in childhood acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2003; 123: 243-52.
- Fernández Plaza S, Sevilla J, Contra T et al. Leucemia aguda en pacientes con síndrome de Down. *An Pediatr* (Barc) 2004; 61: 515-9.
- Fine BM, Stanulla M, Schrappe M et al. Gene expression patterns associated with recurrent chromosomal translocations in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 103: 1043-9.
- Greaves M. Prenatal origins of childhood leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2003; 7: 233-45.
- Hann IM, Webb DK, Gibson BE et al. MRC trials in childhood acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2004; 83 (Suppl 1): 108-12.
- Hasle H, Niemeyer CM, Chessels JM et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003; 17: 277-82.
- Locatelli F, Zecca M, Messina C et al. Improvement over time in outcome for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission given hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Leukemia* 2002; 16: 2228-37.
- Locatelli F, Nôlke D, Zecca M et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: results of EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005; 105: 410-9.
- Neale GAM, Coustan Smith E, Tow P et al. Comparative analysis of flow cytometry and polimerase C reaction for detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2004; 18: 934-8.
- Nyvold C, Madsen HO, Ryder LP et al. Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome. *Blood* 2002; 99: 1253-8.
- Ortega JJ. Leucemias agudas en niños. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1482 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Ortega JJ. Leucemia aguda linfoblástica del niño. *Revisiones en Cáncer* 2001; 1: 231-40.
- Ortega JJ, Ribera JM, Oriol A et al. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate –risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the prospective study. Pethema ALL-89 trial. *Haematologica* 2001; 86: 586-95.
- Ortega JJ, Díaz de Heredia C, Olivé T et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. *Haematologica* 2003; 88: 290-9.
- Ortega JJ, Madero L, Martín G et al. Treatment with all-trans renoic acid and anthracyclin monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7632-40.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2004; 350: 1535-48.
- Ravindranath Y, Taub JW. Leucemia en el lactante. Leucemia infantil. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 243.
- Santana V, Muñoz Villa A. Leucemia linfoblástica aguda. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid: Ergon, 2005. p. 469.
- Schrappe M. Evolution of BFM trials for childhood ALL. *Ann Hematol* 2004; Suppl 1: S121-2.
- Sharakthumar A, Saunders EF, Dror Y et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy for children with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 39-45.
- Woods WG, Barnard DR, Alonso TA et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 434-40.

19.5 Linfomas infantiles

J. Sevilla, L. Madero

Los linfomas son neoplasias que afectan a las células y órganos del sistema inmune. La transformación maligna puede ocurrir en cualquiera de las distintas subpoblaciones de las células linfoides y en cualquiera de los órganos centrales (médula ósea, timo) o periféricos (bazo, ganglios linfáticos y tejidos linfoides intestinales, de las vías respiratorias o de la piel). Los avances en biología molecular, genética, histopatología e inmunología de los últimos años han provocado importantes mejoras en el conocimiento de la biología y el tratamiento de estos tumores, pudiendo decirse que la mayor parte pueden ser curados. El grupo comprende, por un lado, la enfermedad de Hodgkin (EH), cuya proliferación celular es de origen netamente ganglionar y cuyas características son muy similares a las descritas en el adulto y, por otro, los llamados linfomas no Hodgkin (LNH) que se diferencian claramente de los del adulto por sus características biológicas y la respuesta al tratamiento.

LINFOMA DE HODGKIN

EH fue por primera vez descrita por Hodgkin en 1832. Se definió como una enfermedad caracterizada por un aumento de tamaño de los nódulos linfáticos y el bazo con rasgos específicos. La célula característica de la enfermedad fue descrita en 1898 y 1902 por Sternberg y Reed, de los que toma el nombre, como una célula gigante bi o multinucleada (Fig. 19.5.1). El carácter maligno de la enfermedad se confirmó al demostrar la clonalidad de estas células por estudios citogenéticos. Sin embargo, aun en la actualidad, la etiología y patogénesis de la enfermedad no están aclaradas (véase Fig. 11 en Lámina de color XII).

Epidemiología

La enfermedad tiene naturaleza bimodal en su incidencia de acuerdo a la edad. Existen dos picos de incidencia de la enfermedad, uno en torno a los 25 años y otro en mayores de 40 años. Es más frecuente en varones que en mujeres y esta diferencia es más significativa en la edad pediátrica donde la proporción niños/niñas se sitúa en tres a uno.

Se ha descrito cierta asociación con determinados antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), en concreto HLA-A1. Parece también demostrada una mayor incidencia en determinadas familias, siendo más frecuente en las que ya existen pacientes diagnosticados de EH. La asociación con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) ha sido estudiada en varios trabajos. Algunos autores han demostrado elevados títulos de anticuerpo frente al antígeno capsular del VEB y otros autores la presencia del ADN viral en tejidos de pacientes (hibridación *in situ* muestra el genoma del virus en la célula de Reed-Sternberg en algunos casos) y, finalmente, han demostrado que esta célula infectada es monoclonal.

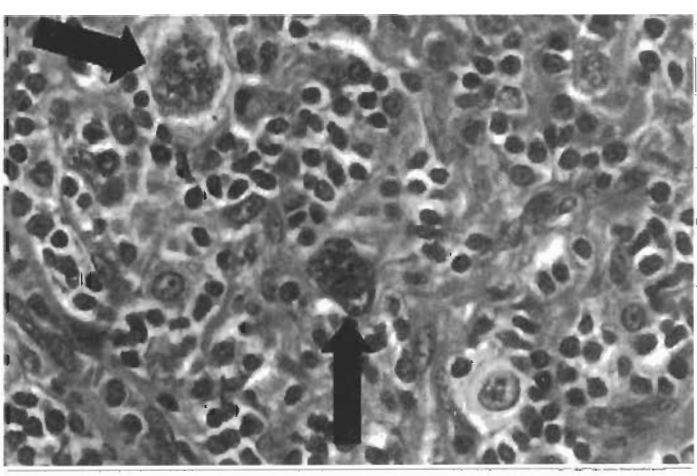


Figura 19.5.1. Histología de la enfermedad de Hodgkin, célula de Reed-Sternberg (cortesía de la Dra. I. González-Mediero).

Clasificación histopatológica

La clasificación de Rye del año 1966 describía cuatro subtipos histológicos: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocitario y depleción linfocitaria. Sin embargo, la clasificación más empleada en los últimos años es la promovida por la OMS. En ella se analizan las neoplasias hematológicas de acuerdo a la línea celular de la que se originan: mieloides, linfoides, mastocitos y células dendríticas/histiocitos. Dentro de cada categoría se describen diferentes enfermedades, definidas por una combinación de criterios morfológicos, inmunofenotípicos, hallazgos genéticos y criterios clínicos. La clasificación reconoce tres categorías de neoplasias linfoides. Las de origen B, las de origen T y NK y la enfermedad de Hodgkin. Se define aquí la EH como un grupo de linfomas que comparten las siguientes características: aparición de la enfermedad de modo preferente en ganglios cervicales, mayor frecuencia en adultos jóvenes, demostración en el tejido tumoral de células características de la enfermedad (células de Reed-Stemberg) sobre un fondo heterogéneo de células no neoplásicas en que se mezclan células de carácter inflamatorio y células accesorias y, por último, demostración de la arquitectura típica en que se observan las células neoplásicas rodeadas de modo característico por linfocitos T a modo de rosetas. Los estudios biológicos y clínicos de los últimos 20 años han permitido en esta clasificación dividir la enfermedad en dos entidades diferentes: el linfoma de Hodgkin con predominio nodular linfocítico y el linfoma de Hodgkin clásico, dividiéndose éste en los cuatro subgrupos de la clasificación de Rye (Cuadro 19.5.1). En casi todas las series el subtipo más frecuente en niños es la esclerosis nodular (32-63%), el segundo en frecuencia sería la celularidad mixta (20-49%), seguido del rico en linfocitos (12-23%) y el menos frecuente la depleción linfoide (1-4,7%). Aunque es poco frecuente, el subtipo rico en linfocitos (predominio linfocitario de la clasificación de Rye) es más frecuente en los niños que en adultos. El subtipo de celularidad mixta se encuentra con mayor frecuencia en niños menores de 10 años y la esclerosis nodular en adolescentes y adultos jóvenes.

Linfoma de Hodgkin con predominio nodular linfocítico. La célula tumoral es de tipo B y su origen se encuentra en el centro germinal. Se trata de una proliferación polimórfica de células grandes con aspecto de "palomitas de maíz" dispersas sobre una matriz de células dendríticas y linfocitos no neoplásicos. Representa un 5% de todos los casos de EH y afecta sobre todo a varones adultos. Tiene un desarrollo lento con múltiples recaídas y buenas respuestas al tratamiento.

Linfoma de Hodgkin clásico. Las células neoplásicas de este grupo son mayoritariamente de origen T y expresan los antígenos CD15 y CD30. Los subtipos de esta clasificación son:

Esclerosis nodular. Ganglios linfáticos con crecimiento nodular, bandas de colágeno y células lacunares.

Celularidad mixta. Subtipo con células características de EH dispersas sobre un fondo mixto de celularidad inflamatoria con nódulos de fibrosis esclerosante.

Cuadro 19.5.1. Clasificación de la OMS para la enfermedad de Hodgkin

- Linfoma de Hodgkin con predominio nodular linfocítico
- Linfoma de Hodgkin clásico
  - Tipo esclerosis nodular
  - Tipo celularidad mixta
  - Tipo rico en linfocitos
  - Tipo depleción linfocitaria

Cuadro 19.5.2. Esquema de la evaluación del grado de extensión en el linfoma Hodgkin

Todos los pacientes
- Anamnesis: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso (> 10%)
- Examen clínico: adenopatías, etc.
- Estudios hematológicos: hemograma completo y velocidad de sedimentación
- Estudios bioquímicos: función hepática, albúmina, función renal, ferritina y cobre sérico
- Estudios radiológicos: Rx tórax. TC torácica, abdominal y de pelvis

Casos seleccionados
- Estudios radiológicos: TC de cuello y cabeza en casos en que se sospeche afectación del anillo de Waldeyer.
- Estudios isotópicos: gammagrafía con galio. Gammagrafía ósea en casos con dolor óseo o fosfatasa alcalina anormalmente elevada
- Estudios mediante tomografía por emisión de positrones
- Estudio de médula ósea: biopsia de médula ósea (en estadios III, IV y pacientes con síntomas B)
- Laparotomía exploradora (sólo en casos muy concretos): biopsia múltiple de ganglios linfáticos, esplenectomía, biopsia hepática

Cuadro 19.5.3. Clasificación de Ann Arbor

Estadio I
- Una única región ganglionar (I) o una localización extralinfática aislada (E)

Estadio II
- Dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II), o
- Un tumor extranodal y otro con afectación ganglionar regional del mismo lado del diafragma (IIE)

Estadio III
- Dos regiones ganglionares en distintos lados del diafragma (III), que puede además afectar:
  - al bazo (IIIS)
  - a áreas extralinfáticas (IIIE)
  - o a ambos (IIISE)

Estadio IV
- Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin enfermedad ganglionar asociada

*La ausencia o presencia de síntomas B en los 6 meses previos (pérdida de más de un 10% del peso, sudoración nocturna o fiebre) se refleja en todos los estadios con los sufijos A o B, respectivamente.

Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos. Células características de la enfermedad dispersas sobre un fondo celular nodular (más frecuentemente) o difuso con abundancia de linfocitos pequeños con ausencia de neutrófilos y eosinófilos.

Depleción linfocitaria. Infiltración difusa de las células características de la enfermedad que han desplazado, hasta hacer desaparecer, el fondo de linfocitos existente en las otras variedades.

Dentro de estos subgrupos son las variedades de predominio linfoide y esclerosis nodular las formas histológicas más favorables en tanto que los tipos de celularidad mixta y depleción linfocitaria tienen un peor pronóstico.

Manifestaciones clínicas

El 60 por 100 de los pacientes suelen acudir a su médico por una adenopatía aislada o un grupo de adenopatías generalmente indoloras que asientan en las cadenas cervicales y supraclaviculares. Otras localizaciones menos frecuentes son las cadenas ganglionares axilares, inguinales, hiliares o retroperitoneales. Puede existir esplenomegalia, sobre todo en los casos de participación de los ganglios linfáticos paraaórticos lumbares. Las adenopatías mediastínicas suelen cursar de forma asintomática pero, en ocasiones, pueden provocar tos no productiva y dificultad respiratoria por obstrucción mecánica. Los síntomas sistémicos son denominados síntomas B y comprenden la fiebre intermitente, sudores nocturnos y pérdida de peso. Sólo aparecen en el 20-30 por 100 de los niños y confieren un peor pronóstico.

Diagnóstico y evaluación del grado de extensión

La evaluación clínica inicial de un niño diagnosticado de EH requiere una historia clínica con especial hincapié en la presencia o ausencia de síntomas B, y un cuidadoso examen de todos los territorios ganglionares.

Biopsia. El diagnóstico de la enfermedad es histopatológico. La punción-biopsia no debe emplearse en el diagnóstico inicial de la EH, puesto que no proporciona datos de la arquitectura del ganglio. Por tanto, deberá realizarse la biopsia de los ganglios afectos más accesibles al cirujano.

Hallazgos biológicos. Los niveles de cobre y de ferritina en sangre y la VSG son buenos marcadores de actividad tumoral. La anemia es un hallazgo frecuente al diagnóstico y está en relación con un acortamiento de la vida media de los hematíes y una anormal utilización del hierro. Un 50% de los pacientes presentan neutrofilia y un 20% eosinofilia, como consecuencia de la acción de la interleucina-1 sobre la MO.

Sistemática. Para la evaluación del grado de extensión de la enfermedad deberá realizarse la sistemática expuesta en el Cuadro 19.5.2. La extensión de la enfermedad se clasifica de acuerdo a los estadios definidos en la clasificación de Ann Arbor (Cuadro 19.5.3). El uso de la laparotomía para la clasificación de la enfermedad puede considerarse como un procedimiento innecesario cuando se emplean tratamientos con quimioterapia, y no el tratamiento exclusivo con radioterapia.

Tratamiento

Debe ir encaminado a conseguir la curación con las menores secuelas posibles. Se ajusta según la edad del paciente, el estadio de la enfermedad y la masa tumoral. Los niños pueden ser tratados con radioterapia, quimioterapia o con la combinación de ambas.

Radioterapia exclusivamente. Este tratamiento es poco utilizado en pediatría. Sólo puede indicarse en adolescentes o adultos jóvenes con enfermedad localizada y en los que el crecimiento ya no constituya un problema. Sin embargo, es frecuente su uso como terapia asociada a la quimioterapia en casos de grandes masas tumorales, o en casos urgentes en los que alivian los síntomas de manera rápida.

Quimioterapia exclusivamente. La utilidad de diferentes esquemas (MOPP, COPP, COMP, OPPA, ABVD, OEPA), no sólo ha sido demostrada en adultos, sino también en niños. Los resultados de estos esquemas de tratamiento se han tratado de comparar con los resultados obtenidos con la terapia combinada (asociando radioterapia) sin alcanzarse resultados concluyentes. Algunas series demuestran resultados similares a los de la terapia combinada, mientras que otros estudios no parecen alcanzar las tasas de curación obtenidas al asociar radioterapia. El problema de estos protocolos de tratamiento es la necesidad de administrar al menos cuatro ciclos (y, generalmente, seis o más) de una quimioterapia que contiene agentes alquilantes y procarbazina. Ambos fármacos presentan varias complicaciones a largo plazo como pueden ser la esterilidad, en más del 90% de los niños, y el riesgo de tumores secundarios (véase cap. 19.3).

Terapia combinada. La utilización de quimioterapia combinada con la radioterapia permite reducir los márgenes y la dosis de radiación, y disminuir la duración de la quimioterapia. Dosis de 15-25 Gy son suficientes cuando se asocian con quimioterapia (MOPP), y los efectos secundarios son menores que cuando se administran 40 Gy. La reducción de las dosis de quimioterapia, además, reducirá las complicaciones a largo plazo de estos agentes. El empleo de la terapia combinada parece especialmente adecuado en los pacientes con enfermedad diseminada, grandes masas tumorales o en aquellos en los que el campo a radiar resulta, por su tamaño, inaceptable. Los mejores resultados obtenidos con estos esquemas alcanzan supervivencias globales del 96% y supervivencias libres de eventos del 93%, a 10 años, como ocurre en la serie de Stanford, que asocia bajas dosis de radioterapia (15-25 Gy) y 6 ciclos de quimioterapia alternando MOPP/ABVD.

Complicaciones del tratamiento

Complicaciones durante el tratamiento. Este tipo de complicaciones se relacionan con los fármacos empleados y son leves y transitorias, como alopecia, secuelas neurológicas o disfunciones orgánicas transitorias. Además la inmunodepresión causada por la enfermedad, junto con la producida por el tratamiento, predispone a infecciones virales y por agentes oportunistas. El riesgo de bacteriemia/meningitis en los niños esplenectomizados alcanza el 10-13%. El uso profiláctico de antibióticos y vacunas han conseguido disminuir esta complicación. Con la terapia combinada el riesgo de infecciones bacterianas graves llega al 20%. Estos niños, además, tienen mayor riesgo de infecciones virales, siendo la más frecuente la infección por virus varicela zoster, que ocurre en un 35% de los pacientes.

Alteraciones del crecimiento y de las partes blandas. La irradiación administrada en niños determina alteraciones en los tejidos blandos y en el crecimiento de los huesos. El riesgo es mayor en niños menores de 13 años y en los que han recibido dosis de radiación de 33 Gy o más. El uso de esteroides también aumenta la incidencia de necrosis ósea avascular (véase cap. 19.3).

Secuelas cardíacas y pulmonares. La toxicidad pulmonar de la radioterapia depende de la dosis administrada, de la fracción diaria recibida así como del campo pulmonar irradiado. Su expresión clínica puede ser en forma de neumonitis o de fibrosis pulmonar. Igualmente la utilización de bleomicina en el régimen ABVD puede determinar toxicidad pulmonar generalmente en forma de fibrosis. La incidencia de toxicidad cardíaca se relaciona con la dosis de radioterapia recibida y la edad a la que se recibió. Las dosis altas de radioterapia se han relacionado con enfermedad coronaria, fibrosis coronaria y aterogénesis temprana, además de enfermedad valvular y miocardiopatía. El riesgo de enfermedad cardíaca es mayor en los pacientes radiados antes de los 20 años. Con la utilización de bajas dosis de radioterapia estas complicaciones han disminuido, pero deben ser consideradas sobre todo en los pacientes que reciben adriamicina (véase cap. 19.3).

Secuelas endocrinas. El riesgo de secuelas endocrinas está claramente relacionado con las dosis de quimioterapia y radioterapia recibidas. Cuando la dosis es superior a 25 Gy la incidencia de hipotiroidismo es superior al 70%, aunque en ocasiones la alteración es sólo transitoria. La toxicidad gonadal, tanto en niños como en niñas, es el mayor problema endocrinológico y deberá ser planteado antes de cualquier actitud terapéutica. Por ejemplo, la radiación pélvica en niñas anula la función ovárica, por lo que se debe considerar la transposición del ovario en estas niñas antes de iniciarse el tratamiento (véase cap. 13.16). La función ovárica se conserva en mayor medida en las niñas que reciben tratamiento con menor edad. La incidencia de esterilidad es mayor en niños debido a la quimioterapia, que provoca daño testicular por depleción de células germinales y disfunción de las células de Leydig. En algunos casos se han observado recuperaciones de la función testicular tras 10-15 años de azoospermia.

Segundos tumores. Las segundas neoplasias representan el mayor problema en pacientes tratados por EH y que han sobrevivido un largo período de tiempo. Estos pacientes tienen hasta 5 veces más riesgo de segundos tumores que la población general. La leucemia aguda no linfoblástica es la que más frecuentemente desarrollan, seguida de los síndromes mielodisplásicos. En ambos casos se ha relacionado con las dosis de agentes alquilantes recibidos. El riesgo de sarcomas y de carcinomas también está aumentado. Se ha descrito una alta incidencia de tumores de mama (hasta 4 veces más riesgo) en mujeres radiadas durante su adolescencia por EH.

LINFOMAS NO HODGKIN INFANTILES

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de tumores primitivos de estructuras linfoides que se caracterizan por la proliferación neoplásica de linfocitos en diversos grados de maduración y la falta de expresividad leucémica.

Incidencia

Los linfomas son el tercer tumor más frecuente en la edad pediátrica, suponiendo el 10-15% del total de las neoplasias infantiles. Su incidencia es de un caso al año por cada 100.000 niños menores de 15 años, existiendo un predominio de la enfermedad en varones de 3:1. La incidencia de los LNH es mucho menor en niños que en adultos, existiendo además claras diferencias en los tipos histológicos más frecuentes. Los linfomas de alto grado tipo Burkitt son más frecuentes en la edad pediátrica, y los linfomas foliculares, muy frecuentes en adultos, sólo se han descrito de modo excepcional en niños.

Etiología

Existen varios factores capaces de aumentar el riesgo de padecer un LNH, como son los defectos inmunitarios congénitos, los síndromes de fragilidad cromosómica y las situaciones de inmunodeficiencia adquirida. La acción del VEB en el linfoma de Burkitt ha podido ser esclarecida en algunas zonas tropicales y guardaría relación con las condiciones inmunitarias de la población que se encontrarían alteradas por la acción de otros agentes patógenos, como el paludismo. Un 95% de los casos de los linfomas de Burkitt endémicos se asocian con infección por VEB, aunque sólo un 15% lo hacen en la forma no endémica. Se sugiere que el VEB tiene capacidad para infectar los linfocitos B y producir una proliferación acelerada de éstos que serían más susceptibles a sufrir alteraciones genéticas que los convertirían en tumorales (véase cap. 6.5).

Histopatología

Muchas son las clasificaciones que se han utilizado durante los últimos años (Rappaport, Kiel, Lukes y Collins, *Working Formulation* y REAL (*Revised European American Lymphoma*). La última se propuso en el año 2001 (OMS) (Cuadro 19.5.4). Reconoce, como ya se ha comentado, tres categorías de neoplasias linfoides: las de origen B, las de origen T y NK, y la enfermedad de Hodgkin (Cuadro 19.5.1). Dentro de las categorías B y T/NK se reconocen dos subtipos de neoplasias, las de precursores (se corresponden a los estadios más inmaduros de la diferenciación celular), y las periféricas o de células maduras (que se corresponden con los estadios más diferenciados) (Cuadro 19.5.4 y Fig. 10 en Lámina de color XII).

En la infancia la mayor parte de los linfomas son extranodales difusos de alto grado y cuatro son los principales grupos de acuerdo a la más reciente clasificación (OMS): 1) linfomas de células B: linfoma Burkitt o Burkitt like; 2) linfomas B de células grandes; 3) linfoma linfoblástico, y 4) linfoma anaplásico de células grandes (Cuadro 19.5.5).

Linfomas de Burkitt, indiferenciados difusos o difuso de células pequeñas no hendidas. Basándose en la heterogenicidad del núcleo celular pueden ser subdivididos en dos categorías: Burkitt y tipo Burkitt aunque, al no existir diferencias clínicas ni biológicas, esta división es cada vez menos utilizada. La morfología es tipo L3 de la clasificación FAB, y el estudio inmunológico demuestra que son células B maduras. Citogenéticamente, los linfomas de Burkitt se caracterizan por la presencia de una de las tres translocaciones recíprocas descritas que yustaponen el protooncogén *c-myc* con uno de los tres genes de la inmunoglobulina (Cuadro 19.5.5). La translocación clásica t(8;14) (q24;q32) se identifica en el 85% de los casos, mientras que los otros dos tipos t(2; 8) (p12;q24) y t(8;22) (q24;q11) representan el resto de los casos (15%). En la variedad tipo Burkitt aparece el denominado *patrón de cielo estrellado*, no patognomónico, configurado por histiocitos que fagocitan los detritus celulares producidos por el alto índice de crecimiento celular (Fig. 19.5.2). El inmunofenotipo de la célula B en el linfoma de Burkitt es el de la célula del centro germinal que expresa inmunoglobulina de superficie, de tipo IgM en más del 90% de los casos, junto con CD19, CD20, CD22, CD79a y CD77, pero no expresa TdT. El inmunofenotipo de los linfomas de tipo Burkitt es más variable pudiendo incluso no expresar inmunoglobulina de superficie.

Linfomas B de células grandes. Se trata de un grupo heterogéneo al menos con respecto a su base molecular. Existen diversos subgrupos. Así, por ejemplo, cada vez más se identifica un subgrupo de linfomas B de células grandes mediastínico que parece tener su origen en las célu-

Cuadro 19.5.4. Clasificación de la OMS para las neoplasias linfoides (no Hodgkin)

Línea celular B	*Línea celular T*
I. Neoplasias de células B precursoras • Linfoma/leucemia linfoblástica B precursora	***I. Neoplasias de células T precursoras*** • Linfoma/leucemia linfoblástica T precursora
II. Neoplasias de células B maduras • Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas • Leucemia prolinfocítica B • Linfoma linfoplasmocítico/Waldenström, macroglobulinemia • Linfoma esplénico de la zona marginal • Leucemia de células peludas • Neoplasias de células plasmáticas – Mieloma – Plasmacitoma – Enfermedades de depósito de inmunoglobulinas monoclonales – Enfermedad de las cadenas pesadas • Linfoma B de la zona marginal extranodal (L. MALT) • Linfoma B de la zona marginal nodal • Linfoma folicular • Linfoma de células del manto • Linfoma B difuso de células grandes • Linfoma B mediastínico de células grandes • Linfoma B intravascular de células grandes • Linfoma de cavidades *primary effusion lymphoma* • Leucemia/linfoma tipo Burkitt • Granulomatosis linfomatosa	***II. Neoplasias de células NK y T maduras*** • Leucemia prolinfocítica T • Leucemia linfocítica de células T grandes granulares • Leucemia de células NK • Leucemia/linfoma de células T del adulto • Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal • Linfoma de células T tipo enteropatía • Linfoma de células T hepatoesplénico • Linfoma de células T paniculitis subcutánea • Linfoma linfoblástico NK • Micosis fungoide/síndrome de Sézary • Linfoma de células CD-30+ cutáneo • Síndromes linfoproliferativos – Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo – Papulosis linfomatoide – Lesiones *borderline* • Linfoma T angioinmunoblástico • Linfomas T periféricos, inespecíficos • Linfoma de células grandes anaplásico

Cuadro 19.5.5. Características clínicas y biológicas de los LNH más frecuentes en edad pediátrica

Subtipo según la clasificación OMS	*Proporción de casos (%)*	*Fenotipo*	*Translocación*	*Genes alterados*
Linfoma B de células grandes	8	Células B	Múltiples	IgH-c-*MYC* Bcl-6 Bcl-2
Linfoma de Burkitt o tipo Burkitt	50	Células B	t(8;14) (q24;q32) t(2;8) (p12;q24) t(8;22) (q24;q11)	IgH-c-*MYC* Igκ-c-*MYC* Igλ-c-*MYC*
Linfoblástico	30	Mayoría T Algunos casos B	t(1;14) (p32;q11) t(11;14) (p13;q11) t(11;14) (p15;q11) t(10;14) (q24;q11) t(7;19) (q35;p13) t(8;14) (q24;q11) t(1;7) (p34;q34)	TCRαδ-*TAL1* TCRαδ-*RHOMB2* TCRαδ-*RHOMB1* TCRαδ-*HOX11* TCRβ-*LYL1* TCRαδ-*MYC* TCRβ-*LCK*
Anaplásico de células grandes	8	Células T o indeterminado	t(2;5) (p23;q135)	*NPM-ALK*

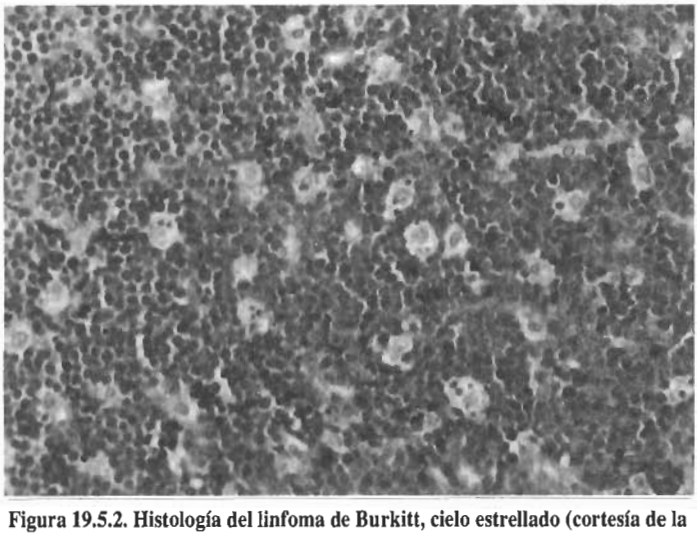


Figura 19.5.2. Histología del linfoma de Burkitt, cielo estrellado (cortesía de la Dra. I. González-Mediero).

las B del timo y que podría tener peor pronóstico. Entre un 5 y un 10% de los casos presentan translocaciones entre el cromosoma 8 y el 14, o alguna variante que los aproxima en su base molecular a los linfomas de Burkitt (Cuadro 19.5.5).

Linfoma linfoblástico difuso. La morfología de estos tumores es indistinguible de la de la leucemia linfoblástica. La gran mayoría de los casos (> 95%) son de inmunofenotipo T, aunque un pequeño porcentaje son de estirpe B. Estos últimos con frecuencia presentan afectación cutánea. Los linfomas linfoblásticos característicamente expresan TdT a diferencia del resto de linfomas. La expresión de TdT refleja la inmadurez del tipo celular neoplásico. La translocación recíproca identificada en estos casos afecta generalmente a uno de los genes del receptor de la célula T y a otro gen que se verá de este modo disregulado, por ejemplo, en el 25% de los casos, el *TAL1* (Cuadro 19.5.5).

Linfoma anaplásico de células grandes. Esta entidad ha sido reconocida en los últimos años, denominada de diferentes modos, incluyendo el término linfoma Ki-1, ya que se descubrió con el uso de este anticuerpo monoclonal (CD-30). Se trata de un grupo heterogéneo compuesto en su

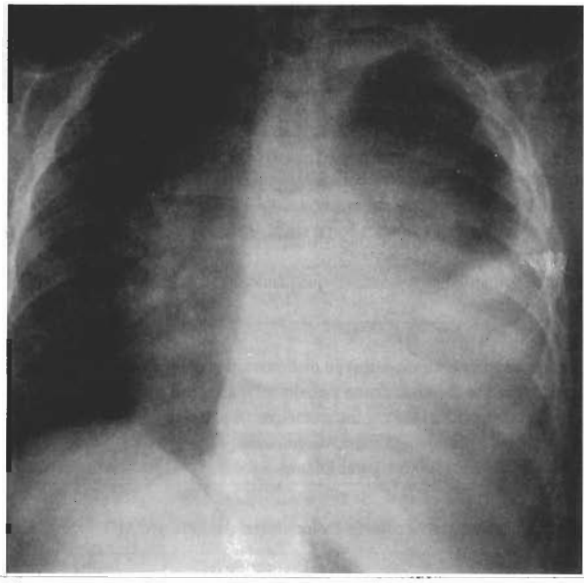


Figura 19.5.3. Masa mediastínica por linfoma linfoblástico T con derrame pleural.

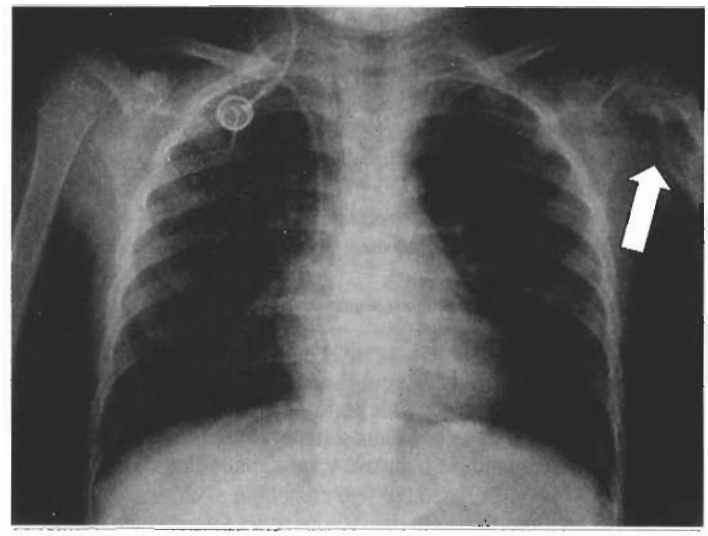


Figura 19.5.4. Afectación ósea por linfoma anaplásico de células grandes en el tercio proximal del húmero.

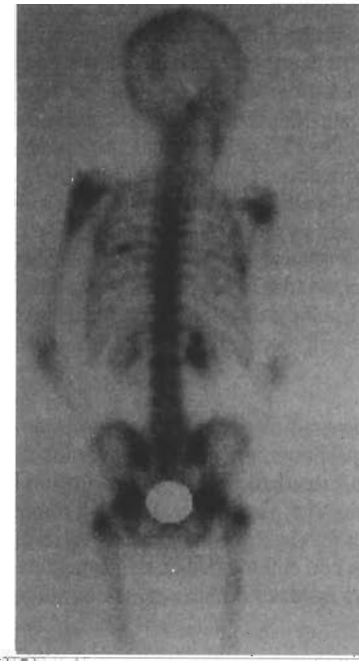


Figura 19.5.5. Afectación ósea por linfoma anaplásico de células grandes demostrada mediante gammagrafía con tecnecio.

mayoría por células T, pero que ocasionalmente pueden tener un origen no B no T. La célula se define como anaplásica, es decir, grande con núcleos en forma de herradura o multinucleadas, con nucléolos prominentes o múltiples. Expresan, característicamente CD-30 (Ki-1). Con frecuencia se demuestran reordenamientos clonales del receptor de la célula T. La t(2;5), que produce una fusión de los genes afectos *NPM-ALK*, se presenta en la mayoría de los pacientes pediátricos afectos de LNH anaplásico de células grandes. La demostración de la translocación no es esencial para el diagnóstico.

Manifestaciones clínicas

Estos tumores pueden aparecer en cualquier lugar donde exista tejido linfoide y, por tanto, las manifestaciones clínicas serán muy diversas. Sin embargo, cada subtipo tiene una presentación más habitual y unas localizaciones más características.

Linfomas de Burkitt. La mayoría se presentan como masa abdominal. Por tanto, la clínica asociada más frecuente será el dolor abdominal. Otras veces se diagnostica tras cambios en los hábitos intestinales, náuseas y vómitos, hemorragia digestiva y, excepcionalmente, por intususcepción o perforación intestinal. La afectación retroperitoneal es muy frecuente e incluye riñones y páncreas. La afectación de bazo e hígado es algo menos frecuente. En ocasiones se presenta con ascitis o derrame pleural o bien como lesión ósea aislada. En ocasiones afecta a estructuras del anillo de Waldeyer y los senos paranasales. La afectación testicular o cutánea es rara, y la mediastínica es excepcional. La afectación de MO parece ser más frecuente de lo que se describía clásicamente, demostrándose hasta en un 40% de los casos mediante cultivos celulares. Cerca de un 5% se presenta con manifestaciones de leucemia y hepatoesplenomegalia sin masas linfomatosas. Antiguamente se denominaban leucemias linfoblásticas L3 en la clasificación FAB. Sin embargo, en la actualidad se recomienda el término de leucemia B madura o Burkitt leucemia para aquellos casos en que se demuestra una infiltración con más de un 25% de células linfomatosas en la MO. De este modo se reconoce como entidad distinta a la leucemia linfoblástica y evita su incorrecto tratamiento.

Linfomas tipo Burkitt y linfomas B de célula grande. Tienen mayor variabilidad en su presentación que los linfomas de Burkitt. Afectan con mayor frecuencia a cadenas ganglionares de cualquier localización. Pueden presentarse en cavidades abdominal y torácica. La afectación mediastínica es más frecuente que en el linfoma de Burkitt. De hecho, existe un subtipo con características especiales, como es el linfoma B de célula grande mediastínico, que puede incluso presentarse con un síndrome característico de vena cava superior, o con derrame pleural o pericárdico. En los linfomas tipo Burkitt y B de célula grande, la afectación de la MO es más frecuente que en el linfoma de Burkitt. Ocurre lo contrario con la afectación del SNC, que es mucho menos frecuente que en los linfomas de Burkitt, excepto en los casos en enfermos inmunosuprimidos.

Linfomas linfoblásticos. Los de precursores T se presentan habitualmente como tumor intratorácico y en un 50-70% como masa mediastínica con derrame pleural (Fig. 19.5.3). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor torácico, disfagia, disnea y edema facial o cervical en el seno de un síndrome de vena cava superior. Puede aparecer derrame pericárdico e incluso taponamiento cardíaco.

Los linfomas linfoblásticos de precursores B son menos frecuentes y habitualmente se presentan como enfermedad aislada con afectación ósea, cutánea o de tejidos blandos.

La afectación del SNC, ya sea por pleocitosis, parálisis de pares craneales o enfermedad intracraneal, ocurre en menos de un 10% de los niños.

Linfoma anaplásico de células grandes. Puede manifestarse en niños como enfermedad lentamente progresiva al contrario que el resto de linfomas infantiles. Con mucha frecuencia asocia síntomas sistémi-

Cuadro 19.5.6. Evaluación del grado de extensión en el LNH

- Historia detallada de la enfermedad actual (síntomas B)
- Exploración clínica
- Estudio hematométrico
- Bioquímica sanguínea completa (LDH, funciones hepática y renal)
- Estudio citológico de médula ósea
- Estudio citológico de LCR con ultracentrifugación
- Estudio radiológico (TC torácica, abdominal y pélvica; y, en ocasiones, serie ósea)
- Estudios isotópicos: gammagrafía ósea
- Citología de líquido pleural o ascítico (cuando exista)

cos, como fiebre y pérdida de peso. La afectación es típicamente ganglionar. Pueden afectarse ganglios periféricos, intratorácicos o intraabdominales. Éste es el tipo de linfoma con mayor frecuencia de afectación cutánea. La ósea es también frecuente y, en algunos casos, aislada (Figs. 19.5.4 y 19.5.5).

Diagnóstico y evaluación del grado de extensión

El diagnóstico se realiza por el examen histopatológico del material obtenido por biopsia en un ganglio afecto que sea fácilmente abordable por el cirujano, aunque en algunos casos deberá procederse a toracotomía o laparotomía. En las formas mediastínicas con presencia de derrame pleural o pericárdico puede obtenerse la muestra con punción y posterior análisis citológico. La *evaluación del grado de extensión*, una vez confirmado el diagnóstico, deberá efectuarse con las exploraciones que se incluyen en el Cuadro 19.5.6. El grado de extensión puede ser evaluado por diferentes clasificaciones, siendo la de Murphy la más utilizada (Cuadro 19.5.7). El análisis del grado de extensión de la enfermedad trata de identificar grupos de riesgo. Los estadios I y II se consideran estadios limitados de la enfermedad, mientras que los estadios III y IV representan enfermedad avanzada. El mayor problema de esta clasificación es la correcta identificación del riesgo de recaída de los pacientes del grupo III ya que en este grupo se engloban pacientes con muy distinta masa tumoral.

Grupos de riesgo. Los protocolos modernos de tratamiento buscan emplear sólo la quimioterapia necesaria para los diferentes grupos de riesgo de cada enfermedad. De este modo ajustan la cantidad de quimioterapia a administrar para alcanzar resultados con la mínima toxicidad. Los pacientes con enfermedad reducida recibirán menos quimioterapia que aquellos con enfermedad diseminada. De este modo se evitan las complicaciones agudas y crónicas relacionadas con la quimioterapia.

Tratamiento

Principios generales del tratamiento. La quimioterapia es la base fundamental del tratamiento en todos los subtipos histológicos y en todos los estadios de los LNH.

La radioterapia y la cirugía no se contemplan como opciones terapéuticas de primera línea. La indicación de la cirugía se reserva para el diagnóstico (resección tumoral completa de ganglios únicos, tonsilectomía o tumores ileocecales) y sólo algunas urgencias, como el abdomen agudo en el debut de la enfermedad. La radioterapia también ha quedado restringida para algunas emergencias, como el síndrome de vena cava superior o de compresión medular. La cirugía para reducir el tamaño de la masa tumoral al diagnóstico nunca está indicada.

Para prevenir la extensión de la enfermedad al SNC se utilizan en la mayoría de los pacientes pediátricos la quimioterapia intratecal profiláctica y las altas dosis de quimioterapia sistémica. La irradiación craneal profiláctica se utiliza en algunos protocolos en niños con linfomas linfoblásticos, aunque es muy controvertida.

Enfermedad limitada. Los buenos resultados obtenidos en niños con estadios limitados de la enfermedad han hecho que los avances terapéuticos se hayan encaminado a reducir la morbilidad asociada al tratamiento. Así, en los linfomas no linfoblásticos se utilizan regímenes de poliquimioterapia cortos. Con estos regímenes se alcanzan supervivencias a 2-3 años de entre un 85-95%. El tratamiento ideal de los LNH linfoblásticos localizados ha sido muy discutido durante años. En la serie del *Pediatric Oncology Group* (POG), un tercio de los pacientes que recibían 33 semanas de tratamiento recaían, si bien la mayoría respondían al tratamiento de rescate. Por otro lado, el grupo francés y el grupo BFM utiliza en los pacientes diagnosticados de LNH linfoblástico estadios I y II, el mismo tratamiento que para los estadios avanzados. Con esta aproximación no es necesario el tratamiento de rescate en mayor número de pacientes, pero aumentan las complicaciones relacionadas con la terapia.

Cuadro 19.5.7. Clasificación de grado de extensión (Murphy)

Estadio I
- Tumor simple (extranodal) o área anatómica simple (ganglionar o nodal) con la exclusión de mediastino o abdomen

Estadio II
- Tumor simple (extranodal) con afectación ganglionar regional
- Dos o más áreas ganglionares del mismo lado del diafragma
- Dos tumores extranodales simples con o sin afectación ganglionar regional del mismo lado del diafragma
- Localización primaria gastrointestinal que puede ser resecable con o sin afectación de ganglios mesentéricos

Estadio III
- Dos tumores simples (extranodales) en distintos sitios del diafragma
- Dos o más áreas ganglionares arriba y abajo del diafragma
- Todos los tumores primariamente intratorácicos (mediastino, pleura, timo)
- Toda enfermedad abdominal primaria diseminada
- Todos los tumores epidurales o paraespinales

Estadio IV
- Cualquiera de las anteriores con afectación inicial del SNC y/o MO

Estadios avanzados. Mejorar el resultado del tratamiento en los estadios avanzados requiere el aumento de la intensidad de los regímenes de quimioterapia.

Linfomas linfoblásticos. Los regímenes de quimioterapia intensiva, similares a los de la leucemia linfoblástica aguda T, son los más usados. La base es la poliquimioterapia intensiva y secuencial en forma de fases de inducción, consolidación y mantenimiento. LSA_2-L_2, o los protocolos del grupo BFM son los más adecuados. Tanto el grupo alemán (BFM) como el francés (SFOP) han utilizado las altas dosis de metotrexato en estos tumores con excelentes resultados (supervivencia libre de eventos de hasta el 90% a tres años).

Linfomas Burkitt, B de células grandes y otros linfomas B no linfoblásticos. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden ser divididos en dos subgrupos: 1) niños con enfermedad diseminada a nivel abdominal (estadio III) que con tratamiento adecuado pueden alcanzar unas cifras de supervivencia casi similares a las obtenidas en la enfermedad localizada, y 2) los niños con afectación de la MO y/o del SNC que siguen teniendo un pronóstico algo más desfavorable. Los esquemas terapéuticos más utilizados en Europa en estos pacientes han sido los protocolos alemanes (BFM) y los de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (LMB), que se basaban fundamentalmente en el uso de esquemas clásicos con vincristina, doxorrubicina y prednisona, a los que se añadía ciclofosfamida. Los resultados aún han mejorado más al añadir al tratamiento altas dosis de metotrexato y citarabina. En los últimos años estos grupos han configurado un protocolo conjunto (EURO-LB). Su base es el último protocolo BFM con sus fases de inducción, consolidación con altas dosis de metotrexato, reinducción (en los casos de alto riesgo) y mantenimiento.

Linfomas anaplásicos de células grandes. El tratamiento óptimo de este grupo histológico aún no ha sido claramente establecido. Por un lado, esquemas terapéuticos similares a los tratamientos de LLA/linfoma linfoblástico alcanzan supervivencias de hasta el 84% en algunos trabajos. Por otro lado, los esquemas en bloques, similares a los empleados en linfomas Burkitt, han demostrado resultados similares en los estudios del grupo francés y el grupo BFM. Aunque los datos actuales no clarifican los mejores esquemas terapéuticos, la realidad es que los protocolos internacionales tienden a realizar el tratamiento de los pacientes de este grupo

histológico de acuerdo a esquemas similares a los linfomas B o tipo Burkitt. Se trata también en estos protocolos de clasificar a los pacientes por grupos de riesgo, aunque en este caso la afectación de MO y/o SNC es muy poco frecuente. Existen evidencias de que los linfomas anaplásicos de célula grande ALK-positivos, más frecuentes en niños que en adultos, tienen mejor respuesta al tratamiento que aquellos ALK-negativos.

Tratamiento de las recaídas. El pronóstico de los niños que recaen es muy malo, sobre todo si fueron previamente tratados con quimioterapia intensiva. En el caso de los linfomas de Burkitt o, en general, linfomas B, tras la recaída se trata de evaluar si el tumor es quimiosensible. Para ello se utilizan, de modo ideal, fármacos que no fueron empleados en la primera línea de tratamiento. Por este motivo, el uso de compuestos de platino (cisplatino, carboplatino) se ha extendido en el rescate, ya que es inusual su uso en primera línea. Tras estos esquemas podría estar indicada la utilización de altas dosis de quimioterapia con soporte de progenitores de sangre periférica si se demuestra la quimiosensibilidad del tumor. El uso de trasplante alogénico hematopoyético se reserva para las recaídas tras altas dosis de quimioterapia.

En el caso de los linfomas linfoblásticos, al ser tratados como LLA en la primera línea de tratamiento, tras la recaída se emplean esquemas de reinducción similares a los empleados en la recaída de la LLA. Es fundamental, por tanto, la valoración del tiempo transcurrido hasta la recaída para diseñar el nuevo tratamiento. Aquellos niños que recaen tardíamente se benefician de un nuevo esquema de inducción-consolidación y mantenimiento. Los que recaen precozmente o en tratamiento sólo alcanzan resultados esperanzadores con TPH.

En los linfomas anaplásicos en recaída aún no se ha identificado el mejor abordaje. Hasta el momento las altas dosis de quimioterapia no han demostrado mejores resultados que los obtenidos por esquemas de tratamiento con quimioterapia convencional.

CONSIDERACIONES FUTURAS.

El tratamiento de los LNH en los niños ha mejorado significativamente en los últimos 15 años, alcanzando curaciones en el 90% de los pacientes. De este modo, en el futuro debe buscarse, no sólo el optimizar el resultado aumentando el número de curaciones, sino también ajustar la quimioterapia a la mínima necesaria para disminuir sus toxicidades. Deben vigilarse las secuelas a largo plazo, realizándose modificaciones que las eviten, como se ha conseguido al reducir la radioterapia administrada. Se está extendiendo el uso de anticuerpos monoclonales como el anti-CD20, que se fijarían a linfocitos B. Este tratamiento se ha demostrado muy útil en los linfomas foliculares de adultos, pero se está extendiendo a linfomas de alto grado en combinación con quimioterapia. Podría permitir en los niños disminuir dosis de quimioterapia convencional sin añadir nuevas toxicidades, ya que este anticuerpo monoclonal no parece predisponer a complicaciones a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antillón-KlussmannF. Linfoma no Hodgkin. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 401.
- Duhmke E, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2905-14.
- Hamilton VM, Norris C, Bunin N et al. Cyclophosphamide-Based, seven-drug hybrid and low-dose involved field radiation for the treatment of childhood and adolescent Hodgkin's Disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 84-8.
- Howard SC, Metzger ML, Hudson MM. Linfoma de Hodgkin. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 365.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IAC Press, 2001.
- Kadin ME, Carpenter C. Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. *Semin Hematol* 2003; 40: 244-56.
- Madero L. Linfomas infantiles. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con bibliografía de años anteriores).
- Magrath IT. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. En: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 661.
- Patte C, Auperin A, Michon J et al. The Societé Français d'Oncologie Pediatrique LMP89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97: 3370-9.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95: 416-21.
- Sandlund JT. Malignant lymphomas in childhood. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Hematology, Basic Principles and Practice. 3ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000. p. 1339-49.
- Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1782-9.
- Sevilla Navarro J, Fernández Plaza E, Madero López L. Linfomas no Hodgkin infantiles. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 523.
- Vivanco JL, López Pérez J, Melero C. Linfoma Hodgkin. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 535.

19.6 Tumores abdominales

L. Morales-Fochs, O. Cruz-Martínez, A. Albert

Estos tumores tienen en los niños características propias. Pueden manifestarse de tres formas: a) los padres notan la presencia de la tumoración; b) los síntomas de la enfermedad conducen al diagnóstico de tumoración abdominal; y c) en una exploración rutinaria es apreciada dicha tumoración. La muda sintomatología clínica con que cursan a menudo condiciona un retraso importante en el diagnóstico y en el tratamiento. La mejor profilaxis es su diagnóstico precoz, que sólo es posible si se palpa cuidadosamente el abdomen en cada revisión pediátrica.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Bien hecha, permite detectar la gran mayoría de los tumores abdominales. Debe ser sistematizada, comenzando por la *inspección* abdominal, observando si existe abombamiento de alguna parte del abdomen. La *percusión* ayuda al conocimiento de la consistencia de la tumoración. La *palpación* constituye la exploración principal, pero debe ser efectuada con suavidad para evitar romper o exprimir el tumor, que es a veces muy friable. Permitirá determinar si la masa está situada en la pared abdominal –en cuyo caso, al provocar la contracción de la misma el tumor quedará fijado–, en el interior del peritoneo –en relación o no con órganos intraperitoneales: hígado, vejiga, tubo digestivo, órganos genitales–, o en el espacio retroperitoneal –fundamentalmente, el riñón–. Una buena exploración, junto con la anamnesis, hará el diagnóstico diferencial entre las posibles etiologías congénita, traumática, inflamatoria o neoplásica, distinguiendo otros múltiples procesos capaces de dar una distensión abdominal: por alteración de la pared abdominal (hipotónica, inflamada

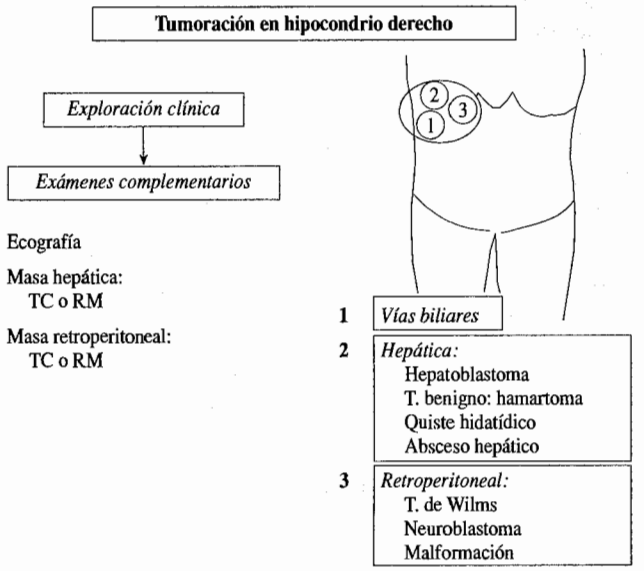


Figura 19.6.1. Pauta para el diagnóstico de una posible tumoración localizada en el hipocondrio derecho.

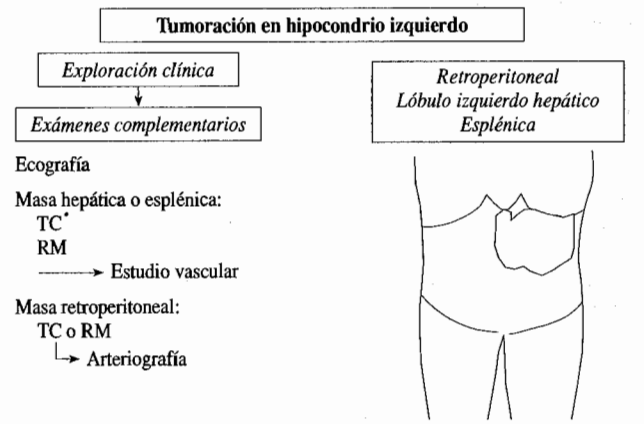


Figura 19.6.2. Pauta propuesta para el diagnóstico de una tumoración situada en el hipocondrio izquierdo.

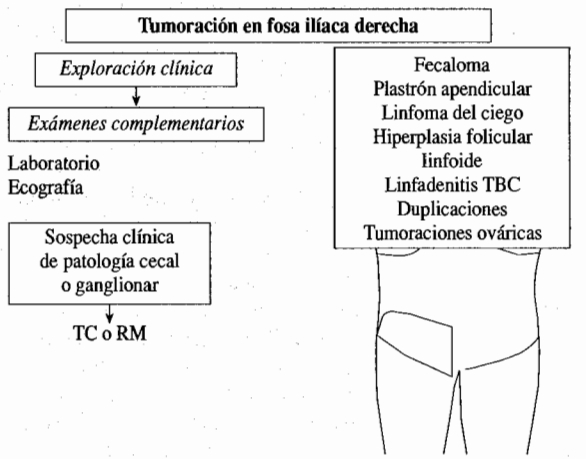


Figura 19.6.3. Sistemática a seguir ante una tumoración situada en la fosa ilíaca derecha.

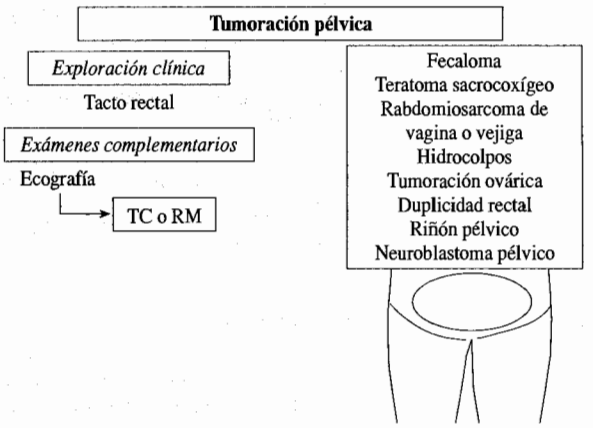


Figura 19.6.4. Esquema para el estudio de una posible tumoración pélvica.

o edematosa), de la cavidad peritoneal (líquido seroso, hemorrágico o purulento, plastrón intestinal), del tubo digestivo (aire, meteorismo, íleo obstructivo, fecaloma), de los órganos abdominales (globo vesical, visceromegalias) o, finalmente, del espacio retroperitoneal (uropatías).

Los *tumores intraperitoneales* pueden estar localizados en diversos órganos. Si asientan en el hígado aparecen en forma de hepatomegalia asimétrica, que hay que distinguir de la hepatomegalia fisiológica del niño pequeño o la patológica por insuficiencia cardíaca, hepatitis, hipertensión portal, etc. Las esplenomegalias simulan a veces un tumor y deben entrar en el diagnóstico diferencial de las neoplasias del lado izquierdo del abdomen. Un tumor de fosa renal, cuando evoluciona con fiebre, anemia y tumoración en hipocondrio izquierdo, induce a veces a confusión con la esplenomegalia de un proceso infeccioso. Conviene valorar las características del tumor renal y de las esplenomegalias: la escotadura del bazo, su progresión oblicua, la falta de contacto lumbar, su desaparición debajo de las costillas, etc., así como otros datos clínicos acompañantes, como anemia, ictericia o artritis. Una masa móvil indica localización intraperitoneal, con origen en una víscera móvil como intestino, mesenterio o el ovario.

Cuando la tumoración está localizada en el *hipogastrio y ocupa la pelvis*, debe vaciarse siempre la vejiga urinaria, pues su distensión a veces simula una tumoración, lo mismo que el aumento del útero en adolescentes gestantes. En esta localización se debe pensar en los quistes de ovario, tumores vesicales o prostáticos, así como neoplasias pelvianas de partes blandas (rabdomiosarcoma y teratoma). Si es una niña, es necesario descartar las anomalías del aparato genital, como hidrometrocolpos por imperforación de himen, agenesia vaginal o rabdomiosarcoma de vagina. En el caso de una masa pélvica, la exploración concluirá con un tacto rectal, practicado con suavidad para no causar dolor. Puede dar idea sobre si existe alguna tumoración en la luz intestinal. En las tumoraciones hipogástricas y pelvianas, esta maniobra permite delimitar el tumor; se palpan las paredes de la pelvis en toda su circunferencia: se introduce el dedo hasta la máxima penetración posible, se flexiona el dedo y se retira parcialmente, repitiendo la misma maniobra en los cuatro puntos cardinales. La palpación bimanual consigue pinzar la tumoración entre dedo interno y mano externa, maniobra especialmente útil en las masas ováricas.

Las Figuras 19.6.1 a 19.6.4 muestran *algunas pautas diagnósticas*, según localización o características de la masa tumoral.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La alta definición de las modernas técnicas de imagen ha hecho evolucionar la selección de exámenes complementarios en el paciente con un tumor abdominal. Hoy en día, la primera exploración debe ser la *ecografía*, que confirmará la existencia de la neoplasia, su localización, densidad y posibles calcificaciones. Con la ecografía Doppler se puede obtener información sobre la vascularización del tumor y la procedencia de los vasos aferentes y eferentes. El paso siguiente es una *TC con contraste* endovenoso (y, en algunos casos, también oral). Esta exploración hace innecesaria la urografía intravenosa, que da menos información. La *elec-*

Figura 19.6.5. Hemangioendotelioma hepático múltiple.

ción entre TC y RM dependerá de la localización de la masa: en el hemiabdomen inferior y pelvis, la RM supera la TC con la ventaja, no desdeñable de no ser irradiante. En el caso de tumoración que pueda infiltrar el canal medular, la RM es imprescindible. La RM permite técnicas especiales, como la angiorresonancia que, en casos seleccionados, proporcionan información muy valiosa para el cirujano; sin embargo, esta información se puede obtener también con la TC. En niños es importante reducir la exposición a radiaciones por lo que, cada día, este aspecto hace que se tienda a elegir la RM.

Determinaciones de laboratorio. Es típica la elevación de la alfafetoproteína (α-FP) en el hepatoblastoma (tumor hepático de origen embrionario) y en los teratomas. En los tumores de células germinales se puede encontrar también elevada la gonadotropina coriónica humana, subunidad beta (β-HCG); la lactato deshidrogenasa (LDH) es muy inespecífica, pero es índice de metabolismo celular y está elevada en los linfomas y en los tumores de rápida replicación, como el neuroblastoma; la enolasa neuroespecífica (NSE), la ferritina y las catecolaminas ácido homovanílico (HVA) y vanilmandélico (VMA) en orina de 24 horas, son marcadores de neuroblastoma, mientras que otros tumores de estirpe neuroendocrina (feocromocitoma, carcinoide) pueden producir otros metabolitos hormonalmente activos; un estudio hormonal completo puede ayudar a filiar un tumor suprarrenal o gonadal funcionante.

Los tres tumores abdominales más frecuentes son el tumor de Wilms, el neuroblastoma y el linfoma, que serán estudiados aparte (véanse caps. 19.5, 19.7 y 19.8). A continuación se tratan otros tumores más raros que asientan en el abdomen.

TUMORES HEPÁTICOS

Son muy poco frecuentes, y la mayoría son malignos. Pueden ser primitivos o metastásicos. Los tumores que con más frecuencia dan lugar a la aparición de metástasis hepáticas son el de Wilms y el neuroblastoma.

Tumores primitivos

Pueden ser benignos o malignos. Entre los *tumores benignos*, los más frecuentes son el hemangioma y el hemangioendotelioma, que pueden cursar en el período neonatal y de lactante con insuficiencia cardíaca por las amplias comunicaciones arteriovenosas que presentan (Fig. 19.6.5). Menos frecuentes son el hamartoma, el linfangioma, el adenoma y la hiperplasia nodular focal. Esta última se presenta de preferencia en adolescentes de sexo femenino, se ha relacionado con el uso de anticonceptivos y no es una lesión evolutiva, incluso puede regresar espontáneamente. Los *tumores primitivos malignos* son posibles en cualquier edad, incluyendo el período neonatal; tienen dos picos de frecuencia: el primero situado antes de los dos años de edad, debido fundamentalmente al hepatoblastoma, y el segundo en la edad escolar y puberal, representado por el hepatocarcinoma. La incidencia anual de tumores hepáticos primitivos malignos en niños es de 0,87 por millón. El hepatoblastoma predomina en varones

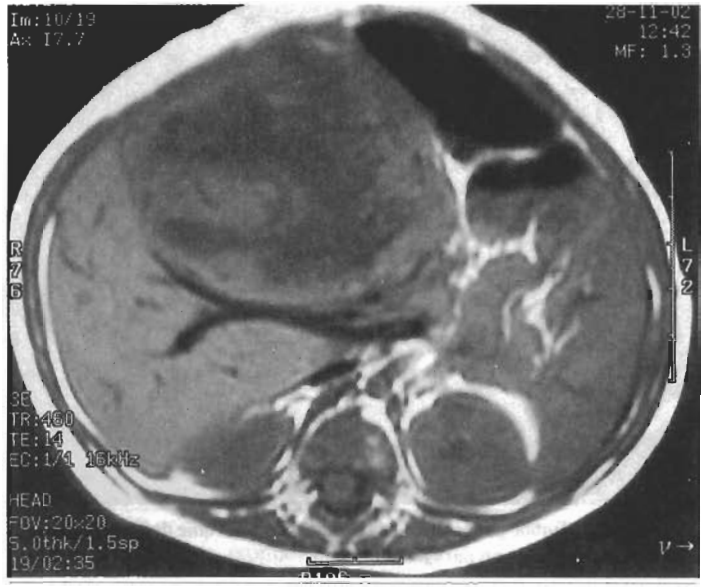


Figura 19.6.6. Hepatoblastoma de lóbulo izquierdo (RM). Zonas de necrosis intratumoral, que confieren diferentes intensidades.

en proporción 2,5:1 y la localización más frecuente es el lóbulo derecho hepático. Histológicamente existen los tipos epitelial, mesenquimal y mixto; dentro del epitelial existen los subtipos "fetal" y "embrionario", este último menos diferenciado y de peor pronóstico. El hepatocarcinoma predomina también en el sexo masculino; histológicamente, es igual al del adulto. Otros tumores hepáticos primarios son: el rabdomiosarcoma, mesenquimoma maligno, colangiocarcinoma y teratoma maligno.

Diagnóstico. Los tumores hepáticos son de situación anterior y a veces es posible palpar su continuidad con el reborde hepático del lóbulo sano; esto, junto con la ausencia de contacto lumbar, permite orientar la localización hepática. Es preciso valorar la función hepática y la serología de las hepatitis A, B y C.

El hepatoblastoma puede asociarse al síndrome de Beckwith-Wiedemann y a hemihipertrofia. La ecografía, TC y RM son las técnicas determinantes en el diagnóstico (Fig. 19.6.6), incluyendo la TC torácica para descartar la existencia de metástasis. En ocasiones debuta como un síndrome paraneoplásico endocrinológico, con pubertad precoz isosexual en los casos que secrete de β-HCG. Entre los datos de laboratorio destacan la presencia de α-FP en el 90% de los casos, lo que se utiliza para comprobar la efectividad del tratamiento y detectar las recaídas.

El hepatocarcinoma suele dar otros síntomas, además de la masa abdominal, como dolor abdominal, náuseas y vómitos, fiebre y pérdida de peso; la α-FP puede estar elevada. Se asocia al virus de la hepatitis B, con o sin cirrosis hepática. La enfermedad suele ser multifocal y, con frecuencia, hay metástasis al diagnóstico.

Tratamiento. Es esencial la exéresis total de la tumoración mediante hepatectomía de los lóbulos afectados, que puede ser tan extensa como para preservar sólo un 20% de la masa hepática. Cuando el riesgo quirúrgico es alto o existe invasión de ambos lóbulos, se practica una biopsia y se hace quimioterapia para reducir el tumor y hacerlo resecable. La radioterapia será utilizada sólo para tratar de eliminar zonas localizadas de tumor residual y, tras quimioterapia y cirugía, en casos de metástasis pulmonares. La hepatectomía completa con trasplante hepático puede considerarse como tratamiento de rescate. La estrategia terapéutica se orienta en función del riesgo, según el esquema PRETEXT, que divide el hígado en cuatro segmentos (anterior y posterior del derecho, medial y lateral en la izquierda), con lo que clasifica los estadios: I) tres segmentos hepáticos libres; II) dos segmentos libres; III) un segmento libre o dos no contiguos; IV) tumor en todos los segmentos hepáticos, junto a E) extensión extrahepática a ganglios hiliares, M) metástasis a distancia (principalmente a pulmón), P) afectación de vena porta y V) afectación de vena renal. El control de las recidivas se basará en la α-FP periódica en los tumores que la tuvieron inicialmente elevada.

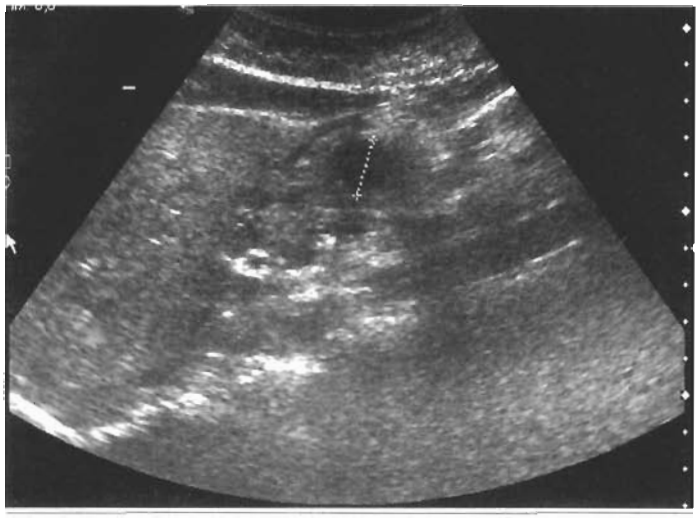


Figura 19.6.7. Tumor pancreático en paciente con síndrome de von Hippel-Lindau (se trataba de un paraganglioma).

TUMORACIONES INTESTINALES, MESENTÉRICAS Y PANCREÁTICAS

Al revés de lo que ocurre en los adultos, estas tumoraciones son poco frecuentes en la infancia, descartando la patología infecciosa. Entre los malignos cabe destacar, por su frecuencia, el linfoma. Los benignos son los linfangiomas quísticos, los angiomas y los quistes mesentéricos. Las formas tumorales palpables suelen ser tumoraciones móviles que se desplazan fácilmente con la mano, a la vez que el asa intestinal en que asientan, a diferencia de las masas retroperitoneales.

Linfomas abdominales. Una de las localizaciones preferidas de los linfomas no Hodgkin es el intestino, rico en tejido linfoide. La masa abdominal se puede acompañar de dolor, náuseas, vómitos, perforación o hemorragia. Su diagnóstico depende del cuadro clínico de presentación: una tumoración abdominal mal delimitada, ascitis, abdomen agudo obstructivo, etc. El aspecto anatómico varía desde una forma localizada, situada preferentemente en región ileocecal, hasta las formas difusas, que afectan a varias asas intestinales y al mesenterio, con ascitis asociada. El tratamiento es similar al de otros linfomas y se basa en la poliquimioterapia. En las formas intestinales localizadas, la cirugía puede ser necesaria como tratamiento de una complicación (invaginación, perforación), pero el tratamiento de los linfomas no es quirúrgico, ya que se trata de una enfermedad diseminada y quimiocurable (véase cap. 19.5).

Tumor carcinoide. Es un tumor apendicular que constituye un hallazgo casual hasta en el 1% de las apendicectomías. Es de crecimiento lento y, cuando da síntomas apendiculares en el niño, suele ser un tumor pequeño y localizado. El tratamiento en este estadio es la apendicectomía. Son excepcionales las formas malignas, con metástasis hepáticas, que dan lugar a un síndrome carcinoide por elevación de serotonina.

Tumores mesentéricos. Predominan los linfangiomas quísticos, de clínica polimorfa (dolorosa, pseudoascítica, diarreica), los quistes mesentéricos y enterógenos: tumoraciones redondeadas, de consistencia blanda, con sensación de contenido líquido. Se toleran bien, son benignos, no producen metástasis ni fenómenos compresivos importantes, aunque su diagnóstico a veces sólo es posible en la intervención quirúrgica, practicada frecuentemente con carácter urgente por un cuadro de abdomen agudo. A veces afectan al epiplón o la pared intestinal.

Tumoraciones abdominales inflamatorias. Deben ser recordadas en el diagnóstico diferencial. Aunque su incidencia ha disminuido, una infección no diagnosticada y "enfriada" puede simular una tumoración, como es el caso de una adenitis tuberculosa, un absceso apendicular o un absceso perinefrítico.

Figura 19.6.8. RM: tumor del seno endodérmico pélvico (tumor del saco vitelino).

Tumores gástricos. Son infrecuentes y de muy variable naturaleza. El hamartoma gástrico es una tumoración congénita, a veces de gran tamaño, que hace relieve en la pared abdominal y es desplazable hacia la izquierda. Suele producir hemorragias gástricas (hematemesis), que coinciden con una disminución del tamaño de la tumoración. Linfomas, sarcomas y teratomas pueden afectar a la pared gástrica, si bien son raros en el niño.

Tumores del páncreas. Son más corrientes los quistes, pseudoquistes y adenomas. La clínica es la de una masa centrada en el hemiabdomen superior que puede producir ictericia obstructiva al comprimir las vías biliares, o bien una obstrucción duodenal (véase cap. 15.20). En el páncreas pueden asentar tumores neuroendocrinos, que serán adenomas, funcionantes o no (Fig. 19.6.7). Los insulinomas son tumores funcionantes de las células β pancreáticas. Dan lugar, sobre todo en el RN, a cuadros gravísimos de hipoglucemia. Su tratamiento es la pancreatectomía parcial (véase cap. 12.21).

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Se trata de un grupo heterogéneo de tumores, con localización gonadal o extragonadal; estos últimos se localizan preferentemente en la línea media del cuerpo y aparecen en edades tempranas, mientras que los gonadales suelen afectar a adolescentes. Se suponen derivados de células germinales primordiales. En condiciones normales estas células, presentes en las primeras semanas de gestación, migran desde la línea media hacia la hendidura gonadal. Por este motivo, se intenta explicar la habitual aparición de los tumores germinales en las gónadas y, en el caso de los que aparecen en localizaciones extragonadales (cerebro, mediastino, pelvis), podrían originarse por una migración aberrante de estas células.

Dentro de este tipo de tumores se distinguen varios tipos histológicos, que remedan los diferentes tejidos embrionarios primordiales: así, el tumor del seno endodérmico o *yolk sac* tumor (tumor del saco vitelino) (Fig. 19.6.8), se supone procedente de células creadoras de estructuras extraembrionarias como el saco vitelino; este tumor, característicamente, secreta alfa-FP; el coriocarcinoma, de células procedentes del corion, tumor secretor de β-HCG y los más frecuentes teratomas, con tejidos derivados del ectodermo, mesodermo y endodermo embrionarios. La diversidad de los tejidos procedentes de las tres capas embrionarias se manifiesta en los teratomas en diferentes composiciones y distintos grados de madurez tisular. Pueden ser enteramente benignos, malignos o pueden presentar zonas benignas y malignas. Acostumbran a ser de gran

Figura 19.6.9. RM: tumor ovárico de la granulosa.

tamaño y contienen en su interior tejido óseo y calcificaciones gruesas que les proporcionan un aspecto radiológico característico. Existen zonas quísticas alternando con sólidas. Siempre se localizan cerca de la línea media o en las gónadas; por orden de frecuencia: sacrocoxígeo, ovárico, mediastínico, intracraneal, testicular, retroperitoneal y, finalmente, del cuello y cara. Los teratomas benignos, maduros, no tienen marcadores tumorales; los inmaduros y los malignos suelen mostrar niveles elevados de alfa-fetoproteína y beta-HCG.

Teratoma sacrocoxígeo. Representa el 30-35% de todos los teratomas. Se diagnostica prenatalmente o en el RN como una gran tumoración sólida y quística que protruye desde el coxis hacia fuera, desplazando el ano hacia delante. El tumor tiene un componente presacro de tamaño variable, que se puede explorar por tacto rectal. La RM es imprescindible para determinar la extensión y las relaciones anatómicas de la porción presacra del teratoma. La localización exclusivamente retroperitoneal del teratoma es muy rara (2%), apareciendo entonces como una tumoración dura de situación central, dirigiéndose hacia uno de los lados y desplazando el riñón. La presencia radiográfica de calcificaciones "organoides" es muy característica. Los teratomas sacrocoxígeos con extensión presacra se pueden asociar con malformaciones anorrectales y anomalías espinales, formando la *tríada de Currarino*.

Teratoma ovárico. Comprende el 20-40% de los casos. Se manifiesta como una gran masa quística con un límite superior (el inferior se pierde en la pelvis, si es muy grande). Es móvil, si su tamaño lo permite, porque a menudo ocupa todo el abdomen. La edad típica de presentación es la pubertad.

El *tratamiento de los teratomas* consiste en su exéresis quirúrgica, acompañada de quimioterapia en los casos de malignidad.

Tumores y quistes del ovario. Aparte del teratoma y del quiste dermoide (forma incompleta de teratoma), existe una gran variedad histológica, siendo el más conocido el tumor de células de la granulosa. Suele ser funcionante, secretando estrógenos, con clínica de pubertad precoz en la niña preescolar (Fig. 19.6.9). Los teratomas y quistes dermoides (forma incompleta de teratoma), adquieren gran tamaño y dan lugar con frecuencia a torsión del pedículo ovárico, que se presenta como un cuadro de abdomen agudo, confundido a veces con apendicitis. El diagnóstico es ecográfico aunque, en ocasiones, se haga durante la intervención. El *tratamiento* en todos estos casos es quirúrgico. El *diagnóstico diferencial* debe hacerse con los quistes simples de ovario, de buen pronóstico, que pueden ser diagnosticados a cualquier edad, pero más en la RN o incluso, prenatalmente, por ecografía, y cuyo tratamiento depende del tamaño: los mayores de 4 cm sufren con frecuencia la torsión, con pérdida de la gónada, y conviene puncionarlos o intervenirlos precozmente. Los menores no necesitan cirugía ya que, a menudo, regresan espontáneamente.

TUMORES SUPRARRENALES FUNCIONANTES

Junto con las manifestaciones tumorales, presentan síntomas dependientes de la hiperfunción del órgano en que asientan. Unos están localizados en la médula suprarrenal, como el feocromocitoma; otros, en la corteza, como el adenoma y el carcinoma. Son expuestos en el capítulo 14.15.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chadler JC, Gauderer MW. The neonate with an abdominal mass. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 979-97.
- Claret I, Morales L, Cruz O. Tumores abdominales. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1499 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Cobarrubias-Espinoza G, Rendón-García H, Cordero-Iribe M. Tumores malignos en niños hospitalizados por una masa abdominal. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 61-4.
- Göbel U, Schneider DT, Calaminus G et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Ann Oncol* 2000; 11: 263-7.
- Martelli H, Patte C. Gonadal tumours in children. *Arch Pediatr* 2003; 3: 246-50.
- Merras-Salmio L, Vettenranta K, Mottonen M et al. Ovarian granulosa cell tumors in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 145-56.
- Ortega JA, Malogolowkin MH, Monforte HL. Tumores hepáticos. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 507.
- Pérez Candela V, Martínez León MA, López Ruiz P. Técnicas de imagen en los tumores abdominales. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 256-60.
- Quero-Hernández A, Hernández-Arriola J, Socorro López Z et al. Tumores del ovario en niñas y adolescentes. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 174-8.
- Schnater JM, Kohler SE, Lamers WH et al. Where Do We Stand with Hepatoblastoma? A Review. *Cancer* 2003; 98: 668-78.
- Schneider DT, Calaminus G, Göbel U. Diagnostic value of alpha1-fetoprotein and human chorionic gonadotropic hormone in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 11-26.
- Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK et al. Multipoint Imprinting Analysis Indicates a Common Precursor Cell for Gonadal and Nongonadal Paediatric Germ Cell Tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 7268-76.
- Stocker JT. Hepatic Tumors in Children. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 259-81.
- Tomlinson GE, Finegold MJ. Tumors of the liver. En: Pizzo PA, Poplack DG. Pediatric Oncology. 4ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven, 2002.

19.7 Tumor de Wilms

L. Morales-Fochs, O. Cruz-Martínez

El tumor de Wilms (TW) o *nefroblastoma* es la neoplasia renal más frecuente en la infancia. Es la cuarta en frecuencia de todas las neoplasias infantiles, después de las del sistema hematopoyético, tumores intracraneales y neuroblastoma. La frecuencia es de 7 a 8 casos por millón de habitantes y año, afectando a 1 de cada 9.000 niños por debajo de los 14 años de edad. No existen diferencias en la distribución por sexos ni en la lateralidad. El TW es un tumor embrionario cuya histología recapitula el blastema metanéfrico primitivo del riñón. Microscópicamente presenta tres tipos de tejido en proporciones variables: el blastematoso, tejido más indiferenciado, el epitelial, con signos de diferenciación glomerular y tubular y un tercer componente estromal que puede mostrar diferenciación mesenquimatosa, fibroblástica y muscular. Es excepcional diagnosticarlo en los primeros días de vida ya que, en general, su momento de aparición tiene lugar más tarde: entre los 2 y los 3 años de edad. En el momento del diagnóstico, un 15% de pacientes son menores de un año y un 70%, menores de cuatro años de edad. Es raro en los niños mayores de 5 años y excepcional después de la pubertad. En los casos de aparición en menores de un año de edad cabe descartar una mutación constitucional predisponerte al desarrollo del tumor. En el RN y lactante es más frecuente otra neoplasia diferente del TW: el nefroma mesoblástico congénito.

Etiología. Los aspectos genéticos son importantes. Se ha aislado un gen principal responsable del TW (WT-1) localizado en el cromosoma 11p13 de las células tumorales y, con menos frecuencia, de forma constitucional; en estos casos puede aparecer bilateralmente y en el primer año de vida. El gen WT-2 corresponde a otros tipos de nefroblastoma familiar. Al igual que en la patogénesis del retinoblastoma, la teoría de Knudson de la *doble mutación* (germinal y somática) puede ser aplicada al TW, de manera que las formas tumorales bilaterales o multicéntricas se corresponden con casos hereditarios, que recibieron la primera mutación de las células germinales paternas y que se asocian con más frecuencia con otras anomalías, como la *aniridia*. También se han detectado TW en otras anomalías cromosómicas (cromosomas 3 y 8) y malformaciones (riñón poliquístico, duplicación, hipospadias, hipoplasia renal); este hecho y su conocida asociación con síndromes de hipercrecimiento sugieren la alteración de factores que intervienen en el desarrollo normal del riñón y, a la vez, generan el tumor.

Síndromes asociados con el tumor de Wilms. Deben ser valorados ciertos antecedentes de elevado riesgo, en los que es conocida su asociación con este tumor, como son la aniridia, la hemihipertrofia, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y anomalías genitourinarias. La *aniridia* (Fig. 19.7.1A) cursa de forma familiar o esporádica, con una incidencia en la población general de 4/54.000 habitantes. Entre los pacientes con TW, la incidencia de aniridia es de 0,92/100. Los niños afectos de aniridia esporádica presentan un riesgo de desarrollar un TW de un 27 a un 40%, por lo que deben ser sometidos a control periódico en los primeros años de vida. En pacientes con aniridia y deleción -11p13, la incidencia del tumor es del 50%. La *tríada AGR* asocia "aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental", deleción del brazo corto del cromosoma 11 y TW (*síndrome WARG*). La asociación del tumor con glomerulopatías y anomalías genitales constituye el *síndrome de Drash*, aunque existe una gran variedad de *malformaciones genitourinarias* que pueden asociarse: riñón en herradura, extrofia vesical, hipospadias. La frecuencia de *hemihipertrofia* corporal es de 1/53.000 en la población general, mientras que alcanza a 1/50 entre niños con el tumor. También es mayor la incidencia en síndromes con gigantismo corporal (además del síndrome de Beckwith-Wiedemann, el de Perlman).

CLÍNICA DEL TUMOR DE WILMS

El diagnóstico de TW está basado fundamentalmente en el hallazgo de una tumoración abdominal, bien porque el pediatra en una revisión rutinaria palpa una masa renal o bien porque los padres descubren la tumoración. A veces la enfermedad se manifiesta en forma de abdomen agudo por hemorragia intratumoral, que puede ser espontánea, o provocada por un traumatismo. Con menos frecuencia, la clínica se inicia con síntomas como hematuria o hipertensión (véase Fig. 1 en Lámina de color XII).

Síntomas prodrómicos o generales. Son poco frecuentes y, paradójicamente, atípicos y tardíos. Unas veces hay referencia en la anamnesis de malestar general, pérdida de peso, cansancio, palidez, anorexia o cambios de carácter, síntomas banales o poco específicos. Con alguna frecuencia aparece fiebre, hecho a tener en cuenta en todas las neoplasias; en el TW es irregular, caprichosa y, pocas veces, elevada. Pueden existir *molestias abdominales* en forma de dolor sordo, variable, en posible relación con la micción, por compresión de la masa tumoral sobre vías urinarias. En un 20% de los casos hay *hematuria* microscópica y, junto a los hematíes, es posible detectar la existencia de leucocitos, células descamadas y piocitos; en raros casos se encuentran células tumorales, aunque la presencia de hematuria macroscópica es rara. *Hipertensión arterial* es observada en el 20-30% de los casos, secundaria a la elevación de renina, procedente del tumor o del parénquima renal hipóxico. Se han descrito casos de *hipercalcemia tumoral y poliglobulia por estimulación renal de la síntesis de eritropoyetina*. Cuando se invade la vena renal izquierda y la vena espermática puede aparecer un varicocele izquierdo.

Tumoración abdominal. A menudo es el primer signo de alarma: en la mayoría de las estadísticas es considerada citada así en el 80 a 90% de los casos. Contrasta la discrepancia entre un tumor grande en el abdomen, que se supone maligno, con el estado general, relativamente bueno, de muchos de estos niños y la ausencia de dolor. La palpación comprueba su localización en la fosa lumbar con tendencia a crecer hacia atrás, ocupando la fosa renal, presenta ligera movilidad y da lugar a "contacto lumbar", que sirve para diferenciarlo de la esplenomegalia; también crece hacia arriba y abajo, adoptando una forma redondeada y ovalada; rara vez sobrepasa la línea media abdominal. La superficie tumoral es dura, lisa y de bordes redondeados.

Son normas a tener en cuenta ante el hallazgo o sospecha de un TW como en otras neoplasias abdominales: hacer los exámenes complementarios necesarios con la mayor rapidez; realizar la palpación con suavidad, para evitar su fractura; recordar que toda tumoración abdominal en el niño debe considerarse como neoplasia, mientras no sea demostrado lo contrario. Por ello, se debe actuar como si fuera un abdomen agudo, o sea, con la mayor rapidez, compatible con un buen estudio diagnóstico y correcta elección terapéutica.

Metástasis. El tumor crece localmente por invasión de la cápsula renal y se extiende por vía linfática a las cadenas ganglionares regionales. Las metástasis hematógenas se producen con más frecuencia en el pulmón (85%) y el hígado (15%).

Exámenes complementarios. En primer lugar, hay que solicitar una *ecografía abdominal* (Fig. 19.7.1B); si confirma la presencia de un proceso tumoral se efectuará, como se advirtió antes, una TC con *inyección de contraste* (Fig. 19.7.1C) o bien una RM (Fig. 19.7.1D). Tanto en una como en otra exploración, se aprecia una imagen intrarrenal, que provoca una distorsión de los cálices y de la pelvis renal de tipo intrínseco. Esto permite diferenciarlo del neuroblastoma que, al ser extrínseco al riñón desplaza a éste pero, según el tipo de crecimiento del tumor, variará la morfología. Cuando parte, por ejemplo, del polo inferior del riñón, la neoplasia crece hacia arriba, la parte sana es desplazada y la pelvis renal estará más alta que la del riñón sano; incluso puede producirse una rotación, adoptando la pelvis una imagen en corona. Raras veces el tumor llega a comprimir el uréter y entonces origina una gran dilatación piélica, con hidronefrosis. Cuando están invadidos los vasos renales o el uréter, el riñón puede no eliminar contraste. Siempre debe estudiarse el riñón

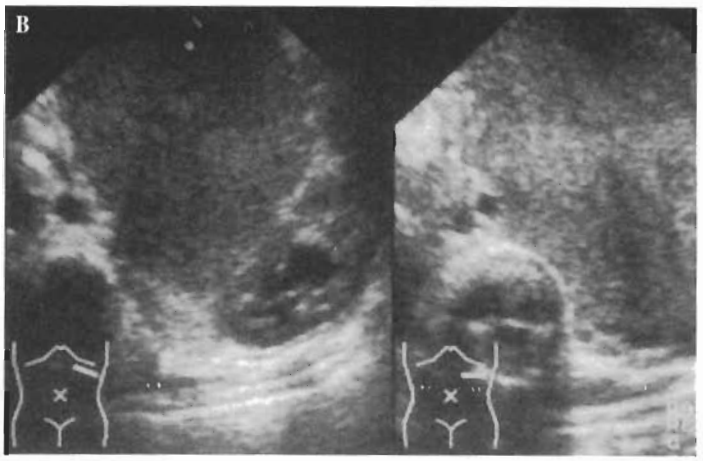


Figura 19.7.1. Tumor de Wilms. A) Aspecto de la facies con aniridia bilateral. B) Ecografía abdominal: riñón en herradura y tumor de Wilms. C) TC abdominal: se aprecian ambos riñones con contraste y, entre ellos, el tumor. D) RM abdominal: tumor de Wilms izquierdo con necrosis intratumoral postquimioterapia preoperatoria.

contralateral para descubrir su posible afectación. Casi nunca existen calcificaciones, lo que sirve de diagnóstico diferencial con el neuroblastoma pero, si existen, suelen ofrecer, en ocasiones, una distribución en "cáscara de huevo". La TC permite estudiar también la presencia de adenopatías y las posibles metástasis hepáticas o pulmonares. La *radiografía de tórax* mostrará la posible existencia de metástasis, en forma de nódulos redondos, difíciles de confundir con otros de naturaleza inflamatoria o crónica; son poco numerosos, de diferente tamaño, y de bordes muy netos, localizándose en el parénquima pulmonar ("imagen de suelta de globos") (Figs. 19.7.2 y 19.7.3). Sin embargo, la aparente normalidad de la radiografía no descarta la existencia de metástasis que, en caso de ser pequeñas, sólo quedarán manifiestas por la mayor resolución de la TC pulmonar. Para descartar afectación ósea en pacientes con metástasis hematógenas evidentes o con formas histológicas desfavorables, se debe realizar una *gammagrafía ósea*. Otra diferencia con el neuroblastoma es que las *metástasis en médula ósea son excepcionales*. En la Figura 19.7.4 se expone un esquema diagnóstico del TW.

Laboratorio. Entre los *análisis* habituales, el hemograma suele ser normal, salvo en los casos asociados a hemorragia intratumoral. En el análisis de orina es posible encontrar, incluso sin hematuria macroscópica, algunos hematíes, leucocitos y piocitos; en muy contadas ocasiones, han sido demostradas células tumorales. La función renal generalmente no está alterada. No existen marcadores tumorales para el diagnóstico o

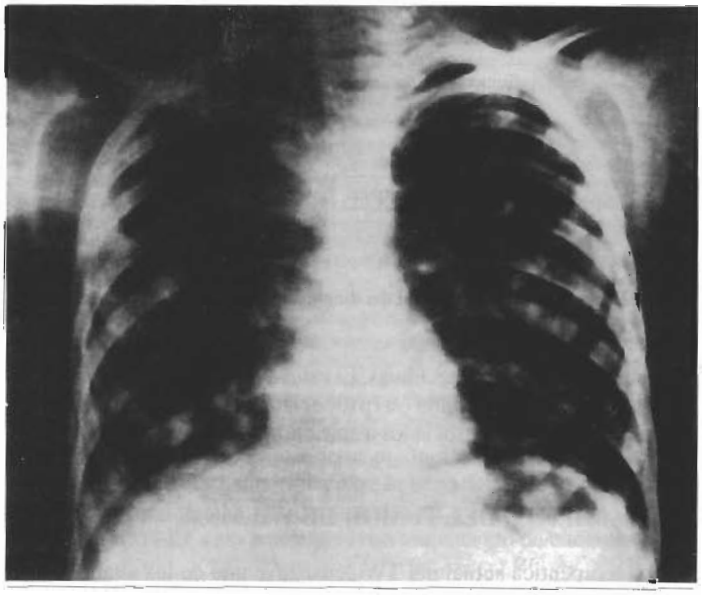


Figura 19.7.2. Metástasis pulmonares por rabdomiosarcoma, en este caso de origen vesical. En el tumor renal son similares pero, habitualmente, menos numerosas.

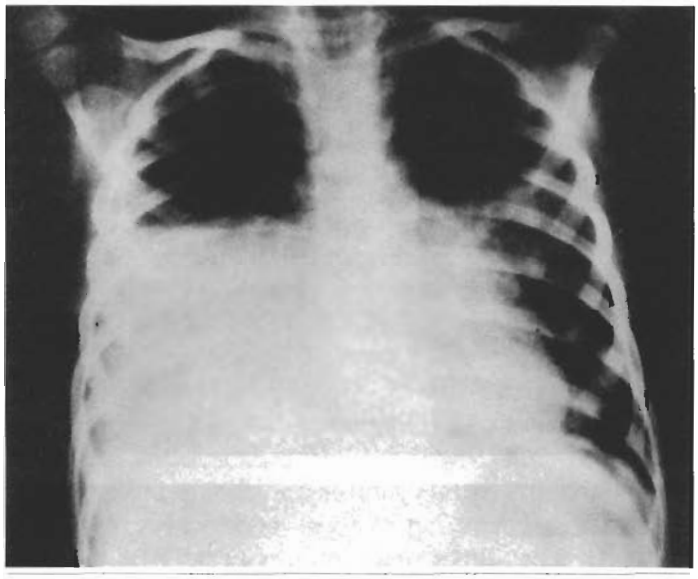


Figura 19.7.3. Tumor de Wilms con metástasis pulmonar y derrame pleural, como recidiva tardía.

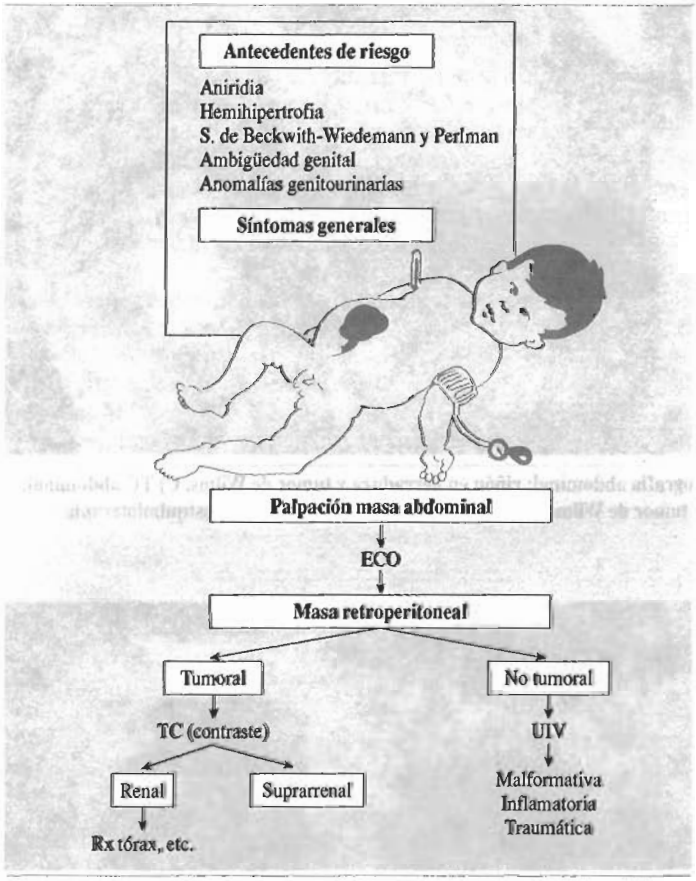


Figura 19.7.4. Esquema elemental del diagnóstico del tumor de Wilms (véase texto).

seguimiento de posibles recidivas. El *estudio alélico* en células tumorales puede mostrar la deleción (-11p13) e, igualmente, en el estudio constitucional en los casos asociados a aniridia y en la tríada AGR (-11p13).

TRATAMIENTO DEL TUMOR DE WILMS

La terapéutica actual del TW constituye uno de los avances en el campo de la oncología pediátrica. El tratamiento requiere la extirpación del tumor, combinada con quimioterapia, en todos los pacientes. Algunos requerirán radioterapia. El TW es muy sensible a la quimioterapia

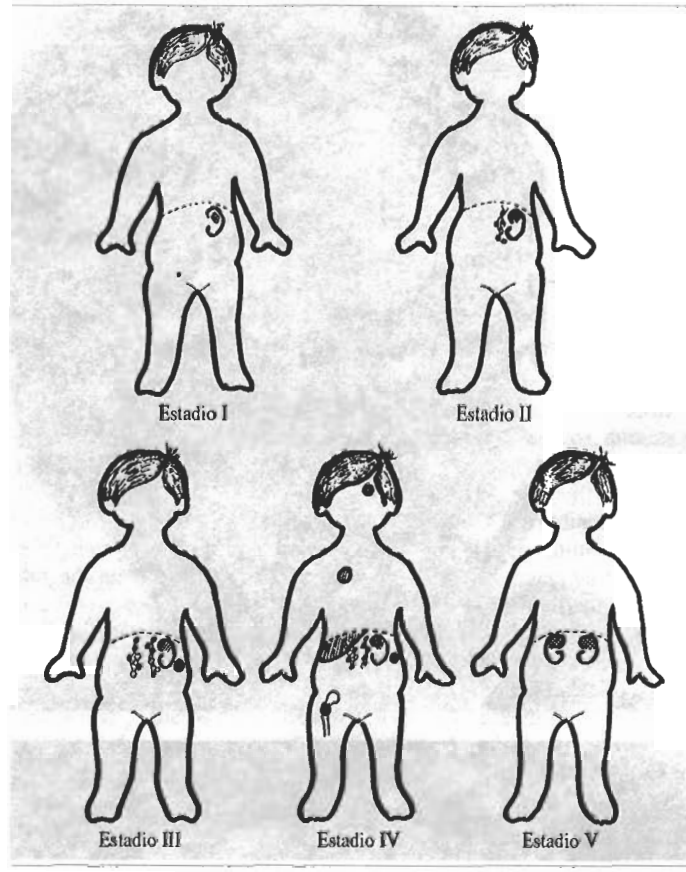


Figura 19.7.5. Clasificación evolutiva y terapéutica del tumor de Wilms en cinco grupos o estadios (véase texto).

y la radioterapia, lo que confiere una alta tasa de durabilidad. La intensidad del tratamiento depende del estadio y de la histología, ya que el TW tiene variantes, con pronóstico histológico favorable (TW clásico) o desfavorable (tipo anaplásico). Existen otros tumores renales, antiguamente considerados variantes del TW, pero son entidades diferentes y de peor pronóstico: el tumor rabdmoide y el sarcoma de células claras, que precisan de diferente tratamiento. La *nefroblastomatosis* es la presencia de tejido renal primitivo, considerado un predecesor del TW. Aparece en la mayoría de TW bilaterales y en el 33% de los unilaterales. Cuando aparece en un TW unilateral, existe el riesgo de desarrollar un futuro TW en el otro riñón, lo que obliga al consiguiente seguimiento.

Exéresis del tumor. Deberá ser practicada en todos los casos. Cumple tres objetivos: confirmación del diagnóstico, estadiaje quirúrgico de la enfermedad y eliminación del tejido tumoral maligno. Es básica la ligadura previa del pedículo renal, para evitar la diseminación de células neoplásicas, hecho éste que condiciona la operabilidad primitiva de un tumor. Después de practicada la nefrectomía hay que efectuar una minuciosa revisión del lecho tumoral, con extirpación de todo tejido sospechoso, dejando señalados dichos puntos con clips metálicos. Debe ser revisado, asimismo, el resto de la región renal, la vena cava y todas las cadenas ganglionares paraaórticas, tomando muestras para la biopsia. La revisión visual y manual comprende el riñón contralateral y el hígado.

Quimioterapia y radioterapia. La perfecta combinación con la cirugía consigue éxitos notables de modo que, actualmente, las curaciones alcanzan el 90% de los casos. Para lograr la máxima supervivencia se han computado los resultados obtenidos con diversas pautas clasificando los tumores en cinco grupos o estadios postquirúrgicos (Fig. 19.7.5).

Grupo I: tumor de Wilms limitado al riñón y extirpado completamente. *Grupo II:* el tumor se extiende más allá del riñón, pero puede ser completamente resecado; hay extensión regional del tumor; infiltración vascular; biopsiado o con siembra local; no hay evidencia de tumor residual aparente. *Grupo III:* tumor residual confinado al abdomen; invasión linfática en hilio renal, periaórtica o más allá; tumor residual apa-

Cuadro 19.7.1. Puntos básicos para el diagnóstico diferencial entre neuroblastoma y nefroblastoma

Método diagnóstico	*Neuroblastoma*	*Nefroblastoma (Wilms)*
Nefrorradiología	Distorsión de pelvis renal o cálices escasa o nula	Evidente
	Desplazamiento del riñón, intenso y frecuente	Menor
	Calcificaciones suprarrenales, frecuentes	Raras
Radiología del tórax	Metástasis pulmonares, muy raras	Frecuentes
Radiología ósea	Metástasis, frecuentes	Muy raras
Médula espinal	Invasión canal frecuente	Excepcional
Catecolaminas urinarias	Aumentadas	Normales
Médula ósea	Células tumorales, frecuentes	Excepcionales

rente. *Grupo IV:* enfermo con metástasis hematógenas, en pulmón, hígado, cerebro o hueso. *Grupo V:* tumor bilateral.

El manejo del TW tiene algunas diferencias entre los dos grandes grupos mundiales que lo tratan: en Europa, el grupo SIOP y, en los EE.UU., el grupo NWTS. Excepto en los pequeños tumores, en que puede iniciarse con la intervención quirúrgica, el grupo europeo comienza en todos los demás estadios por una *quimioterapia reductora, sin biopsia* antes de la intervención quirúrgica y, una vez practicada la extirpación, se valora el estadio nuevamente y se determina el riesgo asociado al tipo histológico. El grupo americano siempre practica la intervención o la biopsia. Esta discrepancia se debe al teórico riesgo de ruptura tumoral asociado a la biopsia, preconizado por el grupo europeo y, por parte del grupo americano, se valora la posibilidad de error diagnóstico sin la confirmación histológica, principalmente con el neuroblastoma. Sin embargo, no existen diferencias significativas en los resultados entre ambos grupos y hoy en día se tiende a realizar, en los casos no extirpables, de entrada la biopsia con agua fina que, en manos expertas, parece segura.

En el caso de aplicar el protocolo SIOP, la quimioterapia prequirúrgica consiste en actinomicina D y vincristina semanal, durante 4 semanas. Tras la intervención se determina el estadio postquirúrgico y el tipo histológico, siendo las formas anaplásicas de alto riesgo. El tratamiento oscila desde finalizar el tratamiento en caso de estadio I postquirúrgico con bajo riesgo, a pautas de tiempo variables (de 4 a 34 semanas) según los estadios y riesgos histológicos con vincristina y actinomicina D asociadas o no a adriamicina, etopósido, ciclofosfamida y carboplatino. Cuando persisten restos tumorales o la histología es desfavorable, se añade *radioterapia* en el lecho tumoral. Los enfermos con *metástasis reciben pautas de quimioterapia más prolongadas y agresivas. La radioterapia pulmonar se administra si tras el primer ciclo de quimioterapia postquirúrgica siguen visibles las metástasis.* En algún caso de *metástasis pulmonar* localizada, en uno o ambos pulmones, es posible la exéresis quirúrgica, conservando al máximo el tejido pulmonar sano. La enfermedad refractaria y las recidivas se tratan combinando radioterapia y quimioterapia; cabe emplear tratamientos más agresivos; como el autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Tumores bilaterales (estadio V). El tratamiento se hace en función del estadio local de cada riñón y de la histología, intentando preservar el máximo tejido renal funcionante. Se aplica igualmente quimioterapia preoperatoria. Después son posibles diversas combinaciones: a) tratamiento con radioterapia y quimioterapia y extirpación del tumor de mayor volumen; b) extirpación del tumor de mayor tamaño y radioterapia contralateral; c) heminefrectomía de ambos lados combinada con radioterapia; d) enucleación de ambos tumores, seguida de terapéutica combinada con radioterapia y actinomicina D; en algún caso es necesaria la práctica de una heminefrectomía bilateral, aunque ésta es más compleja quirúrgicamente. Hay que tener en cuenta que todos los casos bilaterales son formas hereditarias y existe mayor riesgo en los supervivientes de desarrollar segundas neoplasias, así como la posibilidad en los descendientes del paciente de heredar la mutación que predispone al tumor.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TUMOR DE WILMS

Debe ser planteado con las tumoraciones que ocupan el espacio retroperitoneal, especialmente con el neuroblastoma y con todas aquellas afecciones que cursen con posible nefromegalia. El Cuadro 19.7.1 resume las principales *diferencias clinicorradiológicas con el neuroblastoma.* A continuación se ofrecen algunos datos de interés en el diagnóstico de las nefromegalias, teniendo en cuenta la edad del paciente y el carácter de la lesión uni o bilateral (Fig. 19.7.6).

Tumoración bilateral. El neonato padecerá, con la mayor probabilidad, una enfermedad poliquística tipo infantil. La segunda posibilidad es que se trate de una trombosis venosa renal bilateral, en cuyo caso presentará anuria y la vejiga tendrá escasa cantidad de orina de aspecto francamente hematúrico. La tercera posibilidad es un grave cuadro malformativo de las vías urinarias con hidronefrosis. El *lactante con una masa bilateral* presenta, como primera posibilidad, una hidronefrosis bilateral por malformación obstructiva, probablemente debida a válvulas uretrales. Los trastornos de la micción, el globo vesical y la frecuente infección urinaria, deben llevar al diagnóstico. En el *párvulo* hay que pensar también primero en una hidronefrosis y, en segundo lugar, en un TW bilateral. En un escolar sugiere la existencia de un riñón poliquístico en su forma juvenil.

Tumoración unilateral. En el *RN y lactante pequeño* hay que colocar, en primer lugar, la hidronefrosis unilateral por obstrucción alta; la tumoración acostumbra a ser lisa y relativamente blanda. En segundo lugar, se debe pensar en los procesos quísticos unilaterales, tales como la displasia multiquística, de palpación abollonada. En tercer lugar, está la trombosis renal, que siempre irá acompañada de hematuria y, finalmente, el tumor de Wilms. La *tumoración unilateral en un lactante mayor o párvulo*, sugiere ante todo TW y, a continuación, una hidronefrosis unilateral ya que una hidronefrosis, para ser palpable en estas edades, ha de ser de gran tamaño. En el escolar se recordará primero la infección renal con un absceso perinefrítico, si existen signos de dolor y contractura posicional; en segundo lugar, un riñón fusionado asimétrico o ectopia renal;

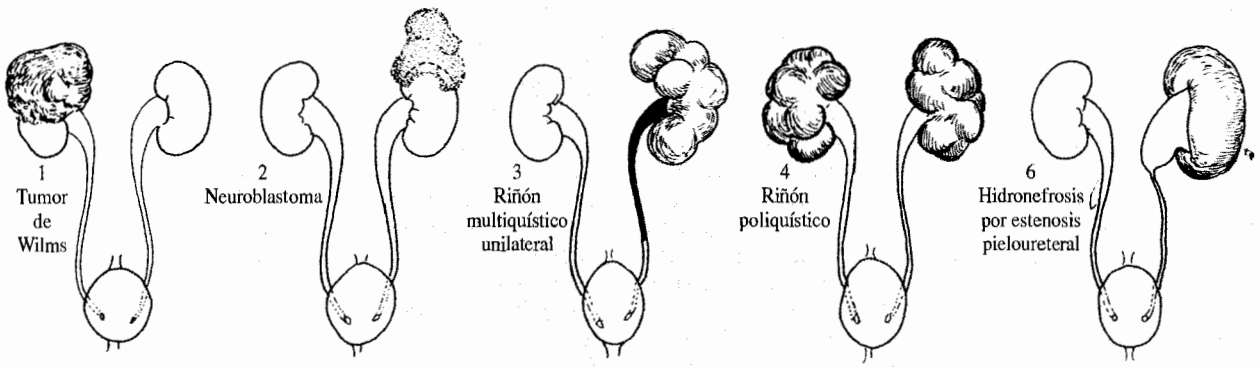


Figura 19.7.6. Esquema de algunas tumoraciones de la región renal en el niño.

en tercer lugar, un tumor renal del tipo carcinoma o sarcoma. En *cualquier edad*, con antecedentes de claro traumatismo o sospecha de niño maltratado, la palpación de una tumoración renal indicará la existencia de un traumatismo de riñón. La hematuria y el dolor son entonces elementos casi constantes. Una masa central, situada por encima de la columna vertebral, hará sospechar un riñón en herradura.

OTROS TUMORES DEL RIÑÓN

Sarcoma de células claras del riñón. Es un tumor con entidad propia, diferente del TW. Representa de un 4 a un 6% de las neoplasias renales infantiles. Es un tumor de comportamiento agresivo, con metástasis precoces, frecuentemente óseas.

Tumor teratoide-rabdoide del riñón. También ha sido desligado del TW, representando un 2% de los tumores renales del niño; es el más maligno de todos ellos. Afecta predominantemente a menores de un año, y cabe descartar una alteración constitucional en el gen hSNF5/INI1, que hace al niño que la presenta con predisposición a la aparición de la neoplasia, tanto en el riñón como en otros órganos, principalmente en el sistema nervioso central. El tratamiento es radical, combinando cirugía, radioterapia y quimioterapia, a pesar de lo cual la supervivencia obtenida no supera el 25% a los 4 años del diagnóstico.

Nefroma mesoblástico congénito. Ya mencionado, es la neoplasia renal más frecuente del RN; tiene un comportamiento más benigno que el TW. Existe una forma histológicamente más agresiva en lactantes mayores de tres meses, también asociada a mayor recidiva local. El tratamiento es quirúrgico y debe ser radical para evitar posibles recidivas.

Carcinoma renal. También puede aparecer en la infancia, en general después de los 10 años, aunque es la neoplasia renal del adulto. Existen cuatro síndromes hereditarios asociados con este tipo de tumor: la enfermedad de von Hippel-Lindau, el carcinoma renal papilar hereditario, el oncocitoma familiar asociado con el *síndrome Birt-Hogg-Dubey* y el carcinoma renal hereditario. Debuta como masa renal; las hematurias son precoces y frecuentes. La variante no papilar es la más frecuente en los niños. En estadios localizados, la cirugía es curativa.

Tumores benignos. Aunque raros, se recordarán entre otros: quiste hidatídico, hamartoma fibromatoso, angiolipoma, hemangioma, adenoma, teratoma y las malformaciones quísticas renales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fischbach BV, Trout KL, Lewis J et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005; 116: 984-8.
- García-Miguel P, Sastre A, Jaureguizar E. Tumores renales. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 533-52.
- Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 1369-92.
- Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. International Society of Pediatric Oncology. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 443-54.
- Grundy PE, Green DM, Coppes MJ et al. Renal Tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG. Pediatric Oncology. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. p. 865-94.
- Morales LL, Cruz Martínez O. Tumor de Wilms. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1499 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Neville HL, Ritchey ML. Wilms' tumor. Overview of National Wilms' Tumor Study Group results. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 435-42.
- Pritchard-Jones K, Pritchard J. Success of clinical trials in childhood Wilms' tumor around the world. *Lancet* 2004; 364: 1468-70.
- Pritchard-Jones K. Controversies and advances in the management of Wilms' tumor. *Arch Dis Child* 2002; 87: 241-4.
- Rivera MN, Haber DA. Wilms' tumor: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 699-712.
- Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M et al. Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *Am J Med Genet A* 2004; 127: 249-57.

19.8 Tumores neuroblásticos. Neuroblastoma

J. Mora

Los tumores neuroblásticos (TN) son las neoplasias más frecuentes en los 2 primeros años de la vida y, después de los tumores del SNC, los tumores sólidos más frecuentes del niño. En conjunto, representan el 8-10% de los tumores pediátricos. Su incidencia estimada es de 1 por cada 7.000 RN vivos, lo que supone que en Estados Unidos se diagnostican alrededor de 700 nuevos casos al año y, en España, unos 50. Esta incidencia se ha demostrado inexacta en los últimos años debido al mayor número de casos diagnosticados, bien por los *screenings* neonatales, o bien por la mayor capacidad de detección de los sistemas de ultrasonido prenatal. Los TN son tumores embrionarios y la edad media al diagnóstico es de 2 años si bien el 90% son diagnosticados antes de los 5 años.

Estos tumores reproducen el desarrollo de las células del sistema nervioso simpático durante su formación y estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que su origen está relacionado con un bloqueo en el proceso de diferenciación. El sistema nervioso simpático se origina a partir de células multipotenciales (*stem cells*) procedentes de la cresta neural capaces de diferenciarse y dar lugar a múltiples líneas celulares. Las *stem cells* de la cresta neural migran ventralmente para formar una columna longitudinal paralela a la aorta dorsal fetal y dar lugar a la cadena simpática paravertebral, así como la médula de la glándula suprarrenal y el conjunto del tejido paraganglionar, órganos simpáticos abundantes durante el período embrionario. El paraganglio más grande se encuentra en la región preaórtica a nivel renal (órgano de Zuckerkandl).

La médula suprarrenal y los paraganglios son ganglios simpáticos especializados en la síntesis y liberación de catecolaminas. En la médula adrenal fetal las células neuroblásticas simpáticas inmaduras forman nidos que son abundantes y fisiológicos hasta la semana 24 de gestación. La diferenciación de los neuroblastos en células neuroendocrinas ocurre en los nódulos por la acción paracrina de los glucocorticoides y a estas células, que se tiñen con sales de cromo, se las denomina células cromafines. Después del proceso de diferenciación y maduración, los nódulos neuroblásticos desaparecen progresivamente. En ocasiones, sin embargo, algunos nódulos permanecen hasta el nacimiento y algunos autores los han considerado como neuroblastomas *in situ* o neuroblastomas microscópicos. La incidencia de este fenómeno en autopsias de lactantes se ha fijado en 1 de cada 200 RN, una incidencia 50 veces superior a la de los tumores neuroblásticos clínicamente aparentes. La posibilidad de que algunas de estas lesiones puedan desaparecer o madurar espontáneamente y ser clínicamente asintomáticas, ha sido confirmada por los programas de cribado neonatal.

La detección sistemática en lactantes a los 3, 6 y 12 meses de vida de niveles de catecolaminas elevados en orina fue llevada a cabo inicialmente en Japón y, posteriormente, en Francia, Alemania, Quebec y Norteamérica, en los años 1980 y 1990. La teoría en la cual se sustenta-

ron tales programas suponía que los tumores más agresivos, biológicamente desfavorables, evolucionaban a partir de las formas localizadas, más benignas, que habitualmente aparecen en los lactantes más pequeños. Si así fuera, la detección precoz de los tumores en estadios precoces supondría una mejora en la supervivencia de los pacientes. Estos programas de criba dieron como resultado un aumento notable en la incidencia de casos de neuroblastoma de biología favorable y bajo riesgo (no metastásicos, formas de regresión espontánea) y de la morbimortalidad asociada a la intervención terapéutica de estas ocasiones, en muchos casos innecesaria. El aumento en la detección de nuevos casos, sin embargo, no se acompañó de una disminución del número de tumores en niños por encima del año de edad, ni de tumores de alto riesgo o metastásicos, que era el objetivo principal del programa. Estos estudios demostraron la alta frecuencia de involución espontánea de estos tumores así como la existencia de 2 grupos claramente diferenciados: un grupo biológicamente favorable que se desarrolla en los lactantes pequeños y otro biológicamente desfavorable que ocurre en niños mayores. El primero raramente evoluciona al segundo y, por lo tanto, el origen de ambos tipos es biológicamente distinto. Por todo ello, el cribado sistemático de TN en la población infantil ha sido abandonado.

ETIOPATOGENIA

La influencia de *agentes ambientales* conocidos en la etiología de estos tumores es muy baja. Se han descrito casos de TN asociados a otros trastornos del desarrollo de la cresta neural como neurofibromatosis o enfermedad de Hirschsprung, lo que sugiere un *defecto genético* común. En efecto, recientemente se han descrito mutaciones en el gen *Phox2b* en casos de TN con agregación familiar. Las mutaciones del gen *Phox2b* son la causa del síndrome de hipoventilación central congénita o *síndrome de Ondina*, un trastorno relacionado con la agenesia/malformación del sistema reticular ascendente en el tronco cerebral. En un pequeño porcentaje de TN esporádicos se han demostrado mutaciones del gen *Phox2b*.

En un 2-5% de pacientes se demuestra una *predisposición familiar* para el desarrollo de esta enfermedad con un patrón de transmisión AD. La agregación familiar de casos de TN y la presentación multifocal de tumores en un mismo paciente fueron las bases para que Knudson en 1972 emitiera la teoría de la doble lesión genética en una misma célula para su transformación maligna, de modo que la deleción o mutación de los dos alelos de un gen supresor del proceso de transformación tumoral permitiría la malignización celular. En los casos esporádicos, ambas mutaciones son eventos postcigóticos mientras que en los casos familiares el primer alelo mutado se hereda en la línea germinal. Por este motivo, los casos de presentación familiar tienen un desarrollo más precoz (edad media de presentación a los 9 meses) y, con mayor probabilidad, desarrollan un mayor número de tumores multifocales. La hipótesis de la doble mutación o doble "hit" ha sido corroborada a nivel molecular con la demostración de la existencia de genes supresores de tumores. En los TN se han encontrado muy pocos genes con demostrada acción supresora del proceso tumoral, como *EMP3* en la región cromosómica 19q13 (véase más adelante). Los estudios de genética molecular realizados en casos de agregación familiar han demostrado una región en el brazo corto del cromosoma 16 (16p12-13) como responsable de la predisposición genética, pero no se ha identificado el gen/es implicados en esta región.

Anatomía patológica

Morfológicamente los TN se clasifican en 4 grupos: a) neuroblastoma, b) ganglioneuroblastoma, c) ganglioneuroma, d) ganglioneuroblastoma nodular o compuesto.

El *neuroblastoma* (NB) está compuesto por células neuroblásticas formando nidos, grupos o lóbulos separados por septos fibrovasculares en los que pueden detectarse algunas células estromales de soporte tipo Schwann (Fig. 19.8.1A). El NB se subdivide en indiferenciado, pobremente diferenciado o en diferenciación en función del grado de diferenciación neuronal de las células neuroblásticas. Por definición el componente estromal tipo Schwann en el NB comprende menos del 50% del tejido tumoral. El NB indiferenciado está compuesto por células neuroblásticas sin *neuropilo* identificable ni formación de *rosetas*. Las células

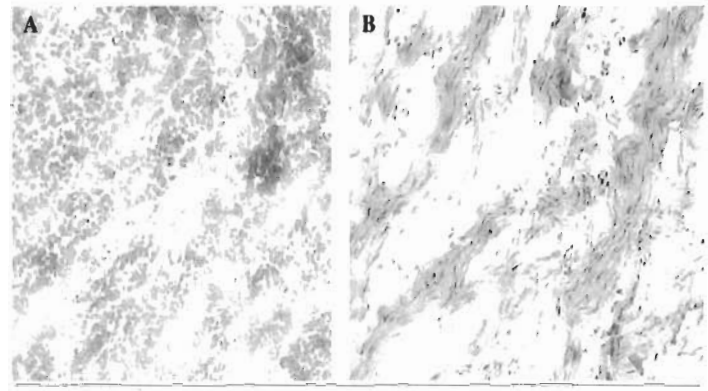


Figura 19.8.1. Anatomía patológica. A) Zona rica en neuroblastos, el componente principal del neuroblastoma. B) Zona predominante de estroma tipo Schwann, componente predominante en el ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma.

tumorales son pequeñas, inmaduras, y no tienen un citoplasma apreciable. Los núcleos son redondos, de una apariencia descrita como en "sal y pimienta", y pueden contener varios nucléolos. El patrón inmunohistoquímico de estos tumores indiferenciados es compatible con un origen en el sistema nervioso simpático ganglionar inmaduro (neuronal) con positividad para HASH-1, dHAND, Bcl-2, HNK-1 y NSE. La presencia de *neuropilo* o de rosetas en menos del 5% de las células neuroblásticas clasifica el tumor como pobremente diferenciado. Abundante *neuropilo* en más del 5% de las células con diferenciación neuronal, califica el tumor como NB en diferenciación. Los tumores que presentan diferenciación habitualmente aparecen en lactantes pequeños, son de origen extraadrenal y tienen una arquitectura lobular en la que las células tumorales en proceso de diferenciación pueden identificarse fácilmente. En estos tumores los marcadores de célula cromafín extraadrenal, como IGF-2, cromograninas, TrkA y C y sinaptofisina, se expresan intensamente.

El *ganglioneuroblastoma* (GNB) contiene focos de células neuroblásticas en proceso de diferenciación distribuidos en un magma de tejido ganglioneuromatoso que ocupa más del 50% del tejido tumoral (Fig. 19.8.1B). El componente neuroblástico de los GNB expresa marcadores que evidencian un desarrollo neuronal-ganglionar avanzado como Bcl-2, neurofilamentos, NP-Y y GAP-43.

El *ganglioneuroma* (GN) está compuesto predominantemente por estroma de tipo Schwann maduro y células ganglionares habitualmente rodeadas por células satélite. Las células de Schwann maduras representan el componente dominante del tumor y, característicamente, forman múltiples fascículos recubiertos por células perineurales. Los GN muy raramente muestran características neuroendocrinas y habitualmente se presentan después de los 4 años de edad. Todo ello sugiere que los GN aparecen a partir de neuronas simpáticas ganglionares o neuronas medulares adrenales. El subtipo GNB nodular está compuesto por uno o más nódulos neuroblastomatosos (pobres en estroma) coexistiendo con un tumor predominantemente GNB o GN. Se ha postulado que estos nódulos se deberían a la presencia de distintas clonas biológicas.

En 1999 se adoptó la clasificación histológica internacional del neuroblastoma (INPC) siguiendo el *método de Shimada*, basado en el proceso biológico de maduración ligado a la edad (Cuadro 19.8.1). Los tumores de histología favorable comprenden un amplio espectro de casos en el que se incluyen pacientes menores de un año y medio de edad aunque tengan NB pobremente diferenciados, pacientes menores de 5 años de edad con NB con signos de diferenciación o GNB o GN. Todos los tumores en el grupo favorable deben presentar un índice de proliferación (MKI: mitosis/cariorexis) bajo para los menores de 5 años o intermedio para los pacientes menores de 1,5 años. La INPC ha demostrado valor pronóstico en algunas series, pero no en todos los estudios.

Biología molecular

Los TN presentan numerosas alteraciones biológicas, algunas capaces de definir subgrupos biológicamente relevantes. Algunas de estas alteraciones, además, se correlacionan con el pronóstico (Cuadro 19.8.2).

Cuadro 19.8.1. Clasificación histológica internacional (INPC)

Edad	*Histología favorable*	*Histología desfavorable*
Cualquiera	Ganglioneuroma Ganglioneuroblastoma	 Ganglioneuroblastoma nodular Neuroblastoma indiferenciado
< 1,5 años	NB con MKI bajo o intermedio NB con diferenciación y MKI bajo	NB pobremente con MKI alto NB pobremente con cualquier MKI NB con diferenciación con MKI alto
> 5 años		Neuroblastoma con cualquier MKI

Cuadro 19.8.2. Alteraciones biológicas con significado pronóstico

Parámetro biológico	*Significado pronóstico adverso*
Alteraciones de la célula tumoral	
1. Proto-oncogén N-Myc	Amplificación de más de 10 copias
2. Región cromosómica 17 q	Ganancia
3. Región cromosómica 1p36	Pérdida alélica
4. Región cromosómica 11q23	Pérdida alélica
5. Región cromosómica 19q13	Hipermetilación del gen EMP3
6. Contenido de ADN (ploidía)	Diploidía o tetraploidía
7. Expresión de TrkA, B o C	Baja expresión de A y C, alta expresión de B
8. Telomerasa	Sobreexpresión del gen y aumento de actividad de la enzima
9. CD44	Baja expresión de la proteína en membrana
Marcadores bioquímicos	
1. LDH en suero	> 1.500 UI/L
2. Enolasa neuronal específica sérica	> 100 ng/mL
3. Ferritina sérica	> 142 ng/mL
4. Índice VMA/HVA en orina de 24 h	< 1

Contenido de ADN. La mayoría de los TN de pronóstico favorable y no metastásico tienen un cariotipo hiperploide, cuasi-triploide, a diferencia de los tumores de mal pronóstico, que tienen un cariotipo cuasi-diploide (Fig. 19.8.2). Puesto que la obtención del cariotipo es una técnica laboriosa y con poco rendimiento en los tumores sólidos, la medida del contenido global de ADN por citometría de flujo se ha establecido como la técnica estándar para la cuantificación de la ploidía. La ploidía es un criterio pronóstico establecido en los pacientes menores de 2 años de edad y, en general, en los pacientes con tumores no metastásicos.

Amplificación del gen MycN y del locus 2p24. Alrededor de un 22% de los tumores neuroblásticos tienen unas anomalías citogenéticas relacionadas con la amplificación génica: los cuerpos cromatínicos citoplasmáticos en forma de "donut" (*double-minute* o DMs) y las regiones cromosómicas de tinción homogénea (HSR). La región génica amplificada en el brazo corto del cromosoma 2 incluye varios genes, pero en todos los casos el oncogén N-myc. La proteína codificada por el gen N-myc es un factor de transcripción, que determina un aumento en la capacidad de proliferación y mantiene a la célula en un estado indiferenciado propio del período fetal cuando se sobreexpresa. La amplificación de N-myc es una característica estable de los tumores y no evoluciona con la progresión de la enfermedad. Es decir, si un tumor al diagnóstico no tiene amplificación de N-myc, tampoco la desarrollará durante su evolución aunque la enfermedad sea progresivamente letal. Todos los tumores con amplificación del oncogén N-myc tienen pérdida alélica en la región cromosómica 1p. La amplificación del oncogén N-myc es más frecuente en los tumores metastásicos y se asocia con mal pronóstico en todos los subgrupos de TN.

Pérdida alélica en 1p. La deleción de parte del brazo corto del cromosoma 1 es una anomalía frecuente del NB, pero también de otros muchos tipos de cáncer (Fig. 19.8.2). La deleción de la región 1p36 es más común en los tumores metastásicos, pero se ha hallado en todos los subgrupos biológicos. No hay aún acuerdo sobre el número de genes involucrados, ni siquiera si son varias las regiones implicadas en la pérdida de 1p36. Estudios exhaustivos de la región no han podido aún circunscribir la zona a un solo gen. La búsqueda de mutaciones en el alelo restante en los tumores con deleción de 1p36 es la técnica clásica para la demostración de que un gen posee las características de gen supresor de tumores. Esta búsqueda en 1p36 en NB ha sido infructuosa. Recientemente, sin embargo, se ha demostrado cómo la mera haploinsuficiencia de un gen de la región, el gen *cdc42*, en los tumores N-myc amplificados, contribuye al proceso de carcinogénesis sin mutaciones o alteraciones en el alelo restante. La deleción de 1p36 se correlaciona con la amplificación de N-myc y, por tanto, su valor pronóstico independiente es muy dudoso. En los tumores N-myc no amplificados la deleción de 1p36 no aporta información en cuanto a la supervivencia.

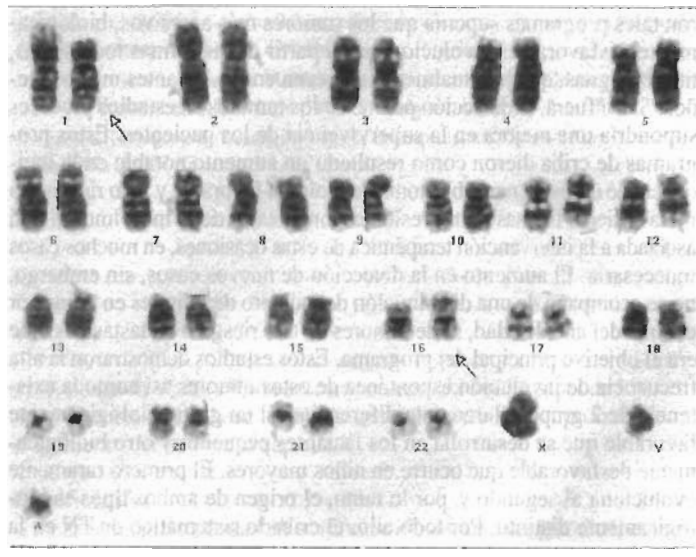


Figura 19.8.2. Cariotipo de un neuroblastoma diploide y N-myc amplificado en el que se demuestra la pérdida en las regiones cromosómicas de 1p36 y 16p.

Trisomía 17q. La trisomía del brazo largo del cromosoma 17 es la anomalía citogenética más frecuente en los TN, afectando a más de la mitad de todos los tumores. Además de la ganancia de todo el cromosoma 17, propia de los tumores triploides de bajo riesgo, existen ganancias aisladas de 17q y ganancias de esta región secundaria a translocaciones desiguales entre 17q y otros cromosomas, más frecuentemente el cromosoma 1. La región amplificada abarca desde 17q22 hasta el telómero (17q22-qter). La amplificación cromosómica de esta región sugiere la existencia de ventajas en la supervivencia de la célula tumoral por el incremento de la cantidad de uno o más genes (*gene dosage effect*) presentes en esa región. En esta región cromosómica se encuentran numerosos genes importantes en cáncer incluyendo el gen survivina, un inhibidor del proceso de apoptosis que se encuentra sobreexpresado en la mayoría de las células neoplásicas. No en vano esta región se halla amplificada en muchos tipos de tumores.

Pérdida alélica en otras regiones. La deleción de la región 11q23 se ha encontrado en un porcentaje significativo de TN. La pérdida de 11q23 se correlaciona con pérdidas en 14q23-32 e, inversamente, con la pérdida en 1p36 y, por lo tanto, con la amplificación de N-myc. La deleción de la región 19q23 se ha correlacionado con la supervivencia de los pacientes con tumores no metastásicos (locorregionales) confiriéndoles un mal pronóstico (Fig. 19.8.3). Recientemente, se ha demostrado que en esta región cromosómica el gen *EMP3* tiene un alelo deleccionado y el restante silenciado por hipermetilación en los TN. La doble pérdida alélica de EMP3 potencia el crecimiento de los TN en modelos animales, sugiriendo que EMP3 se comporta como un gen supresor de tumores.

Expresión de receptores para neurotrofinas. Las vías metabólicas dependientes de los receptores neurotróficos son importantes para el desarrollo y maduración normales de las células del sistema nervioso periférico en formación. Los factores neurotróficos incluyen el factor de cre-

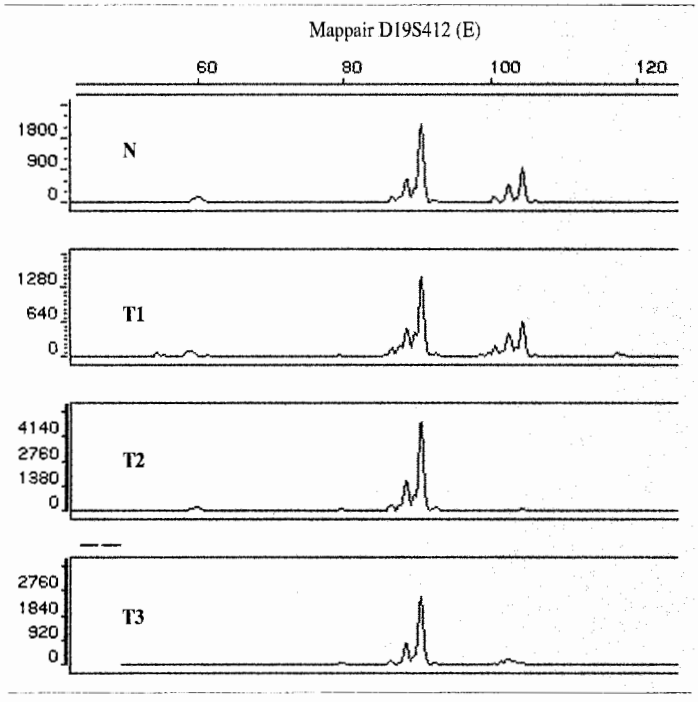


Figura 19.8.3. Electroferograma mostrando una pérdida de heterocigosidad en la región cromosómica 19q13 mediante la técnica de microsatélites. N: tejido normal del mismo paciente; T1-3: distintas muestras de tumor del paciente a lo largo de la evolución.

cimiento neural (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y las neurotrofinas 3 (NT3) y 4 (NT4). Estos factores ejercen su acción a través de su unión con los receptores tipo tirosín cinasa TrkA, B y C. La elevada expresión de TrkA en los TN se encuentra más frecuentemente en los casos de presentación más precoz, locorregional y sin amplificación de Myc-N por lo que conlleva un pronóstico favorable. Contrariamente, la sobreexpresión de TrkB en los TN se correlaciona con la amplificación de Myc-N y, globalmente, con un pronóstico adverso.

Presentación clínica

Los TN se originan, en la mayor parte de los casos, en el retroperitoneo, bien en la glándula suprarrenal (44% de todos los casos), o bien en los ganglios paraespinales (22%). Otras regiones menos frecuentes son el mediastino posterior (15%), la pelvis (5%) o el cuello (< 5%). Los tumores paraespinales tienen tendencia a crecer a través del foramen intervertebral y presentarse con signos de compresión medular. A estos tumores se les denomina en "reloj de arena" por su apariencia en la imagen. Raramente los TN aparecen sin un lugar de origen identificable (véase Figs. 3 y 4 en Lámina de color XII).

Dos tercios de todos los TN al diagnóstico presentan *metástasis a distancia* en huesos, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado o tejido subcutáneo. El patrón de metástasis es característico de estos tumores, siendo excepcionales las metástasis en el SNC o en pulmón, a diferencia de la mayoría de los otros tumores del desarrollo. Las lesiones metastásicas en el hueso cortical de la calota o las metástasis implantadas en la duramadre pueden causar hipertensión endocraneal. Las metástasis del hueso esfenoidal o la invasión del tejido retrobulbar causan una proptosis equimótica característica conocida como *racoon eyes* o facies de oso panda. Las metástasis en hígado y tejidos subcutáneos son características del neuroblastoma del RN y lactante pequeño. Una gran hepatomegalia con un tumor en la fosa renal en un lactante pequeño se conoce clásicamente como *síndrome de Pepper*. En estos casos, el tamaño del hígado puede ser enorme y comprometer la función respiratoria por compresión. Las formas subcutáneas con nódulos múltiples se conocían como *neuroblastoma tipo Smith*. El hallazgo de un síndrome de Horner (miosis, ptosis palpebral y enoftalmos) o de heterocromía del iris son signos asociados a los neuroblastomas cervicales.

Un tercio de todos los TN son localizados con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales. Estos tumores no metastatizan a distancia aun dejados a su evolución espontánea. Estos casos pueden ser asintomáticos y detectados de forma fortuita o bien pueden dar lugar a síntomas por compresión de estructuras adyacentes.

Los pacientes con TN metastásicos suelen presentar síntomas generales como dolor, fiebre y, sobre todo, afectación del estado general con astenia y palidez. Los tumores locorregionales bien diferenciados (GNB) pueden, ocasionalmente, causar síntomas no relacionados directamente por el efecto de masa del tumor sino con la secreción paracrina tumoral de sustancias como el VIP dando lugar a diarrea acuosa, o la inducción de una reacción autoinmune que puede presentarse como una ataxia cerebelosa o un síndrome de opsoclonus-mioclonus (*síndrome de Kinsbourne*). Este último se caracteriza por movimientos multidireccionales rápidos de los ojos (opsoclono), mioclonías y ataxia del tronco. Para explicar la patogenia de esta asociación se ha propuesto un mecanismo inmunológico en el que las células neuroblásticas tumorales, las cuales expresan proteínas que normalmente están restringidas a las neuronas y, por ello, protegidas del contacto con el sistema inmune, podrían convertirse en dianas de las células T citotóxicas. Presumiblemente, la población de linfocitos B en los folículos linfoides intratumorales produciría anticuerpos contra las células neuroblásticas y también contra las neuronas. En pacientes afectos de ataxia-opsoclonus-mioclonus (OMA) se detectan autoanticuerpos antineuronales, antineurofilamento y anti-Hu, lo que da firme soporte a la hipótesis sobre la inmunopatogenia del síndrome (véase cap. 23.14).

Los *niveles elevados de catecolaminas* pueden causar hipertensión, aunque las crisis hipertensivas son muy raras en los TN, debido a la inmadurez de los sistemas de almacenaje y procesamiento de catecolaminas en las células neuroblásticas, en comparación con las células maduras del sistema catecolaminérgico, que da origen a tumores diferenciados como el feocromocitoma o el paraganglioma.

Por todo lo expuesto, el diagnóstico diferencial de los TN incluye artritis idiopática juvenil, leucemia, malabsorción intestinal, trastornos neurológicos primarios y el síndrome del niño apaleado.

Evaluación diagnóstica y factores pronósticos

La edad y la extensión de la enfermedad al diagnóstico son los factores pronósticos clínicos más sólidamente establecidos. Los lactantes por debajo del año y medio de edad tienen mejor pronóstico comparados con los niños mayores y no sólo porque los lactantes pequeños presentan más frecuentemente formas localizadas y de evolución benigna, sino también en las presentaciones metastásicas. Los casos metastásicos diagnosticados más allá de los 6 años de edad y en adolescentes tienen un curso que, si bien resulta mortal en su gran mayoría, la evolución es más indolente comparada con la de los niños entre 1,5 y 5 años.

El estudio de extensión de la enfermedad requiere multitud de pruebas complementarias dada la extraordinaria variedad de formas en las que estos tumores se presentan y los órganos que afecta. Los *estudios de imagen* iniciales incluyen la radiografía simple de tórax por sospecha de neumonía (Fig. 19.8.4A), la radiología simple del esqueleto para estudios de cojera o dolor y la ecografía abdominal para la evaluación de una masa abdominal palpable así como la RM para la evaluación de un déficit neurológico agudo. La radiografía de tórax puede revelar una masa paravertebral en el mediastino posterior, algunas veces con calcificaciones en su interior o bien una rarefacción en las vértebras o costillas. La radiografía del esqueleto puede mostrar lesiones líticas o rarefacciones difíciles de evidenciar. La ecografía abdominal puede mostrar una masa retroperitoneal o de localización paravertebral así como lesiones hepáticas. La RM espinal puede mostrar enfermedad epidural con compresión medular secundaria.

La TC ha sido fundamental en la valoración de un paciente con sospecha de TN. Es útil para establecer los márgenes del tumor primario y para la detección de ganglios linfáticos afectos contiguos o a distancia, datos estos de gran relevancia para la cirugía y el estadiaje. La TC es obligada para la evaluación del tumor primario y de las cavidades corporales adyacentes, por ejemplo, la exploración del tórax, el abdomen y la pelvis para una masa abdominal. Las *calcificaciones* de los tejidos blandos, evidentes en la TC, son muy características en los pacientes con TN al diagnóstico, en tumores locorregionales en fase de regresión y después del tratamiento citotóxico. Son raras en otros tumores intraabdominales

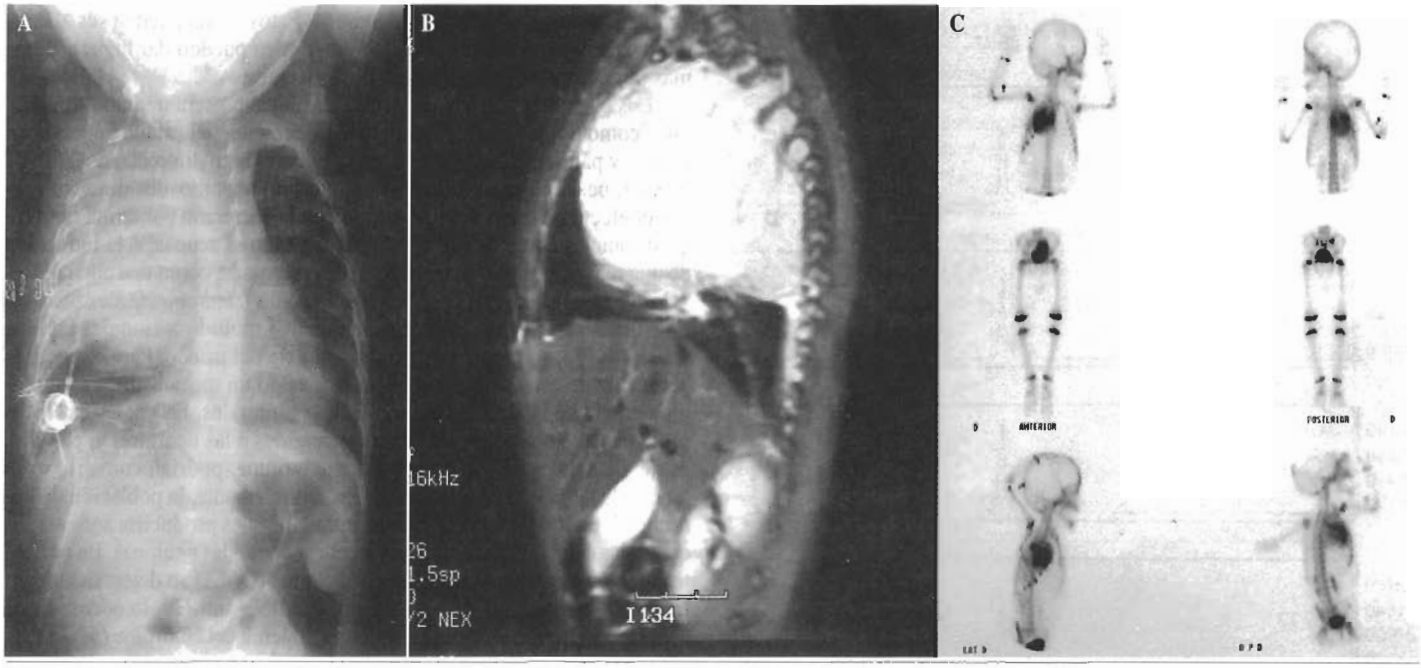


Figura 19.8.4. A) Radiografía simple de tórax en un caso de neuroblastoma mediastínico. B) RM plano sagital: tumoración torácica en zona paravertebral saliendo de los agujeros de conjunción. C) MIBG del mismo caso mostrando la intensa captación del isótopo en la masa torácica.

del niño, como el nefroblastoma con el que frecuentemente se establece el diagnóstico diferencial. La evaluación intraabdominal correcta por TC debe incluir el contraste intestinal e intravenoso para mejor definición de los vasos.

La RM ha suplantado a la TC en los últimos años para el estadiaje de la enfermedad (Fig. 19.8.4B). Es tanto o más eficaz para la visualización de los detalles anatómicos del tumor primario, incluyendo su relación con los vasos circundantes. La RM es superior a la TC en la caracterización de la extensión epidural o la enfermedad leptomeníngea; la identificación de lesiones intrahepáticas y su diferenciación de anomalías benignas; la valoración de invasión renal, hepática o de otros órganos; la detección de invasión de la MO y su distinción de la invasión del hueso cortical y la delimitación de la extensión de la destrucción ósea. La RM es especialmente útil en el seguimiento de lesiones inesperadas MIBG positivas en el esqueleto o tejidos blandos durante el seguimiento de la enfermedad. Además de lo expuesto, la RM no requiere contraste oral ni utiliza radiaciones ionizantes, enormes ventajas para los pacientes pediátricos. Las limitaciones de la RM incluyen la mala definición de los ganglios linfáticos pequeños (menores de 13 mm), los falsos positivos en la afectación de MO después de que el tratamiento citotóxico ha conseguido la remisión completa y la interpretación de las alteraciones después de la radioterapia. La RM es mejor técnica para el seguimiento de los pacientes después del tratamiento, sobre todo tumores de la línea media o paraespinales. Para el seguimiento de los pacientes con tumores abdominales o pélvicos con bajo riesgo de afectación epidural la técnica de elección es la ecografía.

El estadiaje de los TN depende en gran manera de *estudios gammagráficos*. El estudio gammagráfico con tecnecio 99 permite la mejor visualización de las lesiones corticales óseas. Sin embargo, la gammagrafía con I-131 o I-123 MIBG (meta iodo bencil guanidina), radiofármaco análogo a los precursores catecolaminérgicos, es más sensible y específica para la detección de las lesiones corticales óseas, en médula ósea y en ganglios linfáticos (Figura 19.8.4C). La PET, utilizando F-18 FDG (fluor desoxiglucosa) se está imponiendo en la actualidad como técnica de estadiaje en neuroblastoma, al demostrar una gran eficacia en la identificación de lesiones tumorales tanto en tejidos blandos como en hueso.

El sistema internacional de estadiaje del neuroblastoma (INSS) clasifica a los pacientes de acuerdo con los resultados de la cirugía, los estudios por la imagen y el estado de la médula ósea (Cuadro 19.8.3). Los tumores locorregionales se subdividen en estadios 1, 2 y 3 dependiendo de las características del tumor primario y del estado de los ganglios linfáticos regionales después de la cirugía. La enfermedad diseminada se subdivide en estadios 4 y 4s (*s* por especial) dependiendo de la presencia de afectación de hueso cortical, extensión de la afectación de la médula ósea y características del tumor primario.

Cuadro 19.8.3. Estadiaje según los criterios del sistema internacional INSS

1.	Tumor localizado confinado a su región de origen. Resección macroscópicamente completa. Ganglios linfáticos identificables ipsi y contralaterales negativos microscópicamente
2A.	Tumor unilateral con resección incompleta. Ganglios linfáticos identificables ipsi y contralaterales negativos
2B.	Tumor unilateral con resección completa o incompleta. Ganglios linfáticos identificables ipsilaterales positivos y contralaterales negativos microscópicamente
3.	Tumor que infiltra a través de la línea media, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales; o tumor unilateral con afectación de los ganglios linfáticos contralaterales
4.	Diseminación tumoral a distancia: médula ósea, hueso, ganglios linfáticos a distancia, hígado u otros
4S.	Tumor primario definido como estadio 1 ó 2 y diseminación limitada a hígado, piel y/o médula ósea

La supervivencia de los pacientes con estadio 1 se acerca al 100% y en los pacientes con estadio 4, por encima del año de vida, sigue por debajo del 40% a pesar de los tratamientos actuales. El estadiaje, de acuerdo con el sistema clínico del INSS, es menos útil para los estadios intermedios y para lactantes con enfermedad diseminada. En estos pacientes las características biológicas del tumor permiten una mejor estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico. Un gran número de parámetros biológicos se han asociado con mal pronóstico en los TN (Cuadro 19.8.2). La independencia en el significado pronóstico de muchos parámetros para todos los subgrupos no está clara, excepto para la amplificación del oncogén N-myc. La amplificación de *N-myc* confiere un peor pronóstico en todos los grupos de TN, incluidos los pacientes con tumores locorregionales o lactantes pequeños. Contrariamente, no se ha documentado ningún caso de tumor no metastásico con características biológicas favorables (triploides, sin amplificación del gen N-myc) al diagnóstico que progresara a un tumor metastásico letal con las características biológicas propias de estos tumores agresivos, p. ej., diploidía y amplificación de *N-myc*. Esta dicotomía biológica permite el tratamiento de los tumores de bajo riesgo biológico sin citotóxicos, incluso con cirugía no radical.

Tratamiento

La dicotomía biológica y pronóstica de los TN se refleja en la divergente tendencia en el tratamiento de ambos grupos de tumores: menor tratamiento para los estadios de biología favorable no 4 y tratamientos más intensivos para los estadios de biología desfavorable y/o 4.

Tumores neuroblásticos de biología favorable y estadios no 4. En ausencia de marcadores biológicos desfavorables, los pacientes con enfermedad locorregional tienen un pronóstico excelente, independientemente de si reciben o no tratamiento con radioterapia o quimioterapia. Por ello, el objetivo en estos pacientes debe ser reducir al máximo el riesgo de efectos secundarios a corto y largo plazo, manteniendo los altos índices de supervivencia. La cirugía no radical es suficiente para los estadios 1, 2. Para los estadios 3 y 4s con características biológicas favorables, la cirugía debería ser la única arma terapéutica, aunque la quimioterapia y radioterapia se utilizan en la mayoría de los centros.

Tumores neuroblásticos de biología desfavorable o estadios 4. El pronóstico de estos pacientes hasta mediados de los años 1990 era del 25-30%. Un modesto, pero apreciable, aumento en la supervivencia libre de enfermedad ha ocurrido en la última década gracias al aumento en la intensidad de la quimioterapia de inducción, la terapia mieloablativa de consolidación, la radioterapia y la cirugía local, la mejora en los tratamientos de soporte, y la adición de los modificadores de la respuesta biológica como el ácido 13-cis retinoico y la inmunoterapia.

Quimioterapia. Sigue siendo el pilar fundamental para el control sistémico de la enfermedad. La utilización simultánea de varios fármacos citotóxicos permite la acción sinérgica conjunta sobre las células tumorales y se intenta disminuir las probabilidades de que emerjan clonas tumorales resistentes a los fármacos. Si se consigue la regresión de la enfermedad con la quimioterapia inicial o de inducción, se procede a la cirugía de *second-look* para eliminar las masas residuales. La curva lineal de dosis-respuesta de estos tumores a los citotóxicos efectivos contra el NB ha proporcionado el soporte teórico para la utilización de tratamientos mieloablativos, como terapia de consolidación una vez conseguida la mejor remisión de la enfermedad con la quimioterapia de inducción y la cirugía. Los fármacos con probada eficacia contra el NB como el melfalán, el busulfán y la tiotepa, con una toxicidad extramedular limitada y controlable, han sido la base de la terapia a altas dosis con rescate de células hemopoyéticas autólogas. Algunos grupos han utilizado métodos de *purging* de células tumorales ocultas mediante anticuerpos monoclonales adheridos a microesferas magnéticas, pero han sido abandonados gracias a los métodos más sensibles para detectar enfermedad residual microscópica. Los trasplantes alogénicos no se utilizan en NB pues no se ha demostrado efecto terapéutico a través del *graft versus tumor effect*, o ventaja alogénica, como se ha observado en algunos subtipos de leucemia, entre otras razones debido a la baja o ausente expresión de antígenos en las células tumorales requeridos para la respuesta citotóxica mediada por células T.

Radioterapia. El NB es un tumor radiosensible, aunque las dosis curativas de irradiación no han sido bien definidas. Para los tumores no resecables quirúrgicamente se emplean habitualmente dosis entre 2.000 y 4.500 cGy para conseguir el control local de la enfermedad.

Trasplante. Los protocolos de tratamiento que utilizan 6-12 meses de quimioterapia a dosis moderadas seguidos de trasplante con dosis mieloablativas de agentes alquilantes como consolidación han prolongado significativamente la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, los porcentajes de curación entre el 0-20% no han cambiado significativamente en la era post-trasplante para pacientes mayores de 1 año de edad al diagnóstico y con enfermedad metastásica en MO o hueso. El tiempo de seguimiento es importante, pues las recaídas a largo plazo no son infrecuentes en pacientes en remisión completa durante 1 ó 2 años. Además, los regímenes basados en consolidación mieloablativa no han mejorado la supervivencia de pacientes con enfermedad refractaria o con grandes masas y, muy raramente, consiguen la curación de aquellos pacientes en segunda remisión completa. La implantación de regímenes de consolidación con trasplante en la mejora de la supervivencia de NB sigue siendo dudoso.

Nuevas opciones terapéuticas. La experiencia favorable en enfermos en recaída con *MIBG radiomarcado* ha propiciado su uso en pacientes al diagnóstico por algunos grupos. Algunas incógnitas persisten, sin embargo, como la dosis adecuada, el hecho de que la captación de MIBG por los tumores y las metástasis es variable y la necesidad de utilizar soporte con *stem cells* hemopoyéticas. La *radioterapia dirigida* contra dianas específicas marcando *anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos tumorales*, como el gangliósido de membrana GD2 con radionucleótidos, han sido utilizados con éxito. Estudios clínicos con el anticuerpo anti-GD2 3F8 marcado con yodo-131 han demostrado la capacidad de erradicar la enfermedad con toxicidad medular mínima.

Una gran variedad de sustancias son capaces de inducir la diferenciación morfológica de las células tumorales *in vitro*. Entre éstas, el *ácido cis-retinoico* se utiliza en los protocolos de tratamiento estándar en la fase final post-radioterapia en la situación de enfermedad mínima residual. Este derivado de la vitamina A es capaz de disminuir la capacidad de proliferación de las células tumorales y la expresión del oncogén *N-myc*. Otros modificadores de la respuesta biológica se han probado en estudios clínicos, como la administración de IL-2, sin respuestas clínicas significativas. Tampoco el interferón gamma produjo respuestas antitumorales en pacientes con NB refractario. Anticuerpos monoclonales dirigidos contra los gangliósidos GD2 han demostrado actividad clínica en pacientes con NB. *In vitro*, tanto el anticuerpo monoclonal de origen murino 3F8, como su quimera humana-murina ch14.18, son capaces de inducir muerte celular mediante la activación del complemento, linfocitos, granulocitos y monocitos. Los estudios piloto han demostrado que tales anticuerpos son capaces de eliminar la enfermedad residual en MO pero no las masas tumorales de crecimiento rápido. Por ello la *inmunoterapia* se ha establecido como una modalidad de tratamiento a añadir en el tratamiento del NB metastático una vez alcanzada la fase de enfermedad microscópica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alaminos M et al. Emp3, a myelin-related gene located in the critical 19q13.3 region, is epigenetically silenced and exhibits features of a candidate tumor suppressor in glioma and neuroblastoma. *Cancer Res* 2005; 65: 2565-71.
- Beckwith JB, Perrin EV. In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol* 1963; 43: 1089-104.
- Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 203-16.
- Brodeur GM et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-77.
- Cheung NK, Yu AL. Inmunotherapy of neuroblastoma. En: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA. Neuroblastoma. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. p. 541-6.
- Hartmann O, Berthold F. Treatment of advanced neuroblastoma: the european experience. En: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA. Neuroblastoma. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. p. 437-50.
- Kushner BH et al. Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 373-81.
- Look AT et al. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma. *N Engl J Med* 1984; 311: 231-5.
- Matthay KK, Castleberry P. Treatment of advanced neuroblastoma: the US experience. En: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA. Neuroblastoma. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. p. 417-28.
- Mora J et al. Loss of heterozygosity at 19q13.3 is associated with locally aggressive neuroblastoma. *Clinical Cancer Res* 2001; 7: 1358-61.
- Mora J et al. Schwannian cells of neuroblastoma are derived from a tumoral cell progenitor. *Cancer Res* 2001; 61: 6892-8.
- Shimada H, Roald B. Histology: tumors of the neuroblastoma group. En: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA. Neuroblastoma. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. p. 341-54.
- Schwab M. Mycn amplification in neuroblastoma. En: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA. Neuroblastoma. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. p. 75-81.
- White PS et al. Definition and characterization of a region of 1p36.3 consistently deleted in neuroblastoma. *Oncogene* 2005; 24: 2684-94.

19.9 Rabdomiosarcoma

O. Cruz-Martínez, A. Albert

El rabdomiosarcoma (RMS) constituye la neoplasia de partes blandas más frecuente en niños y adolescentes. Su incidencia es de 4 a 7 casos anuales por millón de niños menores de 15 años, lo que representa un 7% de los tumores sólidos en esta edad. *Es el tercer tumor extracraneal más frecuente en la infancia, después del neuroblastoma y el tumor de Wilms.* Dos tercios de los casos afectan a menores de 10 años, con máxima frecuencia entre los 2 y los 4 años; existe un segundo pico de incidencia en la adolescencia. Se origina en *células progenitoras del músculo estriado*, por lo que aparece en cualquier localización, predominando la de tejidos blandos de cabeza y cuello (40%), seguido del tracto genitourinario (25%) y las extremidades (20%). Existen *dos tipos histológicos fundamentales*: el *RMS embrionario* y el *alveolar*. La localización tumoral, la edad al diagnóstico y el subtipo histológico configuran tres presentaciones clínicas: la localización en *cabeza y cuello* (órbita, nasofaringe) es más frecuente en el niño pequeño (2 a 4 años), y la *genitourinaria* en el lactante, incluyendo la forma botrioides caracterizada por su aspecto macroscópico arracimado, que prolapsa en la cavidad vesical o la vaginal. Estos dos tipos suelen asociarse al RMS embrionario y la tasa de curaciones es elevada. En líneas generales, los tumores de las *extremidades* son más probables en adolescentes, tienen con frecuencia histología alveolar y la cifra de supervivencia es peor.

BIOLOGÍA

La etiología es desconocida pero se conoce que los dos subtipos histológicos del RMS tienen alteraciones genéticas distintas, lo que podría jugar un papel en la patogenia del tumor.

La *variante alveolar* constituye un 40% de los casos de RMS y presenta, característicamente, una translocación cromosómica t(2:13) (q35;q14), con menor frecuencia la translocación afecta t(1;13) (p36;q14). La t(2;13) resulta en la fusión de parte del gen PAX3, que codifica un factor de transcripción del desarrollo neuromuscular, con parte del gen FKHR (FOXO1A) que, a su vez, también codifica un factor de transcripción, determinando la aparición de la nueva proteína quimérica PAX3-FKHR. La variante t(1;13) (p36;q14) fusiona PAX7 con FOXO1A, y suele presentarse en pacientes de menor edad. Es probable que las proteínas quiméricas PAX3-FKHR/PAX7-FKHR resultantes de estos genes de fusión activen de forma anormal la transcripción de algún gen que contribuye al desarrollo del fenotipo maligno. La fusión con PAX3 parece otorgar una mayor agresividad. Recientemente se ha descrito un nuevo gen de fusión: t(2;2) (q35;p23), que fusiona PAX3 con FCOA1. No obstante, en un 20% de RMS de morfología alveolar no presentan el gen de fusión.

En el *RMS embrionario* no se ha identificado gen de fusión alguno, pero sí una pérdida de heterocigosidad en 11p15, locus donde se ubica el gen del factor de crecimiento *insulin-like-2* (IGF-2), habitualmente sometido a *imprinting* materno, con expresión paterna. En otros casos se ha descrito la pérdida del *imprinting*, sugiriendo que en estos se produce un aumento del efecto promotor al perderse la inactivación del gen. Otros hallazgos en el RMS son la mutación en el oncogén RAS y la expresión aberrante del oncogén MET, que controla la motilidad y capacidad de invasión de células epiteliales.

Asociaciones genéticas

Como sucede en el resto de neoplasias infantiles, el RMS suele aparecer de forma esporádica. Sin embargo, en algunos casos se presenta en síndromes de predisposición a las neoplasias como la neurofibromatosis, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Li-Fraumeni. Este último predispone a la aparición en la infancia de sarcomas de partes blandas, carcinoma adrenocortical y cáncer de mama precoz, entre otros. El desarrollo de neoplasias se relaciona con la mutación germinal del gen supresor de tumores *p53*. Esta mutación se ha encontrado con más frecuencia en pacientes menores de 3 años con RMS, pero no en niños de mayor edad, lo que sugiere que algunos casos en los más pequeños pueden atribuirse a una predisposición hereditaria para el cáncer. El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un síndrome de hipercrecimiento con anomalías en 11p, donde se ubica el mencionado IGF-2 (véase cap. 13.10).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El RMS se incluye en el grupo de neoplasias embrionarias de célula indiferenciada, pequeña, redonda y azul, que debe distinguirse histológicamente del neuroblastoma, tumores de la familia del sarcoma de Ewing y el linfoma no Hodgkin. Las características de su estirpe miogénica son detectables por microscopía óptica y electrónica, inmunohistoquímica y biología molecular. Al *microscopio óptico* pueden verse las estriaciones transversales típicas del músculo esquelético. En el RMS de tipo alveolar las células pequeñas y redondas se agrupan densamente alineándose alrededor de espacios que recuerdan los alvéolos pulmonares. El RMS de tipo embrionario se caracteriza por células fusiformes en un estroma denso. El RMS alveolar sólido es una variante del alveolar en que no se identifica la arquitectura típica septada, mientras el RMS leiomiomatoso es otra variante embrionaria de localización preferente paratesticular. La variante *botrioides* del RMS embrionario, que afecta a lactantes, se define como la presencia de agregados subepiteliales de células tumorales, y su aspecto macroscópico es el de racimo de uvas. La *inmunohistoquímica* ayuda a identificar proteínas del músculo esquelético, siendo positiva para actina, miosina, miogenina, vimentina y proteína miogenina, producida por genes específicos del tejido muscular (familia Myo-D) El hallazgo de haces de actina-miosina o material de bandas Z en la microscopía electrónica apoya su diagnóstico. El *estudio molecular* mediante técnicas de PCR puede identificar las alteraciones genéticas típicas del tipo alveolar (véase Fig. 8 en Lámina de color XII).

CLÍNICA

Es variable, dependiendo fundamentalmente de la localización, la edad del paciente y la presencia de metástasis en ganglios regionales o a distancia. El tumor provoca la aparición de una masa generalmente indolora y de rápido crecimiento con posibles fenómenos compresivos.

Las localizaciones del *RMS en cabeza y cuello*, cuando asientan en la órbita, producen proptosis y, a veces, oftalmoplejía; la denominada localización parameníngea (oído medio, fosa nasal, senos, nasofaringe y fosa infratemporal) puede dar lugar a obstrucción de estas cavidades (nasal, ótica o de senos), con secreción mucopurulenta o sanguinolenta. La localización orbitaria suele relacionarse con la histología embrionaria y tiene un mejor pronóstico que en la localización parameníngea. En otros sitios, como la parótida, boca, faringe, tiroides o cuello su aparición provoca una tumoración no dolorosa, habitualmente bien delimitada, de crecimiento rápidamente progresivo (véanse Figs. 19.9.1 y 19.9.2).

Entre los *RMS genitourinarios* predominan los asentados en vejiga y próstata. Los primeros producen hematuria y obstrucción urinaria; los segundos pueden crecer hacia la pelvis y dar síntomas de polaquiuria y estreñimiento al comprimir la vejiga y el recto (véase Fig. 19.9.3). La localización vaginal suele afectar a lactantes, causando una secreción mucosanguinolenta; sin embargo, el RMS de *cérvix* o de útero afecta habitualmente a niñas mayores. Los tumores paratesticulares aparecen como una masa inguinal o escrotal. La mayoría de los RMS genitourinarios son de histología embrionaria.

La presentación típica del *RMS de extremidades* es la de un adolescente con una masa o engrosamiento no siempre doloroso. En estos casos, aproximadamente la mitad son de tipo alveolar; su extensión a ganglios regionales y a lo largo de los planos aponeuróticos es mucho más frecuente que en los de cabeza y cuello.

El RMS puede asentar más raramente en las partes blandas del tronco, tórax, periné y vía biliar. Se han descrito excepcionalmente tumores pri-

Figura 19.9.1. Rabdomiosarcoma parameníngeo con metástasis ganglionar. Presentación con adenopatía laterocervical.

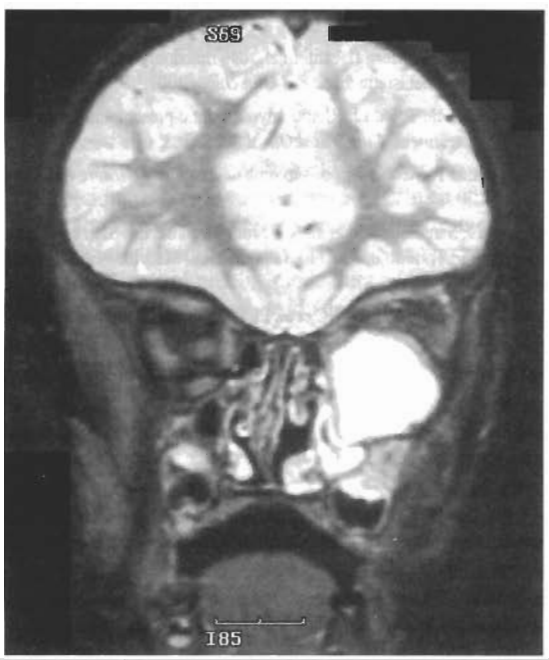


Figura 19.9.2. Rabdomiosarcoma orbitario. Imagen tumoral en la RM.

marios de hígado, cerebro, tráquea, corazón, mama y ovario. Menos del 25% de los pacientes presentan *metástasis* en el momento del diagnóstico. Las metástasis a distancia afectan preferentemente al pulmón, pero también al hueso, y médula ósea. Debe siempre explorarse la existencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

DIAGNÓSTICO

Para determinar la extensión del tumor primario y la presencia de metástasis se comienza por una exploración clínica minuciosa con especial atención a los territorios regionales de drenaje linfático, a los que puede extenderse de forma temprana.

Laboratorio. No existe ningún marcador específico de RMS; los análisis se limitan a valorar la repercusión funcional y el aumento de reactantes de fase aguda o parámetros de lisis tumoral, complicación poco frecuente en esta enfermedad. Es infrecuente encontrar hipercalcemia por reabsorción de hueso en pacientes con metástasis óseas.

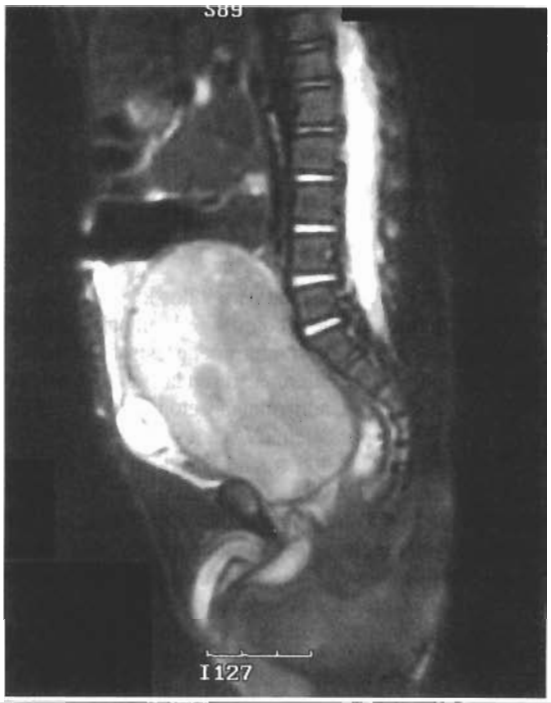


Figura 19.9.3. Rabdomiosarcoma urinario. Gran tumoración retrovesical en la imagen de RM.

Estudio por la imagen. Se iniciará en localizaciones accesibles por la ecografía, completado preferentemente con la RM que ofrece detalles anatómicos y vasculares de la región, en su defecto con TC. En los pacientes con localización parameníngea la RM con gadolinio es imprescindible para una evaluación completa de la afectación intracraneal. La búsqueda de posibles metástasis a distancia se efectúa mediante TC torácica y el rastreo óseo mediante la gammagrafía con Tc^{99}-difosfonato. En RMS parameníngeos debe explorarse la extensión leptomeníngea mediante punción lumbar y análisis del LCR. La afectación ganglionar regional se evalúa con la RM, aunque en la los tumores paratesticulares la afectación linfática de las cadenas retroperitoneales se puede apreciar mejor mediante TC abdominal. Se está evaluando la utilidad del PET fusionado con TC como prueba localizadora del tumor primitivo o sus metástasis en una única sesión y como control de la respuesta al tratamiento.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se basa en el análisis histológico del tumor. Cuando se realice sólo *biopsia* debe aportar tejido suficiente para poder realizar, tanto el estudio anatomopatológico convencional, como la biología molecular. Es altamente recomendable la criopreservación de un fragmento fresco en banco de tumores, dada la rareza de estas enfermedades y la posibilidad de efectuar estudios diagnósticos ulteriores.

Estadiaje. Determinar la extensión de la enfermedad tiene una importancia capital, ya que fundamenta el pronóstico y, por tanto, la intensidad del tratamiento. Se utilizan en la actualidad dos sistemas de estadiaje: uno postquirúrgico, el *Clinical Grouping* (CG), que separa 4 categorías según el tumor residual tras la cirugía y grado de extensión en el momento del diagnóstico (grupo I, resección completa; grupo II, enfermedad microscópica residual; grupo III, enfermedad macroscópica; grupo IV, enfermedad metastásica); el otro sistema empleado previo al tratamiento es el clásico TNM (T: tamaño tumoral, N: presencia de ganglios regionales metastásicos, M: metástasis a distancia). El sistema TNM ha demostrado buena capacidad pronóstica, mientras que el CG conserva su valor para planear la radioterapia.

TRATAMIENTO

Incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia. La forma de combinar las diferentes modalidades de tratamiento se ha ido desarrollando en las

grandes series de los grupos internacionales de estudio del RMS: el grupo IRSG en Norteamérica y el MMT en Europa. La intensidad de tratamiento se basa en el tipo histológico, la presencia de metástasis y la localización anatómica.

Cirugía. Los mejores resultados se obtienen tras la intervención quirúrgica inicial con extirpación completa del tumor (si no es mutilante o cosméticamente inaceptable), seguida de quimioterapia para el control de la enfermedad micrometastásica y de radioterapia para control local.

Quimioterapia. Es fundamental para todos los pacientes, ya que se trata de un tumor quimiosensible y, como sucede en otros sarcomas infantiles, la enfermedad se asocia con micrometástasis a distancia. Los fármacos citotóxicos útiles en la enfermedad son la ciclofosfamida (C), actinomina D (A), vincristina (V), adriamicina y etopósido (VP-16). De éstos, la combinación clásica es el esquema VAC, reservándose el esquema VA para los de mejor pronóstico, aumentando las dosis de ciclofosfamida y adicionando adriamicina (VACA) y etopósido para los pacientes con enfermedad avanzada o histología alveolar. Otros fármacos utilizados son ifosfamida (I) y carboplatino, especialmente por los grupos europeos (IVA). No ha sido útil la estrategia, en casos metastásicos, del aumento de las dosis de quimioterapia con soporte de trasplante de MO. En los últimos años se explora la utilidad de nuevos fármacos como topotecan y vinolrebina. En el caso de que el tumor sea irresecable de entrada, tras la biopsia se realiza citorreducción con quimioterapia seguida, si es posible, por cirugía, y siempre completando el tratamiento de control local con radioterapia. La toma de biopsias para justificar la eliminación de la radioterapia al finalizar la quimioterapia no está indicada; de hecho, esta práctica ha conducido a un mayor índice de recidivas locales. La reintervención o *second-look* tiene utilidad en el caso de persistir tumor residual tras acabar el tratamiento.

Radioterapia. Aparte de lo indicado antes, sólo se omite en pacientes del grupo de mejor pronóstico, con resección de márgenes amplios al comienzo, de histología embrionaria-botrioide (CG I). En la mayoría de los casos es imprescindible, con dosis que oscilan entre 36 Gy (márgenes negativos) y 50,4 Gy (enfermedad residual). Actualmente se emplean técnicas de mayor definición para evitar el efecto deletéreo en tejidos sanos, y en algún caso pueden utilizarse técnicas de braquiterapia, como en las zonas de cavidades.

PRONÓSTICO

Depende de la presencia de metástasis, el subtipo histológico, la localización y el volumen tumoral al diagnóstico (peor en tamaño superior a 5 cm). Ha mejorado desde menos del 20% en los casos antiguos, tratados sólo con cirugía, al 70% actual con el tratamiento combinado multidisciplinario en pacientes sin metástasis. La presencia de metástasis ganglionares regionales empeora el pronóstico, pero el peor escenario se halla cuando existen metástasis a distancia, en el que la supervivencia no supera el 20% de los casos, especialmente las que afectan a hueso y MO. El subtipo alveolar tiene una mayor agresividad que el embrionario. Aunque la histología tiene un valor pronóstico importante, éste parece estar muy relacionado con la localización típica de cada subtipo histológico. Las localizaciones orbitaria (85%), paratesticular y genitourinaria del lactante (80%) tienen mejor pronóstico que la afectación de extremidades del adolescente (47%). En una situación intermedia se encuentran las localizaciones parameníngeas (64%).

Secuelas. El aumento de curaciones ha permitido, paradójicamente, sopesar el alto coste del éxito terapéutico. Las complicaciones a largo plazo están derivadas de las modalidades del tratamiento requerido y obligan al seguimiento del correcto desarrollo físico y psicosocial lejano del paciente. En la actualidad son excepcionales las intervenciones mutilantes con amputación de extremidades o vesical. La radioterapia puede causar efectos tardíos locales, en forma de fibrosis, disminución de crecimiento en estructuras adyacentes, cataratas, alteración de la dentición y déficit de GH en tumores de cabeza y cuello. Los pacientes con tumores vesicales pueden sufrir disfunción vesical y renal. Puede existir esterilidad por la radioterapia o de la quimioterapia. La adriamicina tiene un conocido riesgo de miocardiopatía, que es dosis dependiente y puede aparecer años después de finalizado el tratamiento. Entre los nuevos fármacos, la ifosfamida puede provocar tubulopatía, conduciendo hasta un síndrome de Fanconi. Tienen especial riesgo los pacientes menores de tres años, con tumores vesicales e hidronefrosis al inicio con dosis acumulada de ifosfamida mayor de 72 g por m^2. La complicación más grave del tratamiento es el desarrollo de una segunda neoplasia. Ésta puede relacionarse con la radioterapia, en forma de sarcoma óseo, o con la quimioterapia alquilante y las epipodofilotoxinas, apareciendo una leucemia mieloide. Uno de los objetivos futuros es identificar a los pacientes de mejor pronóstico, para seleccionar aún más el tratamiento, reservando la mayor intensidad a los pacientes que la precisan para su curación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3091-102.
- Gallego S, Sánchez de Toledo J. Rhabdomyosarcoma: present and future perspectives in diagnosis and treatment. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 35-41.
- Helman L, Meltzar P. Mechanism of sarcoma development. *Nature Rev Cancer* 2003; 3: 685-94.
- Martín I, Aristu J, Sanjulián MM et al. Rabdomiosarcoma. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 571.
- McCarville MB, Christie R, Daw NC et al. PET/CT in the Evaluation of Childhood Sarcoma. *AJR* 2005; 184: 1293-304.
- Messahel B, Hing S, Nash R et al. Clinical features of molecular pathology of solid tumors in childhood. *Lancet Oncol* 2005; 6: 421-30.
- Oberlin O, Rey A, Anderson J et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: Survival and late effects of treatment–Results of an international workshop. *J Clin Oncol* 2001; 19: 197-204.
- Punyko J, Mertens A, Gurney J et al. Long-term Medical effects of childhood and adolescent rhabdomyosarcoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 643-53.
- Sánchez de Toledo J, Gallego Melcón S. Rabdmiosarcoma y otros tumores mesenquimales malignos. En: Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid: Ergon, 2005. p. 611.
- Stevens M. Treatment for childhood rhabdomyosarcoma: the cost of cure. *Lancet Oncol* 2005; 6: 77-84.
- Stevens MCG, Rey A, Bouvet N et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Third study of the International Society of Paediatric Oncology–SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2618-28.
- Wachtel M, Dettling M, Koscielniak E et al. Gene expression signatures identify rhabdomyosarcoma subtypes and detect a novel t(2;2) (q35;p23) translocation fusing PAX3 to NCOA1. *Cancer Res* 2004; 64: 5539-45.
- Walterhouse DO, Lyden ER, Breltfeld PP et al. Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window Trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1398-403.
- Wharam MD, Meza J, Anderson J et al. Failure pattern and factors predictive of local failure in rhabdomyosarcoma: a report of group III patients on the third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1902-8.

19.10 Histiocitosis

O. Cruz-Martínez, I. Astigarraga

Histiocitosis agrupa un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida y que tienen en común la presencia en los tejidos afectados de una proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (SMF): monocitos, macrófagos o células dendríticas. Son poco frecuentes, de gravedad muy diversa y con características biológicas limítrofes entre el campo de la hematología, la inmunología y la oncología. Se clasifican según el diagnóstico histológico, que condiciona el enfoque terapéutico y el pronóstico. Se excluyen las enfermedades con proliferación histiocitaria secundaria, como la reacción granulomatosa en las infecciones crónicas, la enfermedad del injerto contra el huésped, el síndrome linfoproliferativo ligado al X o las lipoidosis.

SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

Para comprender este grupo de enfermedades es necesario considerar el estudio de los histiocitos: macrófagos y las células dendríticas, células inmunes íntimamente relacionadas, que forman parte del SMF, antiguamente denominado sistema retículo-endotelial, SRE (Aschoff). Los *histiocitos* poseen ciertas características citoenzimáticas e inmunohistoquímicas que facilitan su identificación. Los *monocitos y macrófagos tisulares* son células fagocíticas y procesadoras del antígeno, mientras que la población de células dendríticas se destaca por ser potentes presentadoras del antígeno. Ambas líneas celulares se originan en la médula ósea de un progenitor común pluripotencial hematopoyético, y adquieren sus características fenotípicas bajo la influencia de determinadas citocinas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleucina 3 (IL-3) y la interleucina 4 (IL-4). Los distintos tipos de histiocitos se definen con su nombre, aunque una misma célula puede manifestar diferentes fenotipos bajo distintas circunstancias. Así el *monocito circulante*, al alcanzar los tejidos, sufre una primera diferenciación terminal en *macrófago* y es identificado con nombres diversos según su localización: histiocito, macrófago, célula de Kupffer, osteoclasto. Los estudios inmunohistoquímicos muestran la expresión de enzimas lisosomales, CD68, CD11c, CD14 y CD163.

Es posible que las *células dendríticas* puedan originarse de varias vías celulares: bien de un precursor hematopoyético medular específico, bien de un precursor celular inmune menos específico que, bajo el efecto de ciertas citocinas, permita su diferenciación. Tras estimulación por citocinas, crecen y se diferencian en diferentes poblaciones que muestran varios fenotipos y ubicaciones: células dendríticas indeterminadas intersticiales (presentes en tejidos), células de Langerhans (residentes en la piel y mucosas), dendrocitos dérmicos (célula lesional en el xantogranuloma juvenil), y las células dendríticas linfoides: la célula interdigitante, que ocupa el córtex profundo de los ganglios y de la unión córtico-medular del timo y del bazo, y células dendríticas foliculares. Las características comunes a estas células sugieren que forman parte de una sola familia de células dendríticas o, más probablemente, constituyen un *continuum* citológico. Las células dendríticas pueden identificarse por la tinción para S-100, pero sólo las *células de Langerhans* muestran expresión de CD1a y carecen de la expresión para fascina, lo que las diferencia en condiciones normales de las células dendríticas foliculares, interdigitantes, tímicas y esplénicas.

FUNCIONES DE LOS HISTIOCITOS

Se les reconoce tres funciones biológicas principales: en primer término, una gran actividad fagocitaria, con papel fundamental en la captura de partículas sólidas y, sobre todo, de microorganismos; en segundo lugar, un papel decisivo en el inicio y desarrollo de la respuesta inmune, concentrando y metabolizando los antígenos en contacto íntimo con células cercanas, elaborando los mediadores (interleucina 1) y promoviendo la proliferación y la transformación de células linfocitarias vecinas; por último, desarrollan una actividad secretora intensa de hidrolasas, lisozima, activador del plasminógeno, prostaglandinas, fracciones del complemento, inhibidores de proteasas endógenas, etc. Poseen numerosos receptores de membrana, por lo que factores muy variados pueden provocar su activación: toxinas, bacterias, complejos inmunes, interferón, linfocinas. El conocimiento de estas funciones biológicas e inmunológicas ayuda a comprender un buen número de manifestaciones producidas por la activación del SMF, tales como eritrofagocitosis y consiguiente anemia, osteólisis, trombopenia, fibrinopenia y fiebre.

Los macrófagos, al igual que las células dendríticas y las células NK (*natural killer*) participan en la respuesta inmune innata. Este sistema innato diferencia las moléculas ajenas al organismo de las propias, aunque carece de especificidad de antígeno. Los fagocitos poseen receptores que reconocen patrones estructurales asociados a los agentes patógenos e inducen la endocitosis, opsonización y lisis mediada por el complemento. Esta respuesta está limitada en gran medida a los microorganismos extracelulares, principalmente bacterias. Además, la respuesta es bastante inespecífica y con frecuencia su objetivo no está bien definido, lo cual da lugar a lesiones tisulares indiscriminadas. Una característica esencial de este tipo de respuesta inmune es la movilización y activación de los neutrófilos del lugar de la infección con el fin de erradicar los agentes patógenos. Si este proceso tiene lugar de forma inapropiada se producen la inflamación tisular, vasculitis y el síndrome de respuesta inflamatoria generalizada, ya que los macrófagos activados liberan gran cantidad de citocinas. Las células NK o *linfocitos citolíticos* carecen de receptores específicos de antígeno, pero son capaces de reconocer las células anormales recubiertas de anticuerpos gracias a sus receptores para la inmunoglobulina y desarrollan una citotoxicidad dependiente de anticuerpos. También poseen receptores para el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y, si al interactuar con una célula este receptor no se fija, la célula NK está programada para lisar la célula objetivo, mediante la secreción de perforinas que horadan la membrana celular y, a través de los poros, inyectan granzimas. Estas últimas inducen la apoptosis de la célula objetivo.

Las *células dendríticas* capturan y procesan antígenos, expresan moléculas coestimulatorias de los linfocitos, migran a los órganos linfoides y secretan citocinas que inician las respuestas inmunes. No sólo activan los linfocitos, sino que también hacen tolerantes los linfocitos T para los antígenos innatos (auto-antígenos), minimizando así las reacciones autoinmunes. Como sucede con los macrófagos, las células dendríticas son elementos que forman parte de la respuesta inmune innata, y participan en la respuesta inmune adquirida. Se activan y se transforman en células presentadoras del antígeno cuando sus receptores de superficie reconocen determinados patrones moleculares en la superficie de agentes infecciosos y también bajo el estímulo de señales de peligro como sucede en la infección, y se activa la expresión de moléculas coestimulatorias en su superficie necesarias para la activación de linfocitos. La célula dendrítica interdigitante es un elemento celular clave en la inmunidad innata. En este grupo se incluye la *célula de Langerhans* (CL), representante de la línea dendrítica en la epidermis y mucosas. Estas células difieren ultraestructuralmente de otras células dendríticas por la presencia de los *gránulos de Birbeck*, estructuras en bastón o raqueta. Las CL son las únicas células epidérmicas que expresan en su superficie los antígenos clase II de histocompatibilidad, el CD1a, y la *Langerina* (CD 207), antígeno implicado en la biogénesis de los gránulos de Birbeck. No está bien definida la función de estos gránulos, es posible que represente la participación de la célula en el procesamiento del antígeno. Las CL juegan un papel fundamental en la inmunovigilancia, capturando el antígeno en piel y mucosas para después migrar a los ganglios linfáticos adyacentes. Durante su migración sufren una maduración de forma que, al alcanzar el ganglio, pueden presentar antígenos a las células T *naive* paracorticales y, posiblemente, se transforman a continuación en células dendríticas interdigitantes.

Cuadro 19.10.1. Clasificación contemporánea de las enfermedades histiocíticas (OMS y Sociedad del Histiocito)

Enfermedades de comportamiento biológico variable
- Enfermedades de células dendríticas
  - Histiocitosis de células de Langerhans
  - Enfermedades secundarias de células dendríticas
  - Xantogranuloma juvenil y enfermedades relacionadas
  - Histiocitoma solitario de fenotipo dendrítico
- Enfermedades de los macrófagos
  - Síndromes hemofagocíticos
    - Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (formas familiares y esporádicas)
    - Síndromes hemofagocíticos secundarios (a infección, a neoplasia, y a otras entidades)
  - Enfermedad de Rosai-Dorfman (histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva)
  - Histiocitoma solitario con fenotipo macrofágico

Enfermedades malignas
- De los monocitos
  - Leucemias (según clasificación FAB revisada)
    - Leucemia aguda monocítica (FAB M5A y B)
    - Leucemia aguda mielomonocítica (FAB M4)
    - Leucemia crónica mielomonocítica
  - Tumor monocítico extramedular (sarcoma granulocítico de tipo monocítico)
- De células dendríticas
  - Sarcoma histiocítico de células dendríticas (localizado o diseminado)
    - Según el fenotipo: sarcoma de célula dendrítica folicular, de célula dendrítica interdigitante, etc.
    - Sarcoma histiocítico de células macrofágicas (localizado o diseminado)

CLASIFICACIÓN DE LAS HISTIOCITOSIS

La Sociedad Internacional del Histiocito (*Histiocyte Society*), propuso una nueva clasificación de las histiocitosis infantiles, adoptada internacionalmente en 1987. Las principales formas de histiocitosis se agrupan en tres clases:

Histiocitosis de clase I. Incluye la *histiocitosis de células de Langerhans* (HCL), antiguamente denominada *histiocitosis X*.

Histiocitosis de clase II. Producidas por histiocitos diferentes de las células de Langerhans; en esta categoría se encuentra la linfohistiocitosis hemofagocítica. Se divide clásicamente en familiar o primaria y en secundaria o síndrome hemofagocítico secundario a infección, malignidad, enfermedad reumatológica o metabólica. También se incluyen la histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas (enfermedad de Rosai-Dorfman), el xantogranuloma y el reticulohistiocitoma.

Histiocitosis de clase III. Agrupan las *enfermedades histiocíticas malignas*, que incluyen la leucemia monocítica aguda, las histiocitosis malignas y los linfomas histiocitarios propiamente dichos.

La *nueva clasificación de 1997* (Cuadro 19.10.1), efectuada conjuntamente por el comité de enfermedades histiocíticas de la OMS y la Sociedad del Histiocito, tiene en cuenta la estirpe celular y la posible malignidad del proceso distinguiendo:

1. Enfermedades relacionadas con las células dendríticas, como la histiocitosis de células de Langerhans y el xantogranuloma juvenil.
2. Enfermedades relacionadas con los macrófagos, como la linfohistiocitosis hemofagocítica y la enfermedad de Rosai-Dorfman.
3. Enfermedades malignas de los histiocitos, como la leucemia monocítica y el sarcoma histiocitario.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS. HISTIOCITOSIS DE CLASE I

Se define como la proliferación clonal de células de Langerhans patológicas. La proliferación de las células y su excesiva producción de citocinas y prostaglandinas son la causa de la lesión en los órganos donde asienta. La enfermedad se manifiesta en un amplio espectro clínico. Comprende los trastornos que antiguamente Lichtenstein englobó bajo la denominación de histiocitosis X, agrupando el granuloma eosinófilo de Jaffe, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe como variedades de una única entidad clinicopatológica, indicando la "X" el enigma que la rodeaba. Nezelof demostró que la célula de Langerhans patológica originaba la enfermedad, basándose en las semejanzas morfológicas entre la célula de Langerhans normal y la patológica encontrada en la HCL. La anatomía patológica es común para todas las manifestaciones clínicas, confirmando el diagnóstico si la biopsia muestra una proliferación de características no malignas con células de Langerhans patológicas.

La clínica es muy variada, abarca desde formas localizadas en un solo hueso, con síntomas mínimos, manifestaciones relacionadas con las lesiones (osteólisis, otitis crónica, diabetes insípida), o afectación multiorgánica y síntomas generalizados, incluyendo fiebre. El pronóstico depende de la extensión y repercusión funcional de la enfermedad, más que de sus aspectos citológicos, idénticos en los extremos del espectro. El curso puede variar desde regresiones espontáneas, a una enfermedad diseminada y rápidamente fatal.

Epidemiología

Es una enfermedad de baja prevalencia. Se calcula una incidencia anual de alrededor de 5 casos por millón de menores de 15 años. Se ha registrado en todos los grupos étnicos, sin aparentes preferencias. Es más frecuente en los tres primeros años de la vida. La distribución por edades varía en función de la presentación clínica; la enfermedad multisistémica es más frecuente en los lactantes y menores de dos años de edad.

Etiopatogenia

Existe consenso sobre el papel de la proliferación y activación de las células de Langerhans patológicas, pero continúa el debate sobre si esta respuesta celular representa una enfermedad neoplásica, una enfermedad por alteración en los mecanismos de regulación inmunológica o una combinación de ambos. Se presenta habitualmente de *forma esporádica*; sólo en casos muy raros existen evidencias de la implicación de *factores genéticos o congénitos*. La *hipótesis de un origen infeccioso* se basa en su parecido con las proliferaciones histiocitarias secundarias a infecciones y gránulo de Birbeck recuerda a una partícula de inclusión vírica. Los intentos de aislar un agente patógeno de las lesiones o de lograr su transmisión han fracasado y la hipótesis infecciosa no ha sido confirmada.

Tradicionalmente la HCL se ha catalogado como *enfermedad neoplásica*. Algunas de sus manifestaciones clínicas lo sugieren, como la infiltración y destrucción tisular, la respuesta favorable al tratamiento antineoplásico, la diseminación y la evolución fatal en algunos casos. Apoya esta hipótesis la demostración de la clonalidad de las CLp CD1a+ encontrada en las lesiones. Sin embargo, tanto las técnicas de citometría de flujo como la alta incidencia de remisiones espontáneas y las características histológicas respaldan la hipótesis de *enfermedad reactiva y no neoplásica*.

En la mayoría de pacientes *no se identifican alteraciones inmunes*. El estudio del posible trastorno en la regulación inmune ha pivotado alrededor del papel de la CLp, evidenciando que estas células se encuentran detenidas en un estado inmaduro, parcialmente activado, con una regulación anormal de la división celular. Existe una interacción aberrante con las células T y con el microambiente lesional, manifestado por una auténtica "tormenta" de citocinas. Los patrones de expresión de citocinas y de receptores de citocinas explican la predilección de la HCL por algunas localizaciones y la composición de las lesiones, como una inflamación granulomatosa crónica. Los hallazgos inmunológicos sugieren que el cuadro clínico puede explicarse por la anormal relación de las células dendríticas con los linfocitos T.

Anatomía patológica

Es característica de la HCL la *proliferación patológica de las células de Langerhans* (CLp). La biopsia de las lesiones muestra un infiltrado granulomatoso compuesto de CLp, macrófagos, linfocitos y una población variable de eosinófilos (Fig. 19.10.1). La histología es idéntica en todas sus manifestaciones, sea una enfermedad localizada o diseminada, sin que exista relación con la gravedad clínica. Las lesiones iniciales muestran proliferación de células de Langerhans; a medida que las lesiones maduran, se reduce el número de CLp e incluso desaparecen, y pueden sufrir cambios fibróticos y xantomatosos. La *célula de Langerhans patológica* (CLp) es idéntica a la encontrada en condiciones normales en

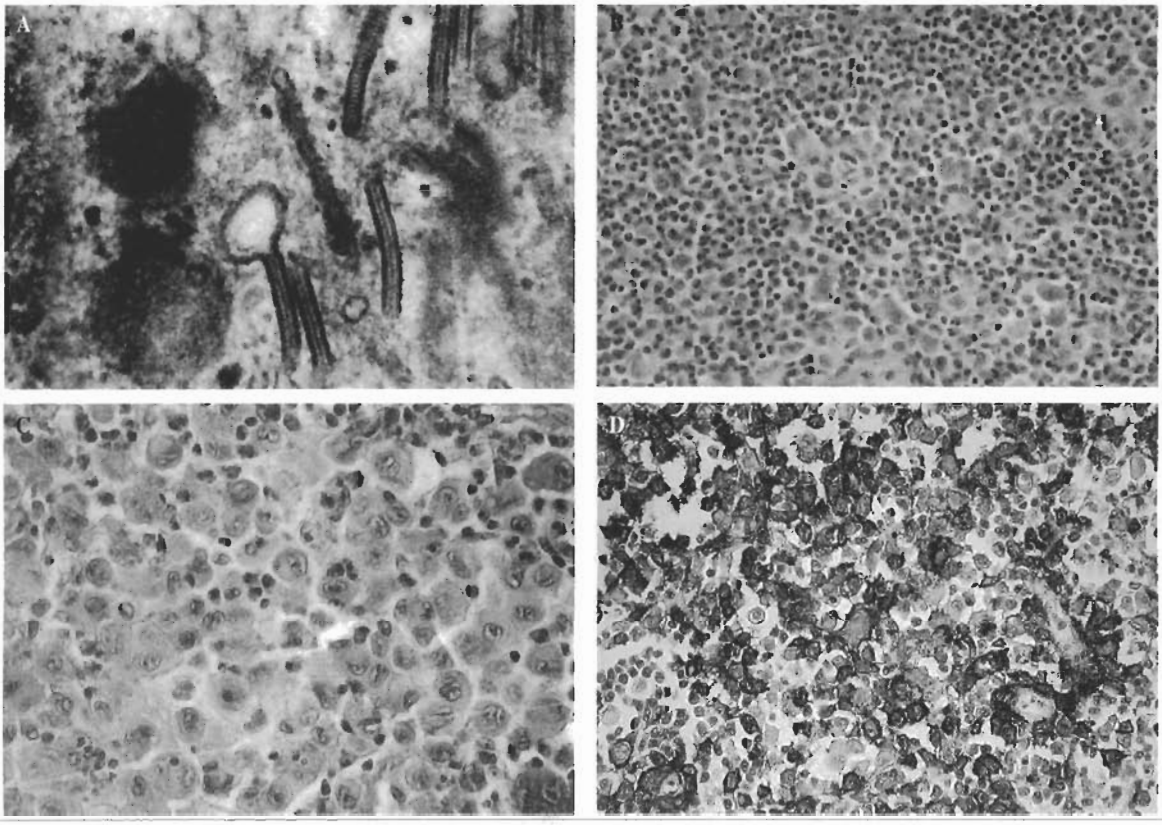


Figura 19.10.1. Histiocitosis CL. A) Microscopía electrónica: gránulos de Birbeck. B) Microscopía convencional: infiltración mixta por histiocitos, eosinófilos y células gigantes multinucleadas. C) Células de Langerhans, núcleo lobulado. D) Células de Langerhans: tinción para CD1a positiva (Dr. J. Vila).

la epidermis, atendiendo a los estudios citoquímicos, citoenzimáticos y ultraestructurales. Morfológicamente se diferencia de la CL normal en que no posee prolongaciones dendríticas. Presenta un núcleo reniforme, o con pliegues, en forma de grano de café, con cromatina dispersa, nucléolo pequeño y citoplasma abundante, habitualmente eosinófilo. Sus características citológicas son benignas y las mitosis son raras o faltan. Los acúmulos de CLp se acompañan de un *granuloma complejo*, con algunos focos de necrosis, que contiene linfocitos y abundantes polimorfonucleares, fundamentalmente *eosinófilos*: de ahí que se haya dado el nombre de granuloma eosinófilo a las lesiones localizadas. La microscopía electrónica de la célula de la HCL demuestra la presencia de inclusiones citoplasmáticas idénticas a las encontradas en la célula de Langerhans de la epidermis, pero ausente en otras células histiocitarias, el *gránulo de Birbeck*, con forma de raqueta o bastón. El diagnóstico definitivo exige los criterios definidos por la Sociedad del Histiocito, que son la presencia de gránulos de Birbeck o bien la positividad para el antígeno CD1a.

Manifestaciones clínicas

La HCL puede afectar a la práctica totalidad de los órganos y tejidos, con el siguiente orden de frecuencia: hueso, piel, ganglios, hígado, bazo, médula ósea, pulmón y SNC. Las alteraciones son esencialmente destructivas y ocasionan lesiones osteolíticas, bullas pulmonares y excoriaciones cutáneas, entre otras. La sintomatología es variada y de diferente importancia. Las formas localizadas cursan sin afectación del estado general, mientras que las diseminadas pueden mostrar síntomas relacionados con la afectación de distintos órganos. Estas últimas, además, presentan con frecuencia hallazgos inespecíficos, como fiebre prolongada, estancamiento ponderal o pérdida de peso progresiva, irritabilidad, letargia o diarrea prolongada. Se ha propuesto un sistema de estadiaje por lesiones que intenta unificar los criterios al respecto, diferenciando las formas localizadas de las diseminadas.

Formas clásicas

Estas formas son ejemplos del variado espectro clínico de la HCL, pero no son entidades específicas. Están muy difundidas y facilitan la comprensión de la enfermedad:

Granuloma eosinófilo. Es la forma más común y benigna de histiocitosis CL. Se trata de un proceso localizado, de buena evolución, que provoca *defectos osteolíticos*, sin síntomas sistémicos. La localización puede ser única (monostótica) o múltiple (poliostótica), predominando en niños de más de cuatro años. La evolución es lenta e insidiosa y cursa de forma asintomática o con dolor, incapacidad funcional o tumefacción.

Enfermedad de Hand-Schüller-Christian. Describe las formas de gravedad intermedia, con la tríada clásica que asocia múltiples *lesiones osteolíticas craneales, diabetes insípida y exoftalmos*. Puede existir otitis media crónica, por lesión de hueso temporal, pérdida dentaria por infiltración maxilar y otros signos de alteración hipofisaria, síntomas cutáneos y mucosos, e incluso afectación pulmonar.

Enfermedad de Abt-Letterer-Siwe. Representa la *forma más generalizada, aguda y grave*, y afecta principalmente a lactantes y menores de dos años. Suele seguir un curso rápidamente fatal, con fiebre, exantema generalizado de predominio troncular, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y frecuente afectación hematopoyética, con anemia progresiva y posible pancitopenia por el hiperesplenismo y la infiltración medular.

ANÁLISIS DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Actualmente se prefiere la evaluación de las localizaciones de la enfermedad, para una mejor orientación del pronóstico y tratamiento, sumando a los datos clínicos y radiológicos la exploración funcional de los posibles órganos afectados.

Afectación ósea

Es la manifestación de HCL más frecuente y, habitualmente, forma parte del cuadro clínico (Fig. 19.10.2). En un 60% de los pacientes es la única localización de la enfermedad y, asociada a otras manifestaciones, se encuentra hasta en el 80% de los casos. El diagnóstico se confirma

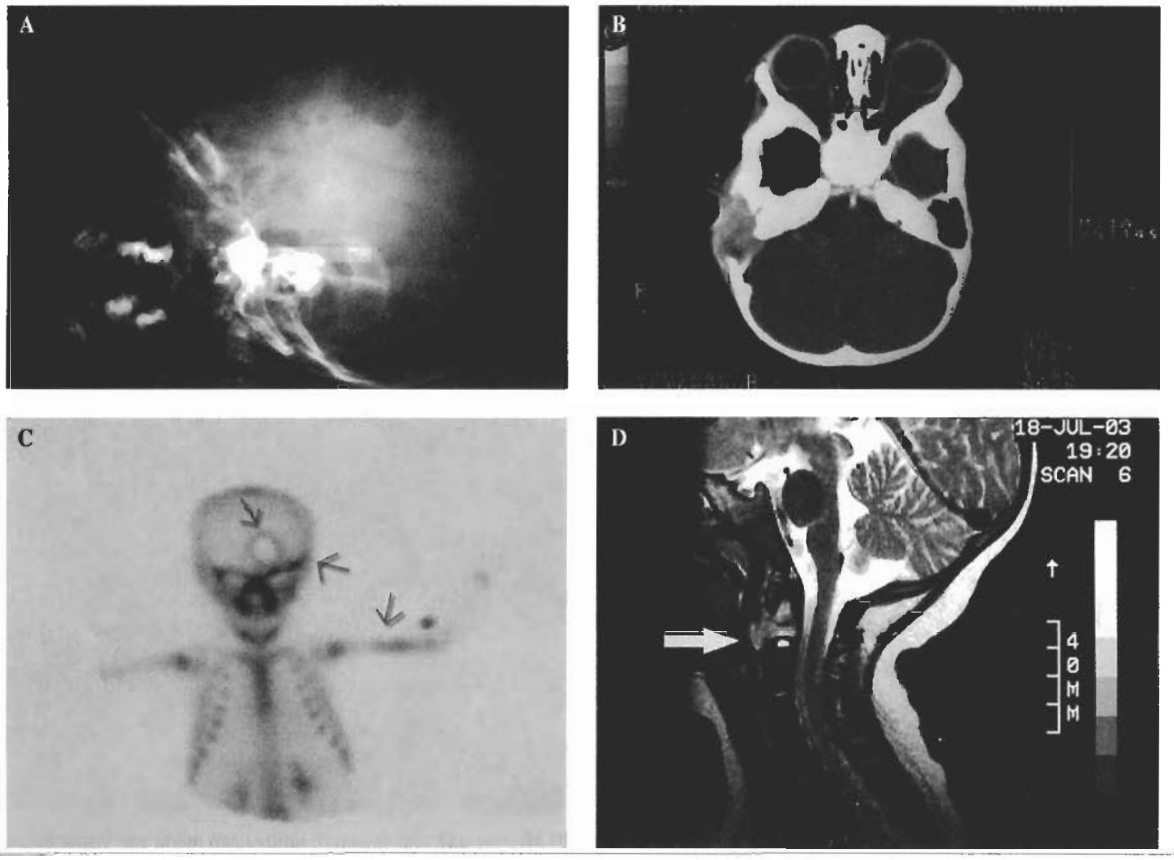


Figura 19.10.2. Histiocitosis CL. Afectación ósea. A) Lesiones osteolíticas en cráneo. B) TC craneal: afectación de mastoides. C) Lesiones óseas (calota, órbita, húmero) en la gammagrafía con Tc99. D) RM espinal: lesión en vértebra cervical C2.

con la histología típica de las lesiones. En el hueso y en lesiones crónicas, se ha descrito que las CLp poseen un fenotipo y funciones de células inmaduras: coexpresan los antígenos de CL CD1a y langerina junto con antígenos monocitarios CD68 y CD14; los antígenos de clase II son intracelulares. En el período inicial de las formas diseminadas del lactante es posible que no se aprecien, pero es raro que en la evolución no aparezca ningún foco óseo. Suele existir una tumefacción en la zona afectada, en ocasiones asociada a dolor e impotencia funcional, y puede acompañarse de otros signos inflamatorios, como fiebre. Las formas aisladas, leves, pueden revelarse a raíz de una exploración por trauma intercurrente. La *radiografía simple es la principal prueba diagnóstica* y permite comprobar una lesión osteolítica, oval o redondeada, en forma de "sacabocados", de contorno regular, bien delimitado, con mínima o ausente reacción ósea. El estudio de las lesiones puede completarse mediante TC, que demuestra la implicación de partes blandas; la RM es útil en determinadas áreas, como la espinal. La gammagrafía ósea es más eficaz para detectar lesiones activas, pero menos sensible para las antiguas.

El descubrimiento de una lesión ósea debe ir seguido de un examen esquelético completo, para descartar otras localizaciones. Prácticamente cualquier hueso puede verse afectado; el *cráneo* es el lugar en que se presenta con mayor frecuencia, seguido por los huesos largos, las vértebras, escápula, costillas y pelvis; los huesos de manos y pies no suelen afectarse. En la localización de calota, tras detectarse una tumefacción blanda del cuero cabelludo, la radiografía mostrará una típica destrucción lacunar en la tabla ósea externa, que puede extenderse a la interna y producir amplios defectos; la lesión puede se única o múltiple y, a veces, muy numerosa (cráneo geográfico lacunar). Algunas presentaciones clínicas se asocian con la afectación ósea: una *otitis crónica* refractaria al tratamiento, con otorrea persistente, va unida a la lesión de mastoides y porción petrosa del hueso temporal; el *exoftalmos* y los trastornos visuales, a la de huesos orbitarios; la *pérdida dentaria*, a la lesión de maxilares. La *afectación de encías y dientes* suele comenzar en la región periapical, en zonas posteriores de la mandíbula, causando erosión de la lámina dura. En las proyecciones radiológicas parece que el diente flota, ya que se afloja y está rodeado por un material granulomatoso radiolucente. En ocasiones se produce pérdida de piezas con erupción y muda precoz de las definitivas. La osteólisis mandibular puede conducir a una disminución de la altura de la rama mandibular. La *diabetes insípida* puede asociarse a la afectación de la órbita y huesos de la base del cráneo. Pueden producirse *fracturas y colapso de cuerpos vertebrales* aunque las complicaciones neurológicas y paraparesia son excepcionales.

Afectación cutáneo-mucosa

Es muy común alguna forma de afectación cutánea, que puede alcanzar a un tercio de los pacientes (Fig. 19.10.3). Con frecuencia es la primera manifestación, especialmente en los lactantes. Las lesiones asientan preferentemente en el tronco, cuero cabelludo y detrás de los pabellones auriculares, zonas de pliegues y área lumbo-sacra. Puede extenderse a las palmas de las manos y plantas de los pies. El exantema adopta una *forma eccematosa sobre fondo purpúrico*, como máculo-pápulas, nódulo-pápulas, con una coloración marronácea-rojiza, con placas seborreicas y zonas descamativas. Puede tratarse de un exantema hemorrágico aun en ausencia de trombocitopenia. Las lesiones cutáneas pueden ser confundidas frecuentemente con costra láctea, eczema, dermatitis seborreica o eritema del pañal, retrasando su diagnóstico. La erupción puede coalescer en placas, que a veces se ulceran en las zonas intertriginosas. La *afectación de mucosas* suele observarse en la cavidad oral como gingivoestomatitis. En ocasiones resulta afectada la mucosa vulvovaginal. La *enfermedad de Hashimoto-Pritzker*, o *reticulohistiocitosis congénita autoinvolutiva*, es una forma peculiar que se caracteriza por la erupción en el período neonatal de los elementos pápulo-nodulares diseminados de la HCL. Tiene un comportamiento autoinvolutivo y excelente pronóstico.

Afectación ganglionar

Generalmente se asocia a la afectación cutánea y ósea. En menos del 10% de los casos puede ser la primera manifestación de la enfermedad. En algunos pacientes muestra un curso indolente, pero progresivo, con brotes recurrentes. Se asocia a la histiocitosis diseminada, y puede afectar a todas las cadenas ganglionares, siendo las adenopatías cervicales las más frecuentes (Fig. 19.10.4).

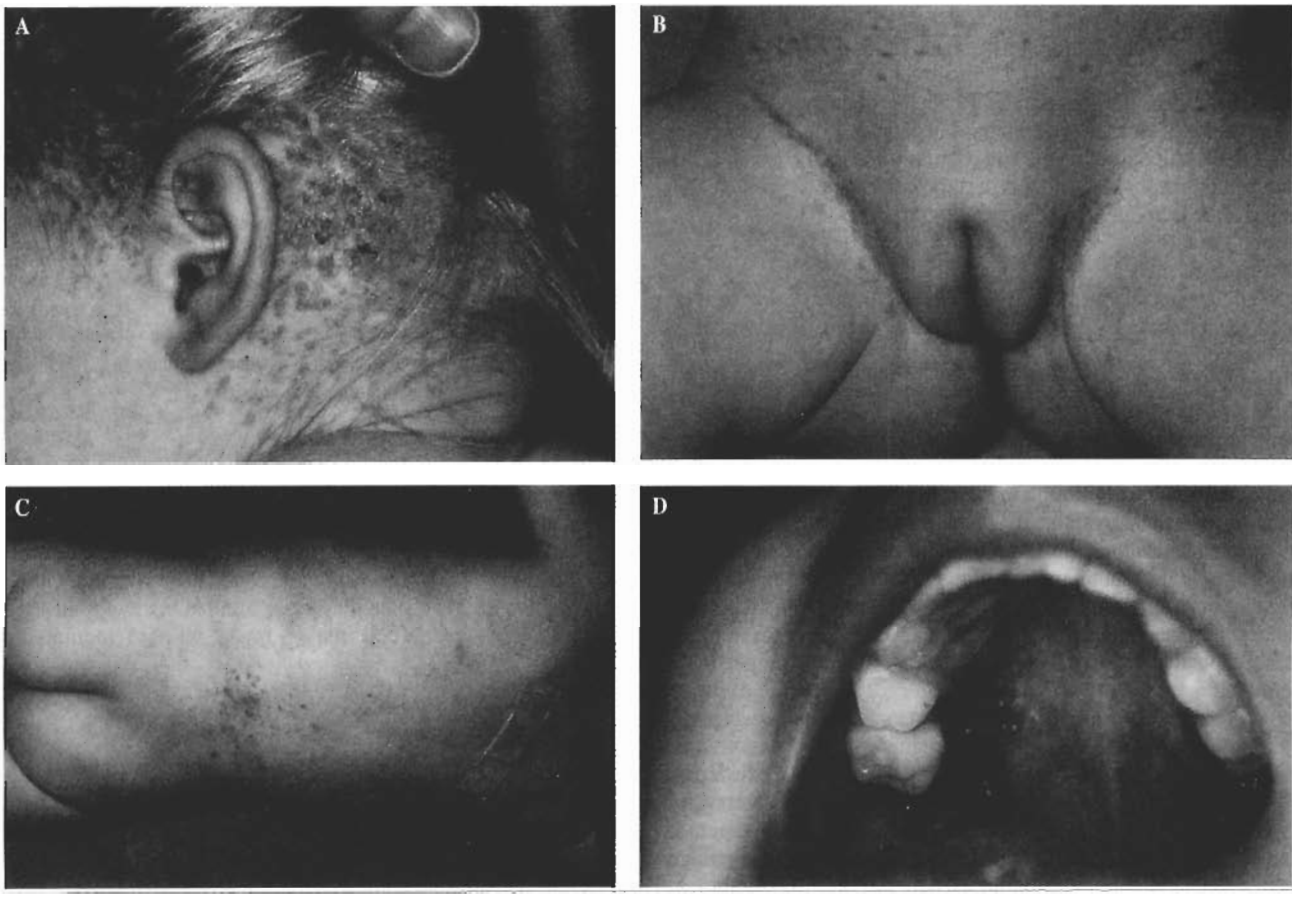


Figura 19.10.3. Histiocitosis CL. Afectación cutánea. A) Lesiones cutáneas retroauriculares. B) Lesiones en pliegues inguinales y genitales. C) Lesiones papulosas en tronco. D) Infiltración en mucosa oral.

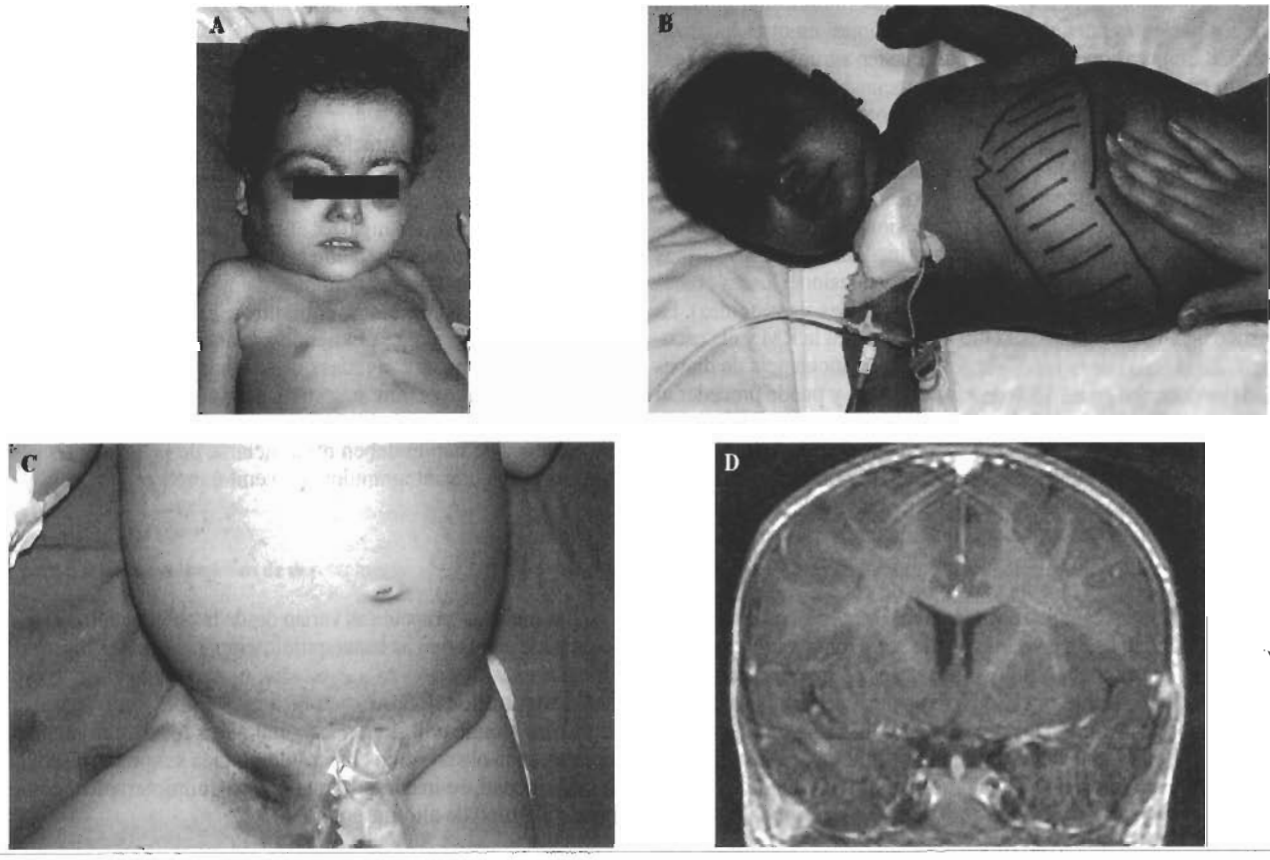


Figura 19.10.4. Histiocitosis CL. Afectación multisistémica. A) Aspecto general: exantema, exoftalmos, adenopatías axilares y cervicales, hepatoesplenomegalia. B) Hepatomegalia prominente. C) Afectación hepática, cutánea y ganglionar. D) Infiltración del tallo hipofisario asociado a diabetes insípida.

Afectación hepática

Se manifiesta con hepatomegalia, frecuente en los pacientes con enfermedad diseminada (Fig. 19.10.4). La infiltración hepática no siempre presenta alteraciones del funcionalismo hepático; cuando se presenta puede limitarse a la elevación de enzimas hepáticas, asociándose en los casos más graves hipoproteinemia con edemas y ascitis. La lesión de los canalículos biliares produce fibrosis portal o cirrosis biliar, con un cuadro similar al de la colangitis esclerosante.

Afectación esplénica

El 5% de los pacientes al debut presentan esplenomegalia, y en las enfermedades refractarias puede contribuir a la citopenia por hiperesplenismo.

Afectación pulmonar

Puede presentarse de forma aislada como histiocitosis pulmonar primaria, pero generalmente forma parte de una enfermedad diseminada. La semiología puede ser mínima, o causar dificultad respiratoria con taquipnea, tos persistente y fiebre. El funcionalismo respiratorio varía en función de la intensidad, predominando una reducción de la difusión. La radiología simple detecta un patrón difuso micronodular aunque la TC valora mejor el parénquima. Existen formas con patrón quístico, habitualmente superpuesto al patrón micronodular. En estos casos la rotura de una bulla puede dar lugar a neumotórax espontáneo, que puede ser recurrente.

Afectación de médula ósea

En las formas diseminadas con disfunción medular, puede existir pancitopenia, generalmente asociada a hepatoesplenomegalia. El pronóstico es muy desfavorable. El diagnóstico definitivo se efectúa mediante la biopsia de médula, demostrando la presencia de células de Langerhans con positividad en la inmunohistoquímica para CD1a.

Afectación del sistema nervioso central

Desde las primeras descripciones se conoce la asociación de diabetes insípida a la HCL, denotando la afectación del eje hipotálamo-hipofisario. Con la difusión de la RM, se ha puesto de manifiesto que hasta el 10% de los pacientes pueden presentar alteraciones en otras localizaciones del SNC, en ocasiones asintomáticas. Pueden agruparse los pacientes en cuatro categorías, por orden de frecuencia: 1) afectación del eje hipotálamo-hipofisario, con diabetes insípida u otros déficits endocrinológicos; 2) disfunción cerebelosa, asociada a deterioro intelectual, con posible progresión fatal; 3) lesiones ocupantes de espacio, con efecto de masa y síntomas dependiendo de su localización; 4) pacientes que presentan una combinación de los tres tipos de lesiones anteriores. La *afectación hipotalámica-hipofisaria* se asocia principalmente a las formas crónicas multifocales, en especial a pacientes con lesiones óseas craneales múltiples en la base del cráneo (órbita, esfenoides y mastoides). Es característico un engrosamiento del tallo hipofisario en la RM y el "oscurecimiento" de la señal de la hipófisis posterior. La incidencia de diabetes insípida se describe en un 15% de los pacientes, y puede preceder al diagnóstico de HCL. Otros déficits endocrinos son menos frecuentes, el más conocido es el déficit de GH.

La *lesión cerebelosa* puede aparecer en el 1% con ataxia, disartria, disfagia, hiperreflexia y posibilidad de secuelas a largo plazo, incluyendo deterioro cognitivo. Está descrita una evolución fatal neurodegenerativa. La RM revela cambios simétricos de tipo degenerativo en las sustancias blanca y gris del cerebelo, sin captación de contraste. En los casos biopsiados se encuentran cambios degenerativos inespecíficos, sin la celularidad típica de la HCL. Se cree que puede ser debida a un fenómeno paraneoplásico o autoinmune. En los raros casos en que la enfermedad se manifiesta exclusivamente en el SNC, se planteará el diagnóstico diferencial con neoplasias y otras causas de diabetes insípida. El diagnóstico histológico es difícil, ya puede faltar el patrón típico y, en los casos en que se observan histiocitos, no suelen presentar el fenotipo de CLp.

Afectación gastrointestinal

Es rara. Se manifiesta con diarrea, a veces hemorrágica, y enteropatía pierde proteínas. El diagnóstico se basa en la biopsia intestinal.

Cuadro 19.10.2. Exámenes complementarios en la HCL

- Estado clínico y valoración de actividad (escala de Lansky)
- Hemograma completo, con recuento leucocitario y de plaquetas
- Ferritina
- Velocidad de sedimentación
- Enzimas y funcionalismo hepático (GOT, GPT, γ-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, proteínas totales, albúmina)
- Pruebas de coagulación (TP, TTP, fibrinógeno)
- Radiografía de tórax
- Seriada esquelética y gammagrafía ósea
- Osmolaridad urinaria (medida después de deprivación acuosa durante la noche)
- Poblaciones linfocitarias (CD4, CD8, NK), inmunoglobulinas
- Función renal, incluyendo aclaramiento de creatinina

Timo y otras localizaciones

La alteración tímica puede ser la única localización de la enfermedad, aunque en la necropsia de pacientes fallecidos suele estar frecuentemente implicado. La afectación puede ser focal o difusa. Otras localizaciones son de frecuencia muy baja, como el bocio por infiltración de la glándula tiroidea, afectación del tracto genital femenino o de vías urinarias.

DIAGNÓSTICO

Aunque los datos clínicos y radiológicos pueden ser muy característicos, el procedimiento diagnóstico definitivo exige la biopsia de la lesión, demostrando la presencia de CLp con las determinaciones necesarias para el diagnóstico anatomopatológico definitivo (positividad de CD1a o gránulos de Birbeck).

Investigaciones complementarias. Es preciso efectuar una historia y examen completo, prestando atención a la posible afectación de piel y áreas ganglionares. Los estudios iniciales en todos los pacientes se incluyen en el Cuadro 19.10.2. Algunos casos, para precisar la extensión, precisan un estudio más detallado de algunas localizaciones, como se enumera en el Cuadro 19.10.3.

Diagnostico diferencial. En caso de afectación ósea multifocal, las lesiones son características y orientan rápidamente el diagnóstico. Las lesiones óseas pueden simular osteomielitis, tumores óseos malignos como el sarcoma de Ewing, metástasis o incluso infiltración leucémica. En el diagnóstico diferencial de las lesiones líticas también cabe considerar otras lesiones óseas benignas: hemangioma, defectos óseos congénitos o quistes dermoides, entre otros. En la afectación pulmonar, el diagnóstico diferencial se extiende a las neumopatías intersticiales. En las formas diseminadas agudas que se complican con lesiones osteolíticas, el diagnóstico es muy sugestivo, pero puede recordar diversas inmunodeficiencias congénitas o infecciones víricas. Las lesiones del cuero cabelludo y de la piel deben diferenciarse de la dermatitis seborreica, eczema atópico, xantogranuloma juvenil u otras erupciones.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas varían desde la observación o el tratamiento local en lesiones únicas hasta quimioterapia en formas diseminadas.

Enfermedad localizada

Corresponde a pacientes con una única localización aunque, si en el curso de la observación clínico-radiológica se aprecia diseminación de la enfermedad, se instaurará tratamiento quimioterápico, como corresponde al grupo de alto riesgo.

Localización ósea. Si la lesión es de fácil acceso quirúrgico, la biopsia con curetaje tiene fines diagnósticos y curativos. Si la lesión es única,

Cuadro 19.10.3. Histiocitosis CL: exploraciones complementarias según indicación específica

Indicación	*Prueba*
Rx de tórax anormal, taquipnea, tiraje intercostal	TC de alta resolución Test de función pulmonar (si tiene edad apropiada)
Pacientes con alteraciones en TC pulmonar de alta resolución: para confirmar el diagnóstico en caso de afectación pulmonar aislada o para excluir infección	Biopsia pulmonar Lavado broncoalveolar
Diarrea crónica inexplicable, falta de medro, malabsorción	Endoscopia y biopsia
Disfunción hepática: para diferenciar LCH activa del hígado de colangitis esclerosante	Biopsia hepática
Anomalías neurológicas o visuales	RM cerebral con gadolinio-DTPA EV, exploración neurológica y test psicológicos
Poliuria, polidipsia, talla corta, detención del crecimiento, síndromes hipotalámicos, galactorrea, pubertad precoz o pubertad retrasada	Evaluación endocrina, incluyendo prueba de deprivación acuosa, test dinámicos de hipófisis anterior, RM cerebral con gadolinio-DTPA EV
Lesiones en encías, pérdida de dientes	Ortopantografía y TC de mandíbula y maxilar, consulta con cirujano maxilofacial
Otorrea, sordera	Consulta con otorrinolaringólogo y audiometría RM cerebral con gadolinio-DTPA EV

tras la biopsia se adopta una conducta expectante, con vigilancias clínica y radiológica hasta la resolución. En lesiones con inflamación y dolor se puede utilizar la inyección intralesional de corticoides. Lesiones óseas múltiples y algunas lesiones localizadas en huesos considerados de riesgo como las vértebras (por compresión medular), base del cráneo, macizo facial (riesgo de compresión del nervio óptico o facial) precisan un tratamiento sistémico con corticoides y vinblastina. Se han planteado otras alternativas, como los AINE (indometacina) por su efecto analgésico y antiinflamatorio y los bifosfonatos. La radioterapia se reserva a casos que no responden al tratamiento sistémico, con dosis reducidas (< 20 Gy).

Lesión cutánea exclusiva. Responde habitualmente a la aplicación tópica de corticoides.

Manifestación ganglionar aislada. Si existe un único ganglio afectado, es suficiente la escisión quirúrgica. En caso de afectación regional puede ser necesaria corticoterapia sistémica.

Enfermedad diseminada

La Sociedad del Histiocito aconseja el protocolo HCL-III (Cuadro 19.10.4). Los principales objetivos son: adaptar el tratamiento al riesgo de acuerdo a la extensión y gravedad de la enfermedad, evaluar su respuesta, la toxicidad del tratamiento y la incidencia de las secuelas permanentes. Se diferencian tres grupos. El grupo 1 corresponde a pacientes con enfermedad multisistémica de riesgo, cuando existe afectación de una de las siguientes localizaciones: sistema hematopoyético, hígado, bazo o pulmones. El grupo 2 corresponde a enfermedad multisistémica sin afectación de órganos de riesgo. El grupo 3 agrupa a los pacientes con afectación ósea múltiple y localizaciones especiales, como huesos de base del cráneo, órbita o lesiones vertebrales. El tratamiento se basa en la combinación de prednisona y vinblastina. Los pacientes del grupo 1 reciben, además, metotrexato de forma aleatorizada y un mantenimiento posterior con mercaptopurina hasta completar 12 meses de tratamiento.

Localizaciones especiales. En la *afectación cerebral*, las lesiones únicas localizadas pueden ser susceptibles de abordaje quirúrgico. Es excepcional la radioterapia después de la biopsia. Lesiones múltiples o asociadas a afectación fuera del sistema nervioso las hace candidatas al tratamiento sistémico. La *diabetes insípida*, una vez instaurada por completo, no puede revertirse por ningún tratamiento, incluyendo la radioterapia, y el tratamiento se basa en desmopresina. El déficit de GH precisa de suplementación. La afectación pulmonar requiere tratamiento sistémico.

Recaídas

Las *recaídas localizadas* en el hueso precisan, generalmente, de un mínimo tratamiento, generalmente curetaje o actitud expectante. En el caso de recurrir o presentar nuevas lesiones, cabe plantearse el tratamiento sistémico o alternativas al mismo. En las recaídas cutáneas se ha empleado la fototerapia con metoxipsolareno junto a la exposición PUVA. En las *recaídas sistémicas* y en los pacientes con deficiente respuesta al tra-

Cuadro 19.10.4. Tratamiento según el protocolo HCL-III

Grupo 1: pacientes multisistémicos de riesgo

Tratamiento inicial: 1 ó 2 ciclos (según respuesta) y tratamiento de continuación. Duración total del tratamiento: 12 meses. Randomización entre brazos

- Tratamiento A
  - Tratamiento inicial. Ciclo 1
    - PRED oral, 40 mg/m²/día, en 3 dosis, 4 semanas, disminución en 2 semanas
    - VBL, 6 mg/m² EV bolus, día 1 de semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6
  - Tratamiento inicial. Ciclo 2
    En pacientes con enfermedad activa después del 1er ciclo
    - PRED oral, 40 mg/m² en 3 dosis durante 3 días, cada semana, semanas 7-12
    - VBL, 6 mg/m² EV bolus, día 1 de semanas 7, 8, 9, 10, 11, 12
  - Tratamiento de continuación
    Pacientes en remisión después del 1er ciclo inicial, o remisión/buena respuesta después del 2º ciclo inicial
    - 6-MTP oral, 50 mg/m²/día
    - PRED oral, 40 mg/m² en 3 dosis, días 1 a 5 cada 3 semanas
    - VBL, 6 mg/m² EV bolus, día 1, cada 3 semanas
- Tratamiento B
  - Tratamiento inicial. Ciclo 1
    Igual que en el ciclo 1 del brazo A pero añadiendo:
    - MTX, 500 mg/m² (infusión de 24 horas con rescate con ácido folínico) los días 1 de las semanas 1, 3, 5, después de VBL (10% de la dosis de MTX en bolus EV en 30 minutos, seguido del 90% de la dosis en infusión de 23,5 horas)
  - Tratamiento inicial. Ciclo 2
    Igual que el ciclo 2 de la rama A pero el MTX 500 mg/m² se administra día 1 de semanas 7, 9 y 11
  - Tratamiento de continuación
    Igual que en brazo A pero con MTX, 20 mg/m² oral, una vez a la semana

Grupo 2: grupo multisistémico de bajo riesgo

Reciben un ciclo inicial de 6 semanas (el 2º curso sólo en enfermedad progresiva o persistente) y un tratamiento de continuación. La duración total, 6 ó 12 meses, de forma randomizada

- Tratamiento inicial. Ciclo 1
  - PRED oral, 40 mg/m²/día en 3 dosis durante 4 semanas, disminución en 2 semanas
  - VBL, 6 mg/m² EV en bolus, día 1 de semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6
- Tratamiento inicial. Ciclo 2
  Sólo en pacientes con respuesta parcial, después del ciclo 1
  - PRED oral, 40 mg/m² dividido en 3 dosis, días 1 a 3, semanas 7-12
  - VBL, 6 mg/m² EV en bolus, el día 1 de las semanas 7, 8, 9, 10, 11, 12
- Tratamiento de continuación
  La duración total del tratamiento es de 6 meses o 12 meses, randomizado
  - PRED oral, 40 mg/m², en 3 dosis, días 1 a 5 cada 3 semanas
  - VBL, 6 mg/m² EV en bolus, el día 1 de cada 3 semanas

Grupo 3: enfermedad ósea multifocal y localizaciones especiales

Tratamiento con un ciclo inicial de 6 semanas y un tratamiento de continuación. Un 2º curso inicial se administra sólo en enfermedad progresiva. La duración total, 6 meses

- Tratamiento inicial
  - PRED oral, 40 mg/m²/día, en 3 dosis, 4 semanas, disminución en 2 semanas
  - VBL, 6 mg/m² EV en bolus, día 1, semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6
- Tratamiento de continuación
  - PRED oral, 40 mg/m² en 3 dosis, días 1 a 5 cada 3 semanas
  - VBL, 6 mg/m² EV en bolus, el día 1 de cada 3 semanas

tamiento inicial se plantean otros tratamientos, como la cladribina (2-CDa), fármaco análogo a las purinas y otros citostáticos como la citarabina o, incluso, TPH.

Otros tratamientos

En algunos pacientes refractarios se han ensayado inmunomoduladores como ciclosporina o gammaglobulina antitimocito, o el interferón-α y *etanercept*. *Palmidronato* puede ser beneficioso en las lesiones óseas, dolorosas, aunque tiene algunos efectos secundarios. Están en investigación anticuerpos monoclonales frente al CD1a.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Los pacientes con enfermedad localizada en piel, hueso o ganglio linfático, tienen un buen pronóstico. La afectación multisistémica agrava el pronóstico, siendo menos grave cuando sólo afecta al pulmón. La afectación orgánica es, además, más frecuente en los menores de dos años. La supervivencia global de la enfermedad se sitúa en torno al 90%, mientras que la disfunción o fallo de un órgano de riesgo condiciona una mortalidad del 30 al 60% de los casos. En los pacientes con enfermedad multisistémica, la presencia de lesiones óseas se ha asociado a un mejor pronóstico. La respuesta inicial al tratamiento es un determinante importante del pronóstico.

Secuelas

Son más frecuentes e importantes en la enfermedad diseminada, la evolución crónica y el diagnóstico en los primeros años de vida. Oscilan del 10 al 50% de los pacientes curados de HCL. Los pacientes con afectación ósea tienen un riesgo de problemas ortopédicos, dentición deficiente, retraso estatural, desviaciones vertebrales, acortamiento de extremidades, asimetrías de maxilares y pérdida de piezas dentarias. La afectación crónica del mastoides puede producir sordera. Dentro de las secuelas endocrinas, ya han sido citadas diabetes insípida, hipotiroidismo y déficit de GH. Los pacientes con afectación pulmonar pueden sufrir una insuficiencia respiratoria crónica por fibrosis pulmonar. La hepatopatía crónica puede evolucionar hasta cirrosis hepática. Los pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia pueden sufrir efectos yatrogénicos. Se han descrito déficit neurológicos en pacientes con HCL multisistémica y, en particular, con afectación del SNC, desde signos mínimos, como temblor, a graves síntomas (convulsiones, ataxia, disartria), así como alteraciones de la inteligencia, memoria y lenguaje.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS NO LANGERHANS. HISTIOCITOSIS DE CLASE II

Están formadas por un grupo de enfermedades caracterizadas por la acumulación de células mononucleares o macrófagos. La más representativa es la linfohistiocitosis hemofagocítica.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es una enfermedad rara caracterizada por la proliferación y activación no maligna de histiocitos y linfocitos T. Se produce una respuesta inmune anormal y exagerada que puede ser letal. No es una enfermedad única sino que aparece sobre la base de diversas condiciones subyacentes que dan lugar a una misma vía final común y a un mismo fenotipo hiperinflamatorio. La mayoría de los síndromes hemofagocíticos son secundarios a infecciones, procesos malignos, reumatológicos o defectos inmunes primarios:

HLH primaria o familiar. Suele manifestarse en los primeros meses de vida. El antecedente de infección es muy frecuente y actúa como desencadenante en muchos casos. La *incidencia* en un estudio retrospectivo sueco fue de 1,2/1.000.000 niños/año, aproximadamente 1:50.000 RN vivos. Es mayor en parejas consanguíneas y la historia familiar con frecuencia es negativa, dado que es de herencia AR. Se han descrito alteraciones a nivel de los cromosomas 9q21.3-22 y 10q21-22 con gran heterogeneidad genética. El locus que codifica la *perforina* se ha localizado a nivel 10q22 y mutaciones en dicho gen PRF1 aparecen en el 20-30% de los casos. Síndromes de inmunodeficiencia de origen genético, como el síndrome linfoproliferativo ligado a X, Chediak-Higashi y Griscelli, pueden manifestarse como linfohistiocitosis. También algunos errores innatos del metabolismo, como la intolerancia a proteínas lisinúrica, pueden presentar un cuadro clínico que remeda HLH.

HLH reactiva o secundaria a infecciones. Algunos pacientes desarrollan un cuadro clínico de HLH, después de una infección viral, y se denominó síndrome hemofagocítico asociado a virus. Posteriormente, se ha podido comprobar que otros microorganismos, como bacterias, hongos o parásitos, pueden desencadenar las mismas alteraciones, siendo preferible hablar de síndrome hemofagocítico asociado a infección o secundario. La evolución puede ser fatal sin tratamiento en más del 50%.

HLH asociada a procesos reumatológicos y autoinmunes. El síndrome de activación del macrófago que aparece asociado a algunas formas sistémicas de artritis idiopática juvenil y otras enfermedades autoinmunes es indistinguible de HLH. Algunos autores sugieren que se denomine linfohistiocitosis hemofagocítica.

Etiopatogenia

Las manifestaciones clínicas de HLH se deben a un síndrome hiperinflamatorio provocado por un exceso de citocinas, que da lugar a un daño tisular. Los histiocitos y linfocitos estimulados liberan mediadores pro-inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral, interleucinas IL-6, IL-8, IL-12, proteínas inflamatorias de los macrófagos, interferón, así como factores de crecimiento hematopoyético. Esta estimulación de los histiocitos y de las células T provoca también una marcada elevación de los niveles del factor soluble del receptor de la IL-2 (sCD25) y altas concentraciones del ligando soluble FAS (CD178). La causa de esta activación incontrolada de la respuesta inmune puede ser genética o adquirida, permanente o transitoria.

Clínica

Los síntomas clásicos de HLH son la fiebre, esplenomegalia y citopenia (trombopenia, anemia o neutropenia). La fiebre puede ser prolongada o intermitente y la esplenomegalia puede asociarse a aumento del tamaño del hígado y de los ganglios linfáticos en muchos casos. Puede aparecer un exantema cutáneo inespecífico y transitorio. En algunos pacientes los síntomas neurológicos como convulsiones, alteraciones de conciencia o parálisis, pueden ser los primeros signos y dominar el cuadro clínico. Otros casos se presentan como un fallo hepático grave. El curso clínico puede ser rápidamente progresivo, con evolución fatal o con remisiones espontáneas y reactivaciones. Debido a la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas, se plantea el diagnóstico diferencial con numerosos procesos infecciosos y malignos y fiebre de origen desconocido. Albinismo, alteraciones cutáneas y del cabello, sugieren síndrome de Griscelli o de Chediak-Higashi. Retraso mental y ponderoestatural orientarían hacia una metabolopatía.

Pruebas complementarias

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son las citopenias citadas, en particular la trombocitopenia. Son significativas las elevaciones marcadas de los triglicéridos y de la ferritina así como las alteraciones de la coagulación, en particular la hipofibrinogenemia. También suele detectarse afectación de la función hepática con hiperbilirrubinemia o aumento de las transaminasas. Muchos casos presentan pleocitosis moderada con predominio de linfocitos y monocitos y aumento de proteínas en LCR. Los estudios inmunológicos son importantes para el diagnóstico, en especial las elevaciones marcadas de sCD25 o factor soluble del receptor de la interleucina 2 y la disminución o ausencia de actividad de las células NK. También son necesarios los estudios genéticos para confirmar el diagnóstico en las formas primarias o familiares. Los datos radiológicos pueden ser anomalías en la radiografía de tórax como opacidades alvéolo-intersticiales. La hepatoesplenomegalia, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, riñones hiperecogénicos y ascitis son hallazgos frecuentes en la ecografía o en el TC abdominal. A nivel cerebral se pueden detectar mediante RM anomalías de la sustancia blanca

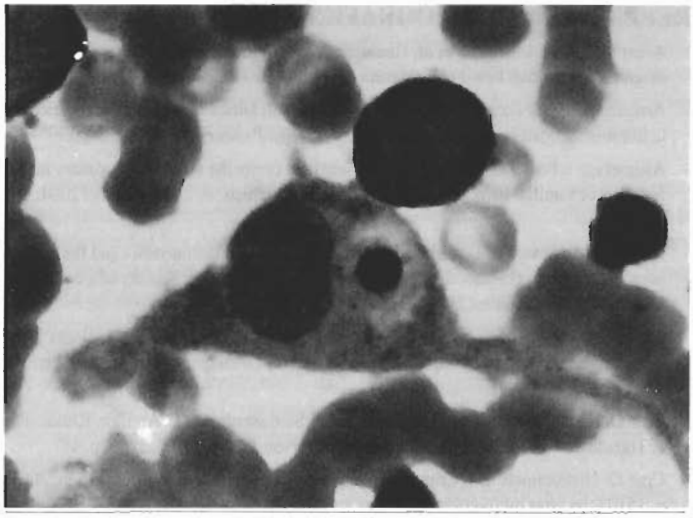


Figura 19.10.5. Hemofagocitosis en médula ósea: macrófago fagocitando un eritroblasto (MGG x 1.000).

periventricular, edema o pérdida de volumen cerebral o alteraciones parenquimatosas. El *hallazgo histológico* más frecuente es la acumulación de histiocitos y linfocitos no malignos en el SRE. Las células parecen activadas y pueden observarse *fenómenos de hemofagocitosis* que sucede preferentemente a los eritrocitos (Fig. 19.10.5). Los órganos que se afectan en mayor medida son el bazo, hígado, ganglios linfáticos, MO y SNC. En MO se observa hemofagocitosis en muchos casos, aunque algunos pacientes pueden tener mielogramas normales inicialmente.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos se exponen en el Cuadro 19.10.5. El diagnóstico es difícil en algunos pacientes porque no existe ninguna prueba específica o exclusiva de este síndrome.

Tratamiento

El primer objetivo es disminuir la grave inflamación, responsable de los síntomas que amenazan la vida del paciente. El segundo destruir los agentes que desencadenan esta activación inefectiva de las células T y NK. En los casos genéticos será necesario reemplazar el sistema inmune defectuoso por células inmunes que funcionen normalmente. Para lo primero, los fármacos más eficaces son los *corticosteroides* por su efecto citotóxico sobre los linfocitos, inhibidor de ciertas citocinas y antiinflamatorio, la *ciclosporina* por su papel inmunosupresor de la actividad de las células T, las *inmunoglobulinas* por su acción sobre las citocinas y anticuerpos y el *etopósido* por su acción citotóxica, gran actividad sobre los monocitos e histiocitos e iniciador de la apoptosis. El tratamiento definitivo en los casos genéticos sólo se conseguirá con la restauración de la función inmune tras el TPH. El tratamiento deberá individualizarse. Se deben valorar la edad del paciente, la presencia de enfermedad familiar o subyacente y la intensidad de los síntomas.

El esquema terapéutico propuesto por la Sociedad del Histiocito en 2004 consiste en la administración de dexametasona (dosis inicial de 10 mg/m²/día x 2 semanas con reducción progresiva en 8 semanas y pulsos cada 2 semanas con 10 mg/m²/día durante 3 días en la fase de continuación), etopósido (150 mg/m²/día, 2 veces a la semana en las 2 primeras semanas, semanal en la fase inicial y cada 2 semanas en la de continuación) y ciclosporina A (inicio a 6 mg/m²/día oral en 2 dosis y se ajusta según niveles, alrededor de 200 µg/L). Metotrexato y prednisolona intratecal se limitan a los casos con síntomas neurológicos progresivos o no mejoría de LCR. Se debe iniciar una búsqueda de donante de progenitores hematopoyéticos e indicar el TPH precozmente en las formas genéticas, familiares, persistentes o con reactivaciones.

Todavía hay pacientes con HLH que no se diagnostican. Por ello, es importante considerarla en el diagnóstico diferencial de todo niño con fiebre persistente, hepatoesplenomegalia y citopenias para realizar un diagnóstico y tratamiento precoces. El pronóstico ha mejorado con supervivencia del 60-70% de los casos primarios.

Cuadro 19.10.5. Criterios diagnósticos actuales de la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) según el Protocolo HLH-2004 de la Sociedad del Histiocito

El diagnóstico de HLH cumple una de las 2 siguientes condiciones:

1. Diagnóstico molecular consistente con HLH
2. Criterios diagnósticos de HLH (5 de los siguientes 8 criterios):
   a. Criterios iniciales que deben ser evaluados en todos los pacientes:
      - Clínicos:
        - Fiebre
        - Esplenomegalia
      - Laboratorio:
        - Citopenias (alteración de 2 ó 3 líneas celulares en sangre periférica)
          - Hemoglobina (< 9 g/dL), plaquetas (< 100 x 10⁹/L), neutrófilos (< 1,0 x 10⁹/L). En lactantes: hemoglobina (< 10 g/dL)
        - Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
          - Triglicéridos en ayunas ≥ 3,0 mmol/L (265 mg/dL)
          - Fibrinógeno ≤ 1,5 g/L
      - Histopatológicos
        - Hemofagocitosis en MO o bazo o ganglios linfáticos sin malignidad
   b. Nuevos criterios diagnósticos
      - Actividad de las células NK baja o ausente
      - Ferritina ≥ 500 µg/L
      - CD25 soluble (receptor IL-2 soluble) ≥ 2.400 U/mL

Otros tipos de histiocitosis de clase II

Son poco frecuentes, con presentación clínica predominante en forma de adenopatías y lesiones cutáneas.

Histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas o enfermedad de Rosai-Dorfman

Se manifiesta generalmente en las 2 primeras décadas de la vida y es más frecuente en la raza negra. La etiología es desconocida. Los pacientes presentan linfadenopatías cervicales marcadas y pueden asociar alteraciones en piel, órbita, hueso, glándulas salivales y tracto respiratorio superior. Las lesiones son localmente destructivas y pueden afectar a casi cualquier órgano o sistema. Suelen aparecer síntomas sistémicos como fiebre, aumento de la VSG, hipergammaglobulinemia policlonal y leucocitosis con neutrofilia. El *tratamiento* varía según la gravedad clínica. Algunas lesiones regresan espontáneamente y otras precisan quimioterapia o radioterapia.

Linfadenitis necrotizante histiocítica o enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

Afecta con mayor frecuencia a mujeres de etnia asiática, con un pico de incidencia en la tercera década, pero también puede aparecer en niños y adolescentes, en cualquier raza. Su etiología es desconocida, pero se sospecha una causa infecciosa. Se presenta como adenopatías de localización preferentemente cervical, a menudo dolorosas y duras a la palpación. También puede afectar a otros ganglios linfáticos o asociar hepatosplenomegalia. La fiebre aparece en el 30-50% y, ocasionalmente, pérdida de peso, sudoración, exantema y alteraciones gastrointestinales. En las alteraciones de laboratorio destaca la leucopenia con linfocitosis, elevación de la VSG, aminotransferasas y LDH. El curso clínico es autolimitado y benigno. La histología es característica y permite el diagnóstico diferencial con otras causas de linfadenitis y linfomas. La lesión típica del ganglio linfático es paracortical y consiste en zonas parcheadas de necrosis eosinofílica fibrinoide con abundante cariorrexis. Las áreas necróticas están rodeadas de un infiltrado linfohistiocítico, que incluye células mononucleares, histiocitos y linfocitos con ausencia de neutrófilos y células gigantes multinucleadas. *Tratamiento:* no es necesario en la mayoría de los casos.

Xantogranuloma juvenil

Este trastorno proliferativo histiocítico benigno afecta fundamentalmente a la piel y se caracteriza por la aparición de múltiples nódulos cutáneos. Las lesiones están compuestas de un infiltrado celular monótono de histiocitos con frecuentes células gigantes multinucleadas de Touton en el tejido subcutáneo, macrófagos benignos fuertemente

positivos para la lisozima. Aparece predominantemente en RN y niños pequeños que presentan uno o más nódulos cutáneos localizados en cabeza, cuello, tronco y porción proximal de extremidades. Inicialmente se forman pápulas o nódulos rojizos que se vuelven amarillentos y terminan formando máculas o placas. Suelen evolucionar a brotes que persisten durante 1 ó 2 años y luego desaparecen espontáneamente. Las lesiones pueden tener localización extracutánea, siendo el ojo el lugar más frecuente. Otras localizaciones son pulmón, pericardio, retroperitoneo, riñones, bazo, hueso, colón, gónadas y SNC. *Tratamiento:* es conservador.

Reticulohistiocitosis

Suele aparecer en el RN en forma de múltiples nódulos cutáneos duros de color rojo oscuro o azul oscuro que se resuelven espontáneamente en 2-3 meses. El curso es benigno y autolimitado, sin necesidad de tratamiento específico. El cuadro clínico es similar al xantogranuloma juvenil. A nivel histológico los nódulos están compuestos de células histiocíticas grandes con mayor atipia citológica e inmunofenotipo característico (vimentina, CD68, CD45).

HISTIOCITOSIS MALIGNAS. HISTIOCITOSIS DE CLASE III

Las neoplasias de los histiocitos y células dendríticas son excepcionales en la edad pediátrica. La definición fenotípica y biológica es incompleta y todavía existe controversia en su clasificación. De hecho, muchas entidades previamente consideradas de origen histiocítico, como la reticulosis medular histiocítica, histiocitosis maligna y sarcomas o linfomas histiocíticos, se han reevaluado y se ha demostrado que son linfomas T o linfomas de células grandes anaplásicos. El Grupo Internacional de Estudio del Linfoma ha propuesto una nueva clasificación de estos tumores basada en los hallazgos inmunohistoquímicos con los marcadores CD68, LYS, CD1a, CD21, CD35. Combinando los criterios morfológicos con el inmunofenotipo, se clasifican en neoplasias histiocíticas derivadas de los macrófagos (sarcoma histiocítico) o neoplasias de las células dendríticas (tumor de células de Langerhans, sarcoma de células de Langerhans, sarcoma de células interdigitantes, sarcoma de células dendríticas foliculares, e inclasificables).

Pueden afectar a todo el SER pero, con mayor frecuencia, en las localizaciones con predominio de histiocitos, como ganglios linfáticos, bazo e hígado. También es frecuente la afectación de MO, piel y hueso. Suponen una minoría de las histiocitosis infantiles y generalmente aparecen en niños mayores o adultos. Los principales síntomas son fiebre, adelgazamiento, adenopatías, hepatosplenomegalia y lesiones cutáneas. El *diagnóstico* se basa en los hallazgos histológicos, generalmente de la biopsia de las adenopatías. Requieren *quimioterapia* en combinación con diferentes citostáticos, lo que ha mejorado el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arico M, Allen M, Brusa S et al. Hemophagocytic lymphohistyocitosis: proposal of a diagnostic algorithm based on perforin expression. *Br J Haematol* 2002; 119: 180-8.
- Astigarraga I, Navajas A, Fernández-Teijeiro A et al. Dificultades en el diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 168-70.
- Astigarraga I, Prats JM, Navajas A et al. Near fatal cerebellar swelling as primary manifestation of familial hemophagocytic lymphohistyocitosis. *Pediatric Neurol* 2004; 30: 361-4.
- Barthez MA, Araujo E, Donadieu J et al. Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study. *J Child Neurol* 2000; 15: 150-6.
- Blanco del Val A, Torres Nieto MA, Velasco Vaquero ME et al. Xantogranuloma juvenil múltiple: un diagnóstico que se debe considerar en atención primaria. *An Pediatr* (Barc) 2004; 60: 89-91.
- Cruz O. Histiocitosis en la edad pediátrica. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 417.
- Cruz O. Histiocitosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1510 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Dehiner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: A clinipathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 579-93.
- Donadeu J, Rolon MA, Thomas C et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans'cell histiocytosis: A population-based study. *J Pediatr* 2004; 44: 344-50.
- Gadner H, Grois N, Arico M et al. A Randomized Trial of Treatment for Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138: 728-34.
- Glotzbecker MP, Carpentieri DF, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis: a primary viral infection of bone? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissue of children. *J Pediatr Orthop* 2004; 24: 123-9.
- Henter J-I, Samuelsson-Horne AC, Arico M et al. For the Histiocyte Society. Treatment of hemophagocytic lymphohistyocitosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100: 2367-73.
- Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with Haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004; 124: 4-14.
- Kilborn TN, Teh J, Goodman TR. Paediatric manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a review of the clinical and radiological findings. *Clin Radiol* 2003; 58: 269-78.
- Ladish S, Jaffe ES. Histiocytoses. En: Pizzo PA, Poplack DG. Pediatric Oncology. 4ª ed. Filadelfia: Lippincott, 2002. p. 733-50.
- Payne JH, Evans M, Gerrard MP. Kikuchi-Fujimoto disease: a rare but important cause of lymphadenopathy. *Acta Paediatr* 2003; 92: 261-4.
- Rodríguez-Galindo C, Helton KJ, Sánchez ND et al. Extranodal Rosai-Dorfman disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 19-24.
- Schneider EM, Lorenz I, Walther P et al. Natural Killer deficiency: A minor or major factor in the manifestation of hemophagocytic lymphohistyocitosis. *J Ped Hematol Oncol* 2003; 25: 680-3.
- Weitzman S, Egeler RM. Histiocytic disorders of children and adults. Basic science, clinical features and therapy. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.

SECCIÓN 20. NEFROLOGÍA

20.1 Desarrollo y exploración del aparato urinario

M. García-Fuentes, D. González-Lamuño

Los progresos acaecidos en las últimas décadas en el conocimiento de la patología del riñón y de las vías urinarias han sido posibles gracias a los avances que han representado distintos métodos exploratorios. Entre ellos merecen ser destacados los procedimientos de diagnóstico por la imagen y las técnicas de estudio de la función renal, así como los estudios genéticos y moleculares que, en los últimos años, están aportando importantes datos en aspectos relacionados con el desarrollo y la patología del riñón y de las vías excretoras. En este capítulo se presenta una breve revisión anatómica y fisiológica del riñón, a modo de introducción para el estudio de las enfermedades del aparato urinario, compuesto por riñones, uréteres, vejiga urinaria y uretra, así como para una mejor comprensión de los fundamentos de las técnicas exploratorias utilizadas para su diagnóstico. Para el estudio de las pruebas funcionales renales y su correlación con diferentes procesos clínicos se remite al lector a otros capítulos. Como novedad en las técnicas de exploración de la función renal se incluye la determinación de la cistatina C como un marcador precoz de daño renal que ha demostrado una elevada utilidad diagnóstica de la función renal, frente a las tradicionales pruebas basadas fundamentalmente en el aclaramiento de creatinina.

DESARROLLO DEL APARATO URINARIO

Clásicamente, la nefrogénesis ha sido descrita desde un punto de vista meramente anatómico, basándose en las descripciones aportadas por Potter en los años 1970. En la actualidad, gracias al conocimiento de los mecanismos que controlan el desarrollo renal, cabe interpretar que muchas de las claves de desarrollo anatómico son procesos dinámicos dirigidos por la expresión de genes específicos. Desde el punto de vista patológico, los defectos que ocurren durante el desarrollo se asocian a un amplio espectro de enfermedades renales causantes de una considerable morbimortalidad en los primeros años de vida. Malformaciones como la agenesia renal (ausencia de riñón) y la displasia (defecto en la diferenciación renal normal) representan los defectos de desarrollo más importantes, mientras que los fenómenos proliferativos, característicos de las células indiferenciadas, ocurren en el tumor de Wilms y en las enfermedades renales de tipo quístico.

El proceso por el que un grupo reducido de células crece y se diferencia en un riñón funcional durante el desarrollo fetal y la vida postnatal temprana es altamente complejo. El desarrollo del aparato urinario comienza en la *tercera semana de la gestación* a partir del mesodermo paraaxial, que origina la formación del cordón nefrógeno, de donde provienen las unidades excretoras de los sistemas pronéfrico, mesonéfrico y metanéfrico. En este proceso de desarrollo del riñón humano, el paso de un sistema a otro ilustra el principio general de que la ontogenia recapitula la filogenia. De un sistema tubular simple (pronefros), se pasa a un sistema de glomerulonefronas simple (mesonefros) y finaliza con la formación de complejas glomerulonefronas del riñón maduro (metanefros). La histoarquitectura básica del riñón se ha formado completamente hacia las semanas 32-36 de la gestación, no desarrollándose nuevas nefronas después de ese período. Sin embargo, durante el último período de la gestación e incluso tras el nacimiento, ocurren fenómenos de maduración que son cruciales para el desarrollo morfológico y funcional de las nefronas activas.

El *metanefros* o riñón definitivo forma el parénquima renal permanente al regresar los sistemas pronéfrico y mesonéfrico. El resto del aparato excretor, incluyendo los tubos colectores, provienen de la yema ureteral, evaginación del conducto mesonéfrico. En todo el proceso de formación del parénquima renal es fundamental la inducción de la yema ureteral y sus estructuras derivadas (uréter, pelvis, cálices, tubos colectores), lo que explica que las malformaciones congénitas del uréter con relativa frecuencia se asocien con displasia o hipoplasia renal. Durante este proceso de embriogénesis, los pliegues ureterales se ramifican repetidamente dando lugar a generaciones sucesivas de unidades nefrógenas, configurando finalmente el riñón adulto que, en los mamíferos, contiene cientos de estas unidades o nefronas. Antes de que el blastema metanéfrico se transforme en un riñón completamente desarrollado, deben ocurrir una serie de eventos clave de desarrollo. En primer lugar, debe existir una fase de determinación o diferenciación celular hacia la formación nefrónica, irreversible, que debe ocurrir en un preciso momento del desarrollo. Los fenómenos moleculares que controlan estos procesos aún no se conocen totalmente, aunque se sabe que participan factores de crecimiento, como el factor transformante-beta (TGF-β) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). El segundo paso en el desarrollo del blastema metanéfrico es la progresión de las células mesenquimales predeterminadas hacia células epiteliales diferenciadas bajo la influencia de los correspondientes inductores o señales específicas (Fig. 20.1.1).

Los patrones de división, muerte y diferenciación celular, así como de morfogénesis, pueden correlacionarse con cambios en los patrones espaciales y temporales de la expresión de genes concretos, tanto en forma de ARN mensajero, como de proteína, gracias a los estudios de hibridación *in situ* e inmunohistoquímicos. Estas observaciones aportan los datos fundamentales para poder establecer la hipótesis del control molecular de la nefrogénesis.

Las interacciones moleculares que dirigen los hitos de desarrollo del glomérulo y los túbulos son complejas y difíciles de delimitar. Se ha sugerido que el crecimiento asimétrico motivado por la acción de diferentes factores de crecimiento pudiera estar en el origen de la diferenciación de las vesículas nefrógenas. Así, las células mesenquimales más próximas a los pliegues ureterales se desarrollan hacia vesículas denominadas de tipo S, mientras que las células más distantes formarán factores angiogénicos e iniciarán el desarrollo de las células endoteliales y la estructura en ovillo de los capilares glomerulares.

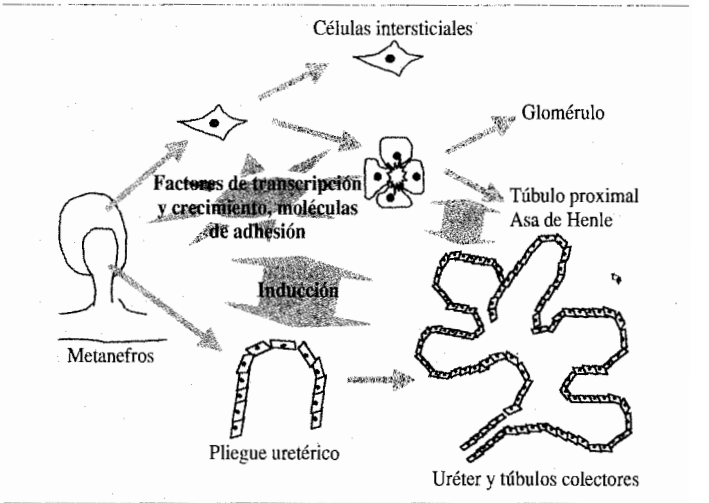


Figura 20.1.1. Desarrollo del metanefros y linajes celulares derivados del mismo.

Factores de trascripción, factores de crecimiento y moléculas de adhesión. Durante el desarrollo renal se expresan estas tres clases fundamentales de moléculas. Para que ocurra un desarrollo normal del metanefros, cada molécula debe expresarse de manera adecuada espacial y temporalmente, modificando su expresión de forma secuencial durante el desarrollo en las diferentes estirpes celulares. A este respecto, se ha observado, por ejemplo, que el oncogén n-*myc* juega un papel importante durante el desarrollo temprano del mesénquima renal, exclusivamente durante la fase de diferenciación tubular. Por el contrario, la expresión de c-*myc* se ha asociado con fenómenos de proliferación renal y mitogénesis. La expresión diferencial de algunos genes durante el desarrollo pre y postnatal puede, por tanto, regular, tanto la diferenciación, como la proliferación de las células del riñón. La caracterización de genes con elementos reguladores de tipo homeótico (*homeobox*), capaces de regular la actividad de grupos de genes estructurales, ha permitido conocer algunos aspectos fundamentales de la genética molecular implicada en la organogénesis renal normal. Los genes con dominios homeóticos parecen ser capaces de asegurar el carácter secuencial más adecuado para cada uno de los eventos del desarrollo, coordinando la expresión de miles de genes estructurales, lo que permite que se generen patrones espaciales concretos y se determine una configuración armónica del órgano.

Otros factores. Inicialmente descritos con funciones no asociadas al crecimiento también parece que juegan un papel importante en el desarrollo del riñón. La angiotensina II se ha demostrado que es capaz de afectar a la replicación celular, estimulando el crecimiento, e influir en la expresión de PDGF, TGF-β, y oncogenes relacionados con los factores de crecimiento. Así, en el riñón fetal y en la vascularización renal, están presentes todos los elementos del sistema renina-angiotensina, así como receptores para la angiotensina II, lo que sugiere que la angiotensina II puede jugar un papel importante en la regulación del crecimiento renal y en el desarrollo glomerular. Asimismo, se ha demostrado que la angiotensina II tiene capacidad mitogénica en las células mesangiales del riñón fetal.

Inervación funcional del riñón. Es necesaria para que el riñón se desarrolle adecuadamente. La denervación del riñón impide un crecimiento renal adecuado y disminuye la capacidad del riñón para producir determinados péptidos cuando es estimulado por vasopresina o angiotensina, lo cual produce efectos adversos en el desarrollo renal.

Desarrollo del metanefros

El riñón metanéfrico humano sufre una serie de cambios complejos, pero predecibles, durante su diferenciación hacia una estructura adulta, como ha podido objetivarse en investigaciones realizadas mediante microdisección y microscopía.

El riñón metanéfrico se forma a partir de dos componentes tisulares diferenciados: el pliegue uretérico o ureteral, que deriva del conducto mesonéfrico, y el cordón nefrógeno mesenquimal (tejido metanefrógeno o blastema metanéfrico). El mesénquima induce la ramificación ureteral, pero al mismo tiempo responde a señales desde el uréter y se diferencia en dos nuevas líneas celulares, epiteliales y estromales (Fig. 20.1.1). Aunque la naturaleza molecular de la inducción del mesénquima hacia epitelio aún no se conoce completamente, sí se sabe que es un proceso muy complejo en el que participan un número significativo de familias de genes que se van a activar secuencialmente. Un aspecto muy evidente de la respuesta del mesénquima metanéfrico al tejido inductor es el aumento de la proliferación tisular, reflejado en un incremento de la tasa de síntesis de ADN. Este fenómeno de proliferación, en sus fases más tardías o avanzadas, es altamente dependiente de factores, como la transferrina. Por otro lado, la tubulogénesis precisa de determinados factores (factor de crecimiento de hepatocitos, factores de crecimiento *insulin-like*, factor de crecimiento tumoral). En respuesta a los diferentes inductores, se han descrito distintos patrones de expresión para genes nucleares, cuya disregulación puede condicionar un desarrollo anormal. Algunos de estos genes se encuentran expresados anormalmente en el tumor de Wilms (véase cap. 19.7).

Inicialmente, el *pliegue ureteral* crece en dirección cefálica hacia el tejido metanefrógeno. En el embrión humano, este proceso comienza alrededor de la quinta semana de gestación. Una vez que el pliegue ureteral contacta con el tejido mesodérmico del blastema metanéfrico, se divide dicotómicamente para dar lugar a la pelvis renal y a los cálices mayores y menores (6 a 10 generaciones). Al finalizar este proceso, hay alrededor de 40 conductos papilares que drenan en aproximadamente 15 papilas renales. Las siguientes divisiones del pliegue dan lugar a sucesivas generaciones de túbulos colectores hasta un total de 100.000 para cada riñón, con 156 túbulos colectores para cada conducto papilar.

En el embrión humano la *fase de diferenciación o nefrogénesis* comienza alrededor de la semana 8 (formación del componente secretor de la nefrona) y finaliza entre las 32 y 36 semanas, momento en que desaparece la ampolla y queda establecido el número de unidades secretoras o nefronas, que en cada riñón adulto supone de 750.000 a 1.000.000 de unidades.

Nefrona. Aparentemente, todas las nefronas se forman y diferencian con un patrón uniforme. Dicha consistencia permite definir el desarrollo de las nefronas en 8-10 estadios distintos. El primer precursor identificable de la nefrona secretora está formado por células del blastema metanéfrico, que ha formado un cuerpo de apariencia esférica denominado vesícula nefrónica, que representa el estadio I del desarrollo de la nefrona. Las células de la vesícula se caracterizan por su aspecto columnar y su polaridad (superficie apical hacia una luz y una superficie basal hacia la membrana basal). Estas células se mantienen en una posición fija gracias a la recién formada membrana basal y a los desmosomas laterales. En el estadio II, la vesícula se ha diferenciado hacia una estructura de tipo S estrechamente vinculada a la ampolla. El resto del túbulo S se desarrolla hacia túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal. Cuando la estructura tipo S ha madurado hacia una forma oval, la nefrona pasa al estadio III. En este momento, la nefrona secretora puede ser dividida en un túbulo proximal identificable y en un túbulo distal más primitivo. La nefrona en estadio IV tiene glomérulos de tipo redondo a ovalado que morfológicamente se asemejan a los de tipo adulto, excepto por su menor tamaño y mayor densidad en células epiteliales, en comparación con el corpúsculo renal maduro. Además, la morfología de la porción tubular proximal de la nefrona asemeja al del túbulo proximal maduro, a pesar de las diferencias a nivel subcelular, donde los segmentos más distales de las nefronas secretoras permanecen en su estadio primitivo.

Al nacimiento, las nefronas del riñón humano se encuentran en el estadio IV, estableciéndose a partir de este momento un gradiente de maduración de nefronas que progresa desde la cápsula hacia la medular. Durante el período postnatal ocurren, por tanto, cambios morfológicos e histogenéticos a lo largo de la nefrona secretora y el sistema de túbulos colectores, paralelos al desarrollo y maduración de los diferentes segmentos. En el momento del nacimiento, las nefronas yuxtaglomerulares son más maduras (representan las primeras nefronas formadas) que las nefronas superficiales (nefronas más jóvenes), siendo los glomérulos superficiales significativamente menores que los yuxtaglomerulares. Ambas estructuras adquieren un tamaño semejante (aproximadamente 170 µm) alrededor del 14º mes postnatal, y alcanzan el tamaño adulto (aproximadamente 200 µm) a los 3 años y medio de edad.

Desarrollo de los vasos renales

El riñón es uno de los tejidos más vascularizados del organismo ya que, representando menos del 1% de la masa corporal total, supone el 20-25% del gasto cardíaco del organismo. El aparato urinario está íntimamente relacionado con el aparato circulatorio ya que, cualquier ajuste en la composición de la sangre, se refleja en cambios complementarios en los demás compartimentos líquidos del cuerpo.

Durante el proceso de morfogénesis renal el desarrollo vascular juega también un papel fundamental. La formación de los vasos sanguíneos tiene lugar en una fase temprana del desarrollo embrionario del riñón y ocurre sincrónicamente con el desarrollo epitelial; los vasos sanguíneos aparecen en el riñón tan pronto como se forman las primeras ramas del uréter, y parece que el desarrollo de los vasos depende de la formación de las hojas epiteliales. A pesar de que los mecanismos moleculares que inician la angiogénesis en el riñón aún no se conocen, se especula acerca de los mecanismos de aparición de los vasos en el glomérulo, sugiriéndose que, o bien se desarrollan células endoteliales *in situ* a partir del

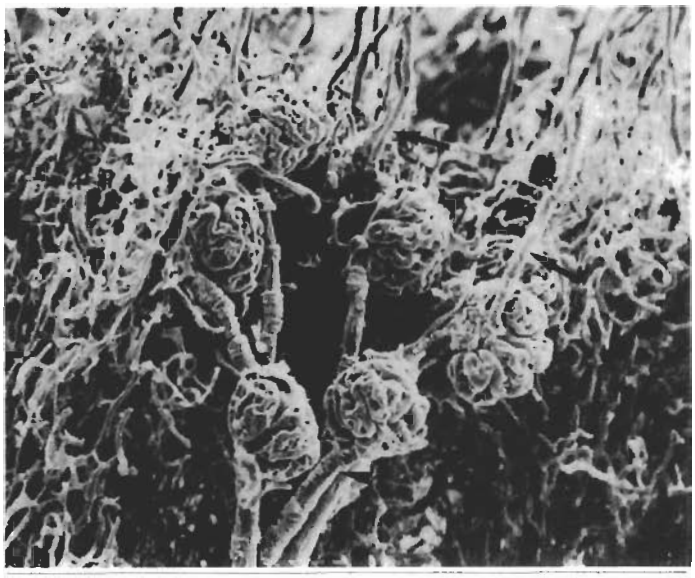


Figura 20.1.2. Visión con ME de los vasos renales corticales. La técnica empleada demuestra la arteriola aferente (puntas de flecha), de mayor calibre que la eferente (flechas) (según Ross MA et al. 1985).

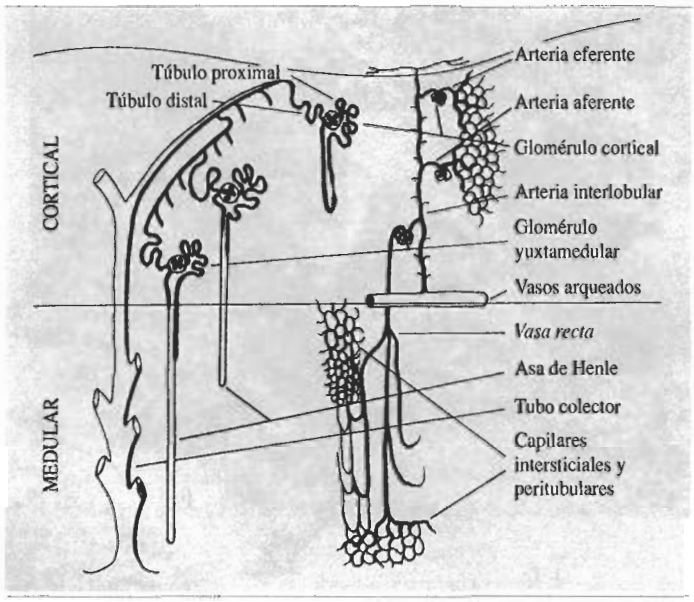


Figura 20.1.3. Partes de la nefrona con su localización en el parénquima renal (véase texto).

mesénquima metanéfrico, o bien las células endoteliales del riñón se originan a partir de vasos preexistentes fuera del mesénquima renal, emigrando posteriormente hacia el riñón.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RENAL. EXPLORACIÓN FUNCIONAL

El riñón es un órgano par, derivado del metanefros, localizado en el retroperitoneo a ambos lados de la columna vertebral entre la primera y la cuarta vértebras lumbares. Un corte frontal puede diferenciar la porción cortical, de color rojo, de la zona más central o medular, de color más pálido. Esta última está formada por las pirámides renales, estructuras cónicas en número aproximado de doce, cuyas bases descansan sobre la cortical y cuyos vértices se invaginan en los cálices menores. La cortical presenta prolongaciones entre las pirámides, formando las denominadas columnas de Bertin. Una de las características más importantes de este órgano vital es su gran *vascularización* (Fig. 20.1.2). Tal y como hemos apuntado anteriormente, el aparato urinario está íntimamente relacionado con el aparato circulatorio ya que, cualquier ajuste en la composición de la sangre, se refleja en cambios complementarios en los demás compartimentos líquidos del cuerpo. Esto se denomina *mecanismo de autorregulación*, dado que la concentración osmótica del plasma sanguíneo asegura la regulación osmótica de los demás fluidos. La unidad anatómica y funcional del riñón es la *nefrona*. En el parénquima de ambos riñones y en estrecha colaboración con este aparato vascular hay dos millones de nefronas encargadas de elaborar la orina. Cada nefrona o unidad funcional consta de glomérulo, túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulo colector. La localización de cada una de estas partes de la nefrona en el parénquima renal queda expresada en el esquema de la Figura 20.1.3.

Las funciones del riñón son las de regular la homeostasis por medio de la excreción de metabolitos tóxicos para el organismo (compuestos nitrogenados), lo cual está relacionado con la eliminación de agua y electrolitos. El producto final de este proceso es la *orina*. El mecanismo de osmorregulación y excreción obedece a tres procesos: 1) filtración de moléculas pequeñas desde la sangre hasta la orina, como el agua. 2) Reabsorción selectiva de moléculas de agua y de otras moléculas que deben ser conservadas. 3) Secreción de algunos productos de excreción directamente desde la sangre hacia el filtrado. El riñón participa en dos mecanismos incluidos en la homeostasis del organismo: la regulación de la *presión sanguínea*, controlada por medio de hormonas (renina-angiotensina-aldosterona), y la estimulación de la *eritropoyesis* a nivel de la médula ósea, por medio de la producción de eritropoyetina.

Vascularización del riñón

La arteria renal procedente de la aorta se ramifica en varios vasos interlobares, que, en la unión córtico-medular, forman las arterias arqueadas, que corren a lo largo de dicha unión en dirección paralela a la superficie renal. De las arterias arqueadas proceden las interlobulares que, naciendo en ángulo recto, penetran en la cortical renal. De éstas, a su vez, nacen las arteriolas aferentes, que se introducen en la cápsula de Bowman para formar el glomérulo. Poco antes de entrar la arteriola aferente en la cápsula de Bowman, las células musculares de su capa media se transforman en células secretoras, que contienen gránulos de renina. Estas células, en contacto con la mácula densa del túbulo contorneado distal, constituyen el *aparato yuxtaglomerular* del que, además, forman parte la arteriola eferente y células mesangiales extraglomerulares. La arteriola aferente en el interior de la cápsula de Bowman se divide en varias ramas que a su vez se ramifican y anastomosan formando un ovillo de capilares de unas 150-200 micras de diámetro, denominado glomérulo. En esta importante estructura tiene lugar la filtración del plasma, que inicia el proceso de formación de la orina.

La *pared del capilar glomerular* (Fig. 20.1.4) está formada de dentro a fuera por: 1) capa endotelial, que presenta unas fenestraciones de 500-1.000 Å a través de las cuales el agua y los solutos pasan con facilidad; 2) membrana basal, estructura de unos 1.500 Å de grosor con la lámina rara interna, la lámina densa y la lámina rara externa; 3) células epiteliales o podocitos: sus prolongaciones o pedicelos descansan sobre la membrana basal (Fig. 20.1.5). Los espacios existentes entre los pedicelos están cerrados por un fino diafragma. El endotelio, lámina rara interna, lámina rara externa y células epiteliales, están cubiertos de cargas eléctricas negativas que provienen de las glicoproteínas ácidas y de los proteoglicanos. Estos polianiones ejercen una selección en el mecanismo de filtración de las macromoléculas a través de la pared capilar dependiendo de su carga eléctrica, de tal forma, que las moléculas con cargas positivas o neutras serán filtradas con más facilidad que las que posean cargas negativas.

Las asas de los capilares glomerulares están agrupadas en lobulillos alrededor del mesangio, constituido por la matriz mesangial y la célula mesangial. Estas células presentan unas prolongaciones citoplasmáticas con actinomiosina, capaz de experimentar contracción ante ciertas sustancias, como la angiotensina y la vasopresina. Las contracciones de las células mesangiales pueden modificar la superficie de filtración de las asas capilares y, como consecuencia, el coeficiente de filtración glomerular. También se asigna al mesangio una función de "limpieza", para la posible eliminación de los agregados macromoleculares que pudieran filtrarse a través del endotelio.

Las asas capilares del ovillo glomerular, una vez reunidas, forman la arteriola eferente que, tras salir de la cápsula de Bowman, se ramifica

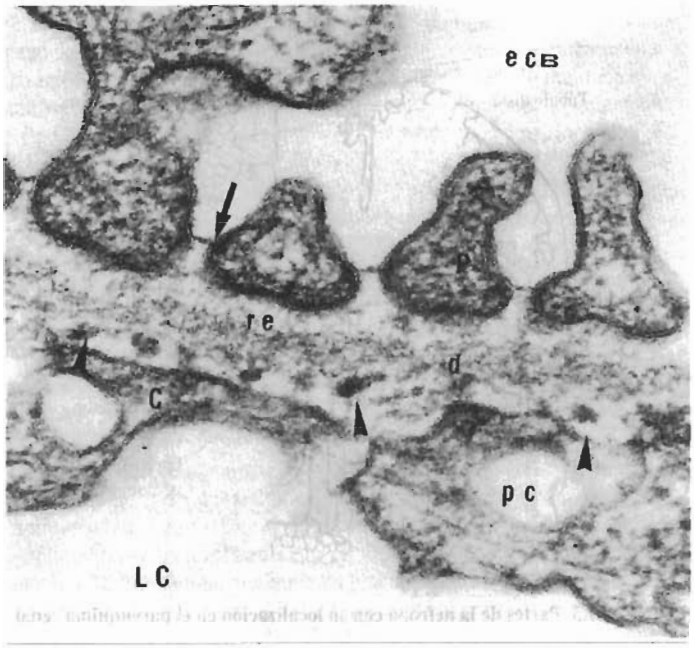


Figura 20.1.4. Pared de un capilar glomerular (ME), p: pedicelos; c: pared capilar; entre ambos, membrana basal glomerular con lámina rara externa (re), lámina densa (d) y lámina rara interna. Partículas de ferritina (puntas de flecha) están unidas a los puntos aniónicos de la lámina rara interna, después de pasar los poros del capilar (pc). La flecha indica los diafragmas de filtración. LC: luz del capilar; ecB: espacio capsular de Bowman (según Ross MA et al.).

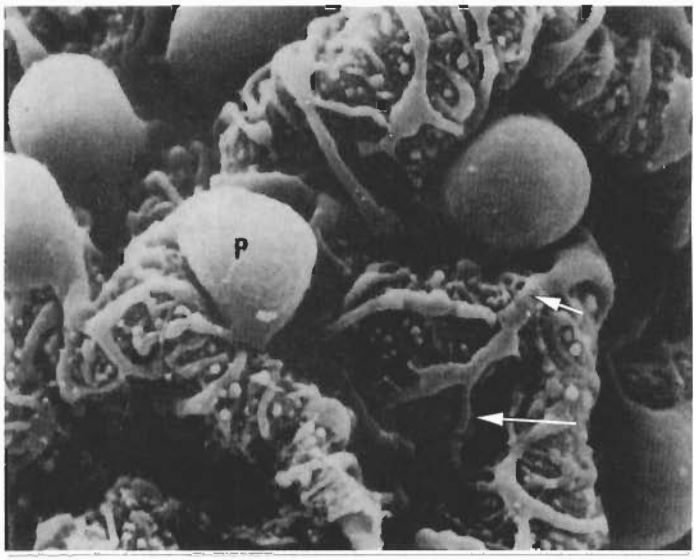


Figura 20.1.5. Cuerpos celulares de los podocitos (p); procesos celulares primarios (punta de flecha) y secundarios (flecha); pedicelos unidos para formar hendiduras de filtración (Ross MA et al.).

para constituir una red de capilares en torno a los túbulos. Las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares, además de las ramificaciones peritubulares, forman las arterias rectas, vasos recurrentes que se adentran en la zona medular paralelos a las asas de Henle. Todos estos vasos acaban por drenar en las venas arqueadas que, a su vez, desembocan en las interlobares y éstas en la vena renal. El reparto del flujo sanguíneo en el parénquima renal no es homogéneo, dirigiéndose a la cortical el 90% de dicho flujo. Existe un *mecanismo de autorregulación* que consigue mantener constante el flujo renal, aunque se produzcan modificaciones de la tensión arterial; parece ser un mecanismo intrarrenal, ya que existe en el riñón denervado y aislado de la circulación general. La angiotensina II, cuya síntesis tiene lugar en un proceso analizado más adelante (véase balance glomérulo-tubular), tiene un efecto vasoconstrictor, aumentando las resistencias intrarrenales al igual que la adrenalina y la noradrenalina. Las prostaglandinas poseen efecto vasodilatador selectivo sobre los vasos del córtex interno y de la médula, oponiéndose al efecto de la angiotensina. Aunque es rica la inervación por fibras adrenérgicas y colinérgicas, en condiciones fisiológicas los mecanismos neurogénicos tienen poca importancia en la modificación de las resistencias intrarrenales.

El proceso de *elaboración de la orina* tiene lugar a lo largo de las distintas partes de la nefrona, cuya diferenciación no es sólo morfológica, sino también funcional. Comienza con la formación de un gran filtrado en el glomérulo; posteriormente existe una importante reabsorción a lo largo de los distintos segmentos tubulares.

Filtrado glomerular

A través de los capilares glomerulares surge un ultrafiltrado de plasma, que representa aproximadamente el 20% del flujo plasmático renal total (fracción de filtración). El volumen absoluto de filtrado a partir del año de edad es de 100-140 mL/minuto/1,73 m^2. El filtrado glomerular es consecuencia de la presión hidrostática existente en el interior del capilar glomerular (Pc), oponiéndose a dicho filtrado la presión oncótica ejercida por las proteínas plasmáticas (Po) y la presión hidrostática existente en el interior de la cápsula de Bowman (Pb). La presión eficaz de filtración (Pf) es, por lo tanto: $P_f = P_C - (P_0 + P_b)$. La presión de filtración en el ser humano es aproximadamente de unos 20 mmHg. En el volumen de filtración, además de la presión de filtración, influye el denominado coeficiente de ultrafiltración (K_f), que es función de la permeabilidad de la pared capilar y de la superficie de filtración. La pared del capilar glomerular es muy permeable al agua y a los solutos de bajo peso molecular, pero prácticamente impermeable para las sustancias de un peso molecular semejante o superior a la albúmina (68.000 D). El filtrado glomerular tiene, por lo tanto, una composición muy semejante al plasma, excluyendo las proteínas de peso molecular superior a los 70.000 D y las sustancias de bajo peso molecular ligadas a las proteínas. Como ya fue comentado antes, los polianiones existentes en la pared del capilar glomerular condicionan que, independientemente del peso molecular, las moléculas neutras o las que poseen cargas positivas atraviesen la pared capilar con más facilidad.

La *tasa de filtración glomerular* (TFG) es una medida directa de la función renal y se reduce antes de la aparición de los síntomas clínicos de fracaso renal. Aunque existen marcadores exógenos de función renal, considerados como el "estándar de oro" para medir la TFG como la inulina, el isotalamato o el ácido pentaacético dietilentriamino (Tc-99m DTPA), entre otros, su disponibilidad es limitada y los protocolos para su medición son complejos, por lo que aún se siguen utilizando las determinaciones de *urea y creatinina en suero* como indicadores de función renal. A pesar de tener una indiscutible utilidad clínica, estos marcadores endógenos no son capaces de detectar pequeñas disminuciones en la TFG; además, su análisis está expuesto a interferencias con otras sustancias endógenas (bilirrubinas, triglicéridos, glucosa, cetonas, ácido úrico) y algunos medicamentos.

En los últimos años se ha propuesto la *cistatina C* como marcador de función renal más sensible que la creatinina sérica para detectar daño renal temprano. Cumple todos los requisitos para ser un buen marcador de la función renal: es una proteína de bajo peso molecular, carga positiva y de producción estable; al ser una sustancia endógena que se filtra libremente por el glomérulo y no excretarse por ninguna otra vía, es un adecuado marcador de filtrado glomerular. Es, además, independiente de la masa muscular o el sexo, que pueden influenciar los valores de creatinina, habiendo demostrado utilidad en adultos y en niños. Esta proteína es un inhibidor de cisteín proteasas, es producida en todas las células nucleadas y tiene un peso molecular de 13.000 D. Su producción no se altera por la inflamación, por lo que no se considera un reactante de fase aguda. Es filtrada únicamente por los glomérulos y se reabsorbe en el túbulo, donde es metabolizada retornando tras su degradación a la circulación sistémica en forma de péptidos menores o de sus aminoácidos constituyentes. Por tanto, la cistatina C no aparece en la orina o se encuentra en concentraciones casi indetectables. Para estimar el filtrado glomerular mediante esta prueba sólo se requiere una muestra de sangre y su análisis se puede realizar de manera automatizada.

Función tubular

En las distintas porciones del túbulo tiene lugar una reabsorción de más del 99% del agua y solutos filtrados. El proceso de reabsorción es selectivo, de tal forma que el túbulo aumenta o disminuye la reabsorción de ciertas sustancias, dependiendo de las necesidades del organismo y en función de su concentración plasmática y del contenido total de las mismas. Asimismo, las células tubulares pueden segregar ciertas sustancias; algunas sólo son eliminadas por la orina cuando alcanzan cierto nivel plasmático (umbral de eliminación). La capacidad máxima de reabsorción o de secreción de una determinada sustancia por parte del túbulo se denomina Tm. Los mecanismos de reabsorción o secreción tubulares pueden ser activos o pasivos. Cuando el proceso es activo contra gradiente electroquímico requiere energía, generalmente suministrada por ATP.

Túbulo contorneado proximal. Va desde la cápsula de Bowman al asa de Henle. La célula está adaptada a su función de reabsorber grandes cantidades de agua y de cloruro sódico. La superficie celular correspondiente a la luz tubular presenta numerosos microvilli, formando un borde en cepillo. Por otra parte, las caras peritubulares muestran unas prolongaciones entrelazadas con las correspondientes a las células contiguas. Todo ello permite ampliar considerablemente la superficie de absorción. El túbulo proximal tiene una gran capacidad de reabsorber cloruro sódico, reabsorbiendo el agua de forma pasiva y secundaria al movimiento de los solutos; en él tiene lugar la reabsorción del 60-80% del filtrado glomerular. Los mecanismos de reabsorción de sodio son varios: 1) reabsorción activa directa mediada por la Na-K ATPasa; 2) reabsorción por co-transporte con la glucosa, aminoácidos y fosfatos; 3) intercambio con el ion H^+. Asimismo, a este nivel quedan reabsorbidos glucosa, aminoácidos, proteínas de bajo peso molecular, potasio, bicarbonato, prácticamente en su totalidad, los aniones orgánicos, un elevado porcentaje del fósforo filtrado y aproximadamente el 65% del calcio filtrado.

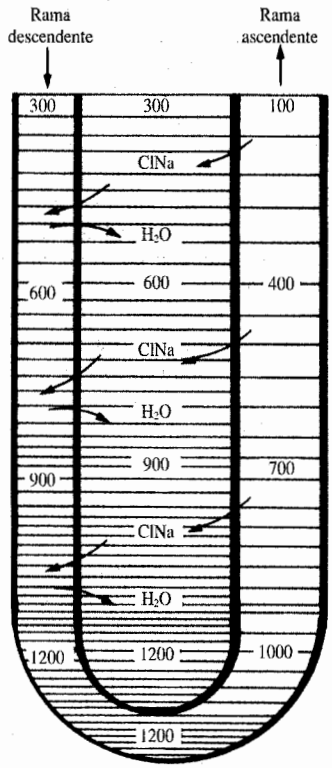


Figura 20.1.6. Esquema del asa de Henle, mostrando el efecto multiplicador a contracorriente (véase el texto).

Asa de Henle. Comienza a continuación de la parte recta del túbulo proximal, para luego penetrar en la médula renal. Como muestra la Figura 20.1.3, los glomérulos más corticales poseen asas de Henle más cortas que los localizados en la zona yuxtamedular, cuyas asas penetran en la médula junto a los *vasa recta* y los túbulos colectores. El asa de Henle, después de un recorrido en la profundidad de la médula, termina haciendo un bucle, para continuar hacia la cortical en búsqueda de su correspondiente glomérulo. Existen dos segmentos; el primero, denominado segmento delgado, se inicia a continuación del túbulo proximal, está formado por un epitelio escamoso y puede limitarse a la rama descendente o bien prolongarse fuera del vértice del asa, continuando con el segmento grueso (rama ascendente). Éste presenta células voluminosas con numerosas mitocondrias, que ocupan preferentemente la zona basal.

A medida que el asa de Henle profundiza en la médula, la osmolaridad va aumentando, desde una cifra semejante al plasma en la zona más superficial (300 mOsm/kg), hasta valores cercanos a los 1.200 mOsm/kg en la zona más profunda. Esta hipertonía del líquido intersticial de la médula es muy importante en el proceso de concentración de la orina y su establecimiento y mantenimiento dependen de varios factores. La rama ascendente del asa de Henle es capaz de reabsorber ClNa, siendo impermeable al agua. Esta reabsorción neta de solutos provocará una dilución de la orina y un aumento de la osmolaridad del intersticio. Al final de la rama ascendente del asa de Henle, la orina está francamente diluida con osmolaridades inferiores a 100 mOsm/kg. La disposición en paralelo de la rama descendente del asa de Henle provoca un efecto multiplicador del fenómeno anterior (Fig. 20.1.6). La hipertonía de la zona medular es incrementada también por la difusión pasiva de urea desde los túbulos colectores. La urea es reciclada difundiendo la luz tubular en la porción delgada de la rama ascendente del asa de Henle. Por otra parte, la configuración en horquilla de los *vasa recta* permite un intercambio de agua y solutos con el intersticio medular, preservando el gradiente osmolar, de otra forma desaparecería como consecuencia de la reabsorción de agua por parte de los túbulos colectores.

Túbulo contorneado distal. Es un segmento heterogéneo con varias partes morfológica y funcionalmente distintas. En primer lugar está la porción cortical de la rama ascendente del asa de Henle que, en su último tramo, forma la mácula densa. A continuación el túbulo contorneado se extiende hasta el túbulo conector, que finaliza en el túbulo colector. Su porción cortical está incluida dentro del túbulo distal. La orina que llega al túbulo distal procedente del asa de Henle es francamente hipotónica. Aquí será modificada mediante la reabsorción de más ClNa y secreción de K^+ y H^+ en cantidad variable: si existe una contracción del volumen circulante, aumenta la aldosterona, que estimulará la reabsorción de sodio. Este efecto es contrabalanceado por el *factor natriurético atrial*, cuya producción se estimula en las situaciones de expansión. En los casos de depleción de potasio se llega a producir una reabsorción neta de dicho catión. El proceso de excreción de H^+ es fundamental para el mantenimiento del equilibrio ácido-básico.

Túbulo colector. En él desembocan varios túbulos distales. Está formado por un epitelio cuboide simple, que se dirige hacia la papila a través de un tejido intersticial hipertónico, desembocando en el conducto de Bellini que, a su vez, termina en los cálices menores a través de la papila. Las modificaciones de la orina a este nivel dependen del estado de hidratación: si es buena, la orina hipotónica que llega al túbulo distal no se modifica desde el punto de vista de su osmolaridad a lo largo del túbulo colector; si, por el contrario, el niño está edematoso, el aumento de la osmolaridad plasmática estimulará los osmorreceptores hipotalámicos lo que, a su vez, provocará un aumento de la secreción de ADH. Esta hormona induce la síntesis de AMP cíclico, aumentando la permeabilidad de las células del túbulo colector. Como quiera que éste se encuentra rodeado de un intersticio hipertónico, tendrá lugar una reabsorción de agua desde la luz tubular (orina escasa y concentrada).

Balance glomérulo-tubular

Normalmente existe un equilibrio entre el sodio filtrado y el que se reabsorbe a través del túbulo, de tal forma que un aumento del primero genera un incremento de reabsorción en el túbulo proximal, y viceversa. Esto es debido, al menos en parte, al efecto de las variaciones del filtrado glomerular sobre la presión oncótica de los capilares peritubulares. Una elevación del filtrado glomerular tiene como consecuencia que el plasma, aún sin filtrar, resulte muy concentrado, puesto que se ha extraído gran parte de su fase acuosa. Consecuentemente, en la arteriola eferente y los

capilares peritubulares disminuirá el flujo de sangre y ésta tendrá una elevada concentración de proteínas. El incremento de la presión oncótica en el interior de los capilares peritubulares provocará un aumento de la reabsorción tubular. La disminución del filtrado glomerular tendrá unas consecuencias opuestas. Asimismo, el hecho de que el túbulo, después de un largo recorrido, contacte de nuevo con su glomérulo correspondiente a través del aparato yuxtaglomerular, sugiere que en dicho aparato ocurre un ajuste del filtrado en función de la orina que llega a las últimas porciones de la nefrona. Con flujos urinarios bajos, la osmolaridad urinaria en el túbulo distal es baja mientras que, con flujos urinarios altos, la osmolaridad urinaria queda próxima a la plasmática. La mácula densa del túbulo distal percibe estos cambios de osmolaridad: mediante la secreción de renina y la posterior síntesis de angiotensina, modifica las resistencias de las arteriolas aferentes, produciendo cambios en el filtrado glomerular; si detecta osmolaridades elevadas (flujo urinario alto) se producirá una reducción del filtrado glomerular, y viceversa. La acción vasoconstrictora de la angiotensina es contrabalanceada por la vasodilatadora de las prostaglandinas.

Mantenimiento del equilibrio ácido-básico

Para esta acción fundamental el riñón debe reabsorber todo el bicarbonato filtrado y excretar el exceso de hidrogeniones producidos en el organismo, como consecuencia fundamentalmente del metabolismo proteico y óseo. Cada día un adulto filtra en sus glomérulos unos 4.500 mmoles de bicarbonato, reabsorbidos fundamentalmente en el túbulo proximal, mediante el proceso que se presenta en la Figura 20.1.7A. El CO_2 producido en la célula tubular o procedente de la sangre reacciona con el agua en presencia de la enzima anhidrasa carbónica (AC) y forma ácido carbónico, que a su vez se disocia para formar CO_3H^- y H^+. El H^+ sale de la célula y es intercambiado con el Na^+ existente en la orina. En la luz tubular el H^+ reacciona con el bicarbonato filtrado formando CO_3H_2, que se disocia en CO_2 y H_2O. El CO_2 difunde al interior de la célula, siendo el resultado neto de este proceso la reabsorción del bicarbonato filtrado. La secreción neta de ácido por la orina queda ilustrada en la Figura 20.1.7B. Un H^+ de la célula tubular es intercambiado con un Na^+ del fluido tubular. En las porciones distales del túbulo, el bicarbonato ya ha sido reabsorbido prácticamente por completo y el H^+ es tamponado con el fosfato formado de la denominada acidez titulable. En este caso existe realmente una pérdida neta de ácido por el riñón, generándose un ion bicarbonato que se incorpora al medio interno. Un mecanismo suplementario de eliminar H^+ se ilustra igualmente en la Figura 20.1.7C. Las células tubulares, a partir de aminoácidos, sobre todo glutamina, pueden generar amonio, que se difunde con facilidad a la luz tubular, que puede tamponar H^+ formando NH_2^+. Gracias a la excreción de sales búferes y de NH_2^+, el riñón puede excretar una importante cantidad de hidrogeniones sin que la orina contenga apenas H^+ libres y, por lo tanto, sin que el pH urinario descienda por debajo de 4,5.

Función endocrina del riñón

En este sentido, por una parte sintetiza el 1,25 hidroxicolecalciferol, metabolito activo de la vitamina D_3 (véanse caps. 11.10 y 11.11); por otra, mediante el estímulo de la hipoxia, produce la eritropoyetina que regula la producción de glóbulos rojos por la médula, de modo que el déficit de esta hormona juega un importante papel en la anemia de la insuficiencia renal avanzada, mientras en pacientes con hidronefrosis o tumores renales puede existir una producción excesiva. Finalmente, sintetiza prostaglandinas, sobre todo PGE_2, de acción natriurética y vasodilatadora.

Maduración de la función renal

A pesar del bajo aporte de sangre, el riñón "intraútero" produce una importante cantidad de orina, iniciada hacia la décima semana. El volumen aumenta de forma progresiva, de manera que hacia la 30 semana, es aproximadamente de un cuarto de litro diario, sobrepasando ampliamente el medio litro hacia el final de la gestación. Esta función diurética no tiene como misión el mantenimiento del medio interno del feto, cuyo organismo está continuamente hemodializado por la placenta, pero es vital para el mantenimiento del volumen del líquido amniótico, cuyo déficit provoca deformidades fetales (véanse caps. 3.4 y 3.10). La orina fetal contiene una elevada excreción fraccional de sodio, que llega a ser superior al 10% poco antes del nacimiento. La formación de nuevas nefronas (nefrogénesis) termina hacia la 34 semana. El riñón de un RN a término, aunque tiene el mismo número de nefronas que el de un adulto, presenta una inmadurez en sus funciones glomerular y tubular con importantes repercusiones clínicas. Cambios en las resistencias vasculares, producidos por sustancias vasoactivas (angiotensina, prostaglandina), van a provocar un aumento y una redistribución del flujo plasmático renal, condicionando cambios en la función renal. El filtrado glomerular es inferior a 1 mL/minuto en el prematuro, permaneciendo esta cifra estable hasta cumplir las 34 semanas desde el momento de la concepción, independientemente de que se haya producido el nacimiento o no. A partir de este momento, el filtrado aumenta con rapidez, de tal forma que un RN a término ha triplicado esta cifra, presentando un filtrado en relación con su superficie corporal de aproximadamente la quinta parte de un adulto. Este valor es duplicado durante las primeras semanas de vida. Posteriormente, a lo largo de los primeros dieciocho meses, el filtrado aumentará hasta alcanzar el valor normal de un adulto. El RN puede emitir orinas tan diluidas como una persona adulta (50 mOsm/kg). Sin embargo, durante las primeras semanas de vida y como consecuencia del bajo filtrado glomerular, está disminuida la capacidad de excreción de agua; por este motivo los RN están particularmente expuestos a sufrir una intoxicación hídrica. La fracción de excreción de sodio (porcentaje de sodio excretado en relación al sodio filtrado) es del 1% (semejante a la del adulto), pero en el prematuro puede alcanzar el 5%, estando esta cifra en relación inversa a la edad gestacional. Un prematuro puede llegar a perder el 10% de su peso en las primeras 72 horas de vida. La maduración funcional del túbulo proximal y la acción eficaz de la aldosterona sobre el túbulo distal acaban corrigiendo esta situación.

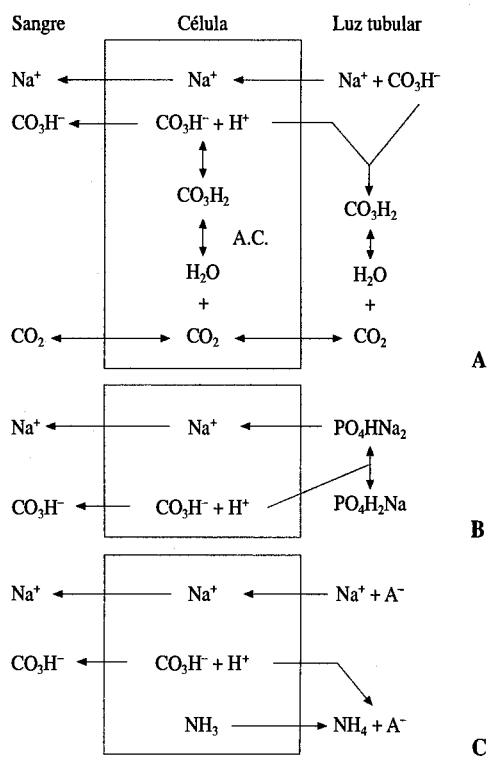


Figura 20.1.7. A) Reabsorción del bicarbonato filtrado. B) Excreción de acidez titulable. C) Secreción de amonio. Explicación en el texto.

El poder de *concentración urinaria* está disminuido al nacimiento, aumentando progresivamente en relación con la ingesta proteica y la consiguiente producción de urea, necesaria para producir la hiperosmolaridad medular. Asimismo, parecen jugar un papel en este defecto de concentración del RN las elevadas concentraciones de prostaglandinas existentes en el mismo, que impiden la acción de la ADH en el túbulo colector. El prematuro, y a veces el RN a término, puede presentar una disminución transitoria de la *amoniogénesis* y de la acidez titulable. Asimismo, el umbral de *bicarbonaturia* puede estar algo disminuido, y todo ello provoca fácilmente una acidosis metabólica.

EXPLORACIÓN POR LA IMAGEN

De forma sucinta se refieren los métodos de imagen habitualmente utilizados para el estudio de las vías urinarias, que incluyen los estudios mediante ultrasonidos, la radiografía simple del abdomen, urografía excretora, pielografía ascendente, cistografía, uretrografía, estudios isotópicos o gammagrafía, ultrasonidos convencionales y Doppler color, TC, RM y angiografía.

Ultrasonidos

Ecografías renal y vesical. Es el método de imagen más utilizado y menos traumático para el estudio de la mayor parte de los problemas renales y su seguimiento clínico. El ultrasonido (US) tiene un potencial amplio por ser un procedimiento no invasivo y de bajo costo, que permite visualizar los riñones y las glándulas suprarrenales, así como todos los órganos pélvicos. Mediante esta técnica se puede demostrar la afectación del parénquima renal, determinando el espesor del parénquima renal, su ecoestructura y el tamaño de los riñones y de las vías excretoras. Asimismo, puede detectarse una dilatación de las cavidades pielocaliciales y de los uréteres, en relación con una posible malformación urinaria, RVU o ureterocele intravesical, y puede ser útil en la búsqueda de una litiasis pielocalicial o vesical. La fiabilidad del estudio ecográfico depende, en gran medida, de la experiencia del explorador. La mayor parte de los niños con uropatía obstructiva se identifican en las ecografías prenatales. Actualmente en muchos centros con experiencia en ecografía se realizan ecocistografías para descartar la presencia de RVU, cuya mayor ventaja es la no radiación del paciente pero que obliga a cateterización y no permite un adecuado estudio uretral. La realización de ecocistografía está especialmente indicada en el control de la evolución del RVU o cuando sólo interese conocer su existencia, dando por hecho que no existen anomalías de la uretra o vejiga. En esta técnica es preciso el sondaje uretral (véase más adelante).

Otras indicaciones del US son la evaluación del sistema vascular renal por medio del Doppler color, que puede demostrar inclusive estenosis de la arteria renal como causante de hipertensión.

Radiografía simple de abdomen

La radiografía simple permite demostrar la posición, tamaño y forma de las siluetas renales, vejiga, los músculos psoas y alteraciones como calcificaciones o masas; debe realizarse siempre antes de la inyección de medio de contraste.

Urografía excretora y pielografía

Durante años fue la primera exploración a realizar, pero ha quedado un tanto restringida en su uso, aunque sigue siendo la exploración más accesible para visualizar detalles anatómicos de riñón y vías urinarias. La urografía intravenosa (UIV) ofrece la ventaja de ser fácil de interpretar incluso por personas no expertas. Este estudio radiológico permite, además de ver la anatomía renal, conocer el funcionamiento renal al filtrarse y eliminarse el medio de contraste, lo que muestra cálices, pelvis renales, uréteres, vejiga y la uretra cuando se toman radiografías durante la micción. Resulta útil para demostrar alteraciones por infección, por abscesos o tumores y muy frecuentemente se utiliza para la localización de obstrucción ureteral por cálculos, condición en la que será posible ver, en muchos casos, caliectasia, hidronefrosis o exclusión renal, síntomas de pielonefritis (dilatación y borrosidad de cálices, disminución del espesor del parénquima renal), alteraciones de la vejiga y de la unión vésico-ureteral. Los quistes deben diferenciarse de los tumores y muchas veces se requieren estudios adicionales, principalmente US. Puede estar indicada en enfermedades del aparato urinario que cursan con disuria, hematuria o datos de masa abdominal. Determinados procesos obstructivos que afectan a las vías excretoras pueden estudiarse por medio de la pielografía ascendente, que se realiza introduciendo un catéter en el uréter mediante endoscopia y a través de ellos se inyecta el medio de contraste.

Entre sus *inconvenientes* figuran la necesidad de practicar una inyección EV, el riesgo de alergia al medio de contraste, la irradiación de las gónadas (en las niñas) y la necesidad de que exista una función renal suficiente para obtener imágenes de buena calidad.

Cistografía y uretrografía retrógrada

La *cistografía* permite el estudio de la uretra y de la vejiga, y es muy útil para demostrar el reflujo vesicoureteral o lesiones que ocupan espacio. Se realiza con facilidad al introducir una sonda de Foley a través de la uretra y llenar la vejiga. El estudio pude realizarse durante una fase de llenado pasivo de la vejiga o de forma seriada durante la contracción vesical (cistouretrografía miccional seriada o CUMS). Proporciona una mejor definición de la vejiga que la urografía intravenosa, y permite visualizar la totalidad de la uretra mediante la placa miccional de perfil. El mayor inconveniente de esta técnica es la necesidad de practicar un *cateterismo vesical*, que puede resultar doloroso y crear en los niños un total rechazo a posteriores intervenciones médicas. En su realización se requiere una asepsia rigurosa y sólo debe ser efectuada después de haber asegurado la esterilidad de la orina. Es una exploración que se tiende a limitar, en lo posible, estando indicada fundamentalmente en la confirmación diagnóstica del RVU, en la vejiga inestable y, en general, en los trastornos de la micción. No es necesario esperar semanas tras un episodio de ITU ya que, incluso a la semana de una ITU, no es habitual detectar falsos positivos de RVU.

La *uretrografía* es un procedimiento que se utiliza con más frecuencia en el hombre y está indicado en casos de estenosis uretral de origen traumático o inflamatorio, en compresión extrínseca de la próstata o evolución postquirúrgica; también está indicado en casos de absceso y fístulas.

Medicina nuclear

El estudio de gammagrafía o de medicina nuclear se realiza introduciendo radioisótopos endovenosamente y captando y cuantificando la señal radiactiva mediante una gammacámara. Estos estudios pueden estar indicados en pacientes con hipertensión arterial de origen renovascular, en enfermos con obstrucción urinaria, en pacientes alérgicos al medio de contraste, en casos de sospecha de daño renal o de riñón trasplantado. La ventaja de este procedimiento es que aporta, además de información morfológica, datos de función renal.

Gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con Tc99. Detecta las cicatrices renales de forma precoz y con gran nitidez, siendo el examen más seguro para detectar cicatrices focales, provocando una menor irradiación que la UIV. El DMSA captado por las células tubulares permite obtener una "autorradiografía" de los riñones con una buena delimitación de sus contornos, pero no informa acerca del aspecto de las cavidades excretoras. El patrón de referencia de daño renal tras una ITU se establece de acuerdo a los resultados de este estudio (véase cap. 21.4).

Exploración isotópica con ácido dietilentriamina (DTPA). Permite obtener, además de los datos morfológicos, datos funcionales de gran utilidad a la hora de definir el grado de obstrucción en las vías excretoras. El DTPA, como la inulina, es filtrado en el glomérulo sin ser secretado ni reabsorbido en el túbulo, produciendo una imagen de "urografía isotópica", con un tiempo nefrogénico, seguido de la visualización de las cavidades pielocalicilares, de los uréteres y de la vejiga. La definición de las imágenes es muy inferior a la de la UIV; sin embargo, la práctica del DTPA asociando la administración de furosemida y midiendo el tiempo de tránsito del radiotrazador, permite valorar el grado de una obstrucción pieloureteral o urétero-vesical.

Cistografía isotópica. Permite la observación prolongada con baja irradiación más sensible que la cistografía de contraste, pudiendo evidenciar un RVU intermitente no visualizado en la cistografía convencional, aunque no permite apreciar con precisión aspectos anatómicos de la vejiga y de la uretra. Al igual que la eco cistografía la realización de una cistografía isotópica está especialmente indicada en el control de la evolución del RVU o cuando sólo interese conocer su existencia, dando por hecho que no existen anomalías de la uretra o vejiga (véase Fig. 10 en Lámina de color XIV).

Tomografía computarizada y resonancia magnética

Pueden tener muchas indicaciones en el estudio del sistema urinario, en especial en casos de tumor, trauma e infección con daño del parén-

quima. En muchas ocasiones deben considerarse como estudios complementarios o preferentes a la UIV, ya que facilitan el diagnóstico diferencial de enfermedades renales malformaciones, obstrucciones del sistema urinario por cálculos, y complicaciones como la hidronefrosis. También tienen utilidad en el estudio de lesiones urinarias después de trauma cerrado o abierto y en el diagnóstico y estadiaje de enfermedades tumorales (véanse caps. 19.6 y 19.7).

Angiografía

Se utiliza para demostrar estenosis de arterias renales, en determinados traumatismos y en casos de displasia vascular. En tumores hipervasculares el procedimiento de diagnóstico permite además la embolización previa a la cirugía, lo que evita la hemorragia postquirúrgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alon US. Fetal urine indices as indicators of kidney function. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 86.
- Burrow Ch R. Regulatory molecular in kidney development. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 240-53.
- Evan AP. Postnatal Development of the Kidney. En: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Pediatric Nephrology. 3ª ed. Baltimore: Lippincot-Williams-Wilkins, 1994. p. 40-61.
- Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatric Nephrol* 2003; 18: 981-5.
- García-Fuentes M, Vallo A. Recuerdo anatomo-fisiológico y semiológico del aparato urinario. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona: Espaxs, 1994. p. 1625-36.
- Herget RS, Trabold S, Pietruck F et al. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000; 20: 97-102.
- Robillard JE, Porter CC, Jose PA. Structure and Function of the Developing Kidney. En: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Pediatric Nephrology. 3ª ed. Baltimore: Lippincot-Williams-Wilkins, 1994. p. 21-39.
- Rodríguez-Soriano J, García-Fuentes M, Vallo A. Exploración del aparato urinario. En: Galdó A, Cruz M. Exploración Clínica en Pediatría. Barcelona. Masson, 1995. p. 469-87.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Oliveiros R et al. Renal handling of sodium in premature and full-term neonates. *Pediatr Res* 1983; 17: 1013.
- Woolf AS. Embriology. En: Barrat TM, Avner DE, Harmon WE. Pediatric Nephrology. 4ª ed. Baltimore: Lippincot-Williams-Wilkins, 1999. p. 1-19.
- Yared A, Schikawa I. Glomerular circulation and function. En: Martín Barrat T et al. Pediatric Nephrology. Baltimore: Lippincot-Williams-Wilkins, 1999. p. 39.

20.2 Glomerulonefritis

G. Gordillo, J. Rodríguez-Soriano

Glomerulonefritis es el nombre con que se designa a un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación intraglomerular y proliferación celular asociadas a hematuria. Esta hematuria está caracterizada por la presencia de hematíes dismórficos y/o cilindros hemáticos. Esta definición excluye enfermedades glomerulares esclerosantes o no proliferativas, tales como la glomerulopatía membranosa o la esclerosis segmentaria y focal. Las glomerulonefritis fueron descritas magistralmente en 1827 por Richard Bright y fueron conocidas durante muchos años como enfermedad de Bright. El empleo de la biopsia renal percutánea ha proporcionado conocimientos sobre la histología renal en las fases iniciales de las glomerulopatías, cambiando los conceptos anteriores derivados de estudios *post mortem* que mostraban sólo las características terminales de estas enfermedades. La aplicación de las técnicas de *microscopía óptica* ha puesto de manifiesto la diversa morfología de las lesiones glomerulares y, junto con la observación clínica a largo plazo de los enfermos, han conducido a establecer correlaciones clínico-patológicas que permiten una clasificación basada en los diversos tipos morfológicos glomerulares, así como en los patrones inmunopatológicos característicos que se presentan con las técnicas de *inmunofluorescencia* (Cuadros 20.2.1 y 20.2.2). La *microscopía electrónica* ha permitido confirmar la presencia de depósitos de inmunocomplejos, así como las modificaciones ultraestructurales de la membrana basal glomerular y precisar otras alteraciones inespecíficas agregadas. Por otro lado, los progresos alcanzados en la inmunología y las técnicas serológicas, en la genética molecular y en la epidemiología, han proporcionado una mejor definición etiopatogénica de las glomerulonefritis.

Pacientes con glomerulonefritis generalmente se presentan con uno de los siguientes síndromes clínicos: hematuria asintomática, glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico o glomerulonefritis crónica. Este capítulo se ocupa exclusivamente de la *glomerulonefritis aguda* (GA).

Mecanismos de inflamación glomerular

La inflamación glomerular depende de factores mediados tanto por *inmunidad humoral* como por *inmunidad celular*.

Anticuerpos. Dos tipos de anticuerpos han sido implicados: 1) anticuerpos que reaccionan contra un componente estructural del glomérulo, y 2) anticuerpos que reaccionan contra un material que no es intrínseco al glomérulo pero que se deposita en el mismo en forma de complejos inmunes. Entre el primer grupo cabe citar, como ejemplos, el autoantígeno de Goodpasture (que corresponde a epítopos situados en la cadena α3 del colágeno IV) en la glomerulonefritis antimembrana basal glomerular, o a complejos ADN-histonas que fijan anticuerpos en el lupus eritematoso diseminado. Existen numerosos ejemplos que podrían citarse en el segundo grupo: antígeno estreptocócico, del *Treponema pallidum*, de los virus de hepatitis B y C, etc. (Cuadro 20.2.3). El depósito glomerular de complejos inmunes activa una serie de mediadores proinflamatorios, tanto en las células glomerulares propiamente dichas como en las células infiltrantes. En modelos experimentales, y en menor medida en

Cuadro 20.2.1. Clasificación de las enfermedades glomerulares

I. Enfermedades renales primarias
1. Con cambios proliferativos
   - Nefropatía IgA
   - Nefropatía IgM
   - Glomerulonefritis membranoproliferativa
   - Glomerulonefritis rápidamente progresiva
     - Con depósitos inmunes
     - Sin depósitos inmunes
2. Sin cambios proliferativos
   - Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
   - Glomerulopatía membranosa
   - Glomerulopatía con cambios mínimos
   - Enfermedad con membranas basales delgadas

II. Enfermedades renales secundarias
1. Con cambios proliferativos
   - Nefritis lúpica
   - Glomerulonefritis postinfecciosa
   - Glomerulonefritis secundaria a hepatitis B y C
   - Vasculitis sistémicas
     - Granulomatosis de Wegener
     - Poliarteritis nudosa
     - Púrpura de Schönlein-Henoch
2. Sin cambios proliferativos
   - Nefropatía diabética
   - Amiloidosis
   - Nefropatía por VIH
   - Síndrome de Alport
   - Glomerulopatías inducidas por fármacos

Cuadro 20.2.2. Clasificación de las glomerulopatías de acuerdo a los hallazgos histopatológicos en microscopía óptica e inmunofluorescencia

Entidad clínica	*Microscopía óptica*	*Inmunofluorescencia*
Síndrome nefrótico idiopático	Lesiones glomerulares mínimas (glomérulos ópticamente normales)	Negativa
Síndrome nefrótico idiopático con esclerosis segmentaria y focal	Lesiones glomerulares mínimas y esclerosis	Negativa. IgM, Clq y C3 ocasionales en el sitio de la esclerosis
Glomerulonefritis difusa aguda	Proliferación endocapilar y mesangial difusa. Polimorfonucleares en asas y mesangio (biopsias tempranas)	C3, IgG, IgA, IgM: depósitos granulares en asas capilares y mesangio
Glomerulonefritis crescéntica focal	Proliferaciones endocapilar y mesangial con proliferación extracapilar ("semilunas") focal	C3 en asas y mesangio, ocasionalmente fibrina y fibrinógeno en semilunas
Glomerulonefritis crescéntica difusa	Proliferación endocapilar con proliferación extracapilar difusa. En ocasiones sin proliferación endocapilar	Patrón variable: 1) depósito lineal en asas de IgG y de antígeno antimembrana basal glomerular. 2) Depósitos granulares de IgG y C3 en asas. 3) Negativa
Glomerulonefritis membranoproliferativa	Proliferación de las asas capilares (doble contorno) Proliferaciones endocapilar y mesangial	Tipo I: IgG, C3, Clq y C4 en asas capilares Tipo II: C3 en mesangio muy intenso. Menor intensidad en asas (lineal)
Glomerulonefritis membranosa	Engrosamiento de asas capilares, proliferación mesangial	IgG sobre las membranas basales glomerulares,con frecuencia C3, IgM e IgA, ocasionalmente en membranas basales tubulares

Cuadro 20.2.3. Agentes etiológicos de las glomerulonefritis

Bacterias	*Streptococcus pyogenes* β-hemolítico grupo A Endocarditis bacteriana (*Streptococcus viridans*) *Shunts* ventrículo-atriales infectados (*Staphylococcus aureus*) Neumonía (*Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*) Fiebre tifoidea (*Salmonella typhy*) Leptospirosis (*Leptospira monocytogenes*) *Neisseria meningitidis* *Rickettsia prowazekii*
Virus	*Coxsackie* B, ECHO, otros enterovirus Influenza, parotiditis, sarampión, hepatitis Citomegalovirus, varicela, VIH
Parásitos	*Plasmodium malariae* *Toxoplasma gondii*
Hongos	*Coccidiodes immitis*
Medicamentos	Sulfamidas Metales pesados Penicilamina
Radiaciones	Radioterapia

la glomerulonefritis humana, ha podido ser demostrada la activación de complemento, el aflujo de leucocitos y monocitos circulantes, la liberación de enzimas proteolíticas, la activación local de la cascada de la coagulación y la generación de mediadores lipídicos proinflamatorios El daño glomerular depende también de eventos mediados por inmunidad celular. En este sentido, se ha identificado la presencia de células T en infiltrados inflamatorios de diversos tipos de glomerulonefritis.

Activación del sistema complemento. Constituye el mecanismo fundamental por el que se produce el daño renal. Las inmunoglobulinas IgG e IgM presentes en los complejos inmunes activan la cascada del complemento por la llamada *vía clásica*. En este tipo de activación, los componentes iniciales del sistema (C_1, C_2 y C_4) se unen a las superficies celulares e interaccionan para producir la escisión enzimática del componente C_3, con formación del componente C_{3b}. La unión del C_{3b} y el C_4 conduce a la formación de un complejo que contiene los componentes secuenciales siguientes, desde el C_{5b} hasta el C_9. Esta unidad, C_{5b}-C_9 es la que produce la lisis celular al dañar la membrana. Además de esta acción citotóxica directa, el daño celular puede también depender de la acción de diferentes elementos activados de la cascada del complemento. El C_{3a} induce la liberación de histamina, lo que aumenta la permeabilidad capilar. El C_{5a} también estimula la liberación de histamina, pero, además, tiene un potente poder quimiotáctico, lo que provoca la acumulación de leucocitos en el sitio de activación del complemento. Un hecho característico de la activación del complemento por la vía clásica es la presencia, demostrada por estudios de inmunofluorescencia, de C_3 junto con C_1 o C_4 en los glomérulos lesionados.

Una segunda forma de activación del complemento es a través de la *vía de la properdina o vía alterna*. El C_3 se activa directamente, sin activación de los componentes iniciales: C_1, C_2 y C_4. La escisión del C_3 conduce a la activación del resto de los componentes del sistema de manera semejante a como ocurre cuando el sistema se activa por la vía clásica. La IgA, que no es capaz de activar el sistema por la vía clásica, sí parece ser capaz de hacerlo por la vía alterna. El perfil de inmunofluorescencia característico es la presencia de depósitos de C_3 sin estar acompañados de C_1 o C_4.

Mediadores celulares. Un importante tipo de mediadores del daño renal son los *leucocitos polimorfonucleares*, que se acumulan por la acción quimiotáctica de la activación del sistema del complemento, y que parecen ejercer su acción nociva a través de la liberación de enzimas lisosomales. Un segundo tipo de mediadores celulares son los *monocitos*, que parecen ser capaces de inducir la formación de semilunas epiteliales en los glomérulos. Hoy día empieza a conocerse el importante papel nocivo que juegan las citocinas (IL 1, 2, 6 y 8, factor de necrosis tumoral α, interferón γ, proteína-1 atrayente de monocitos o MCP-1, etc.) y, especialmente, los factores de crecimiento tisular (factor β transformador del crecimiento, factor de crecimiento derivado de las plaquetas), en la inducción de la proliferación mesangial y de la esclerosis glomerular. La acumulación de neutrófilos puede ocasionar daño renal a través de la producción de grupos hidroxilo (peróxido y super-anión), mientras que la acumulación de monocitos puede inducir la proliferación de fibroblastos a través de la producción de interleucina-1. En este sentido, se piensa que los monocitos son las células principales en la formación de semilunas en la GA. Existe también evidencia de que diversos mecanismos inmunogénicos pueden ocasionar daño renal. Se sabe que una proporción considerable de células mesangiales pertenecen a la línea de macrófagos y monocitos y se ha demostrado que estas células producen IL-1, que es la primera señal en la respuesta inmune; se ha descubierto además que actúa conjuntamente con antígenos extraños y que inicia la activación de los linfocitos T los cuales, después de ser activados, exhiben en su membrana celular antígenos HLA clases I y II y producen IL-2, la cual, al unirse a su receptor específico, ocasiona proliferación de los linfocitos activados.

Hay células mesangiales que exhiben antígenos HLA de la clase II en su membrana celular cuyo papel biológico a este nivel se desconoce, pero se sabe que a otros niveles la presencia de estas moléculas es necesaria para que el receptor de las células T cooperadoras pueda reconocer antígenos extraños. También se ha reconocido que estos antígenos HLA son necesarios para la interacción entre células del sistema inmunológico. Se ha descrito la presencia de receptores Fc en el mesangio humano, así como de receptores de la fracción de complemento C_{3b} y se piensa que esto puede facilitar la captación y destrucción de complejos inmunes a este nivel. En otras investigaciones se ha demostrado en el mesangio humano normal la presencia de antígenos HLA de la clase III, es decir, isotipos de la fracción de complemento C_{4A} y C_{4B} que pueden ser útiles en el procesamiento de antígenos y en la inducción de una respuesta inmune humoral.

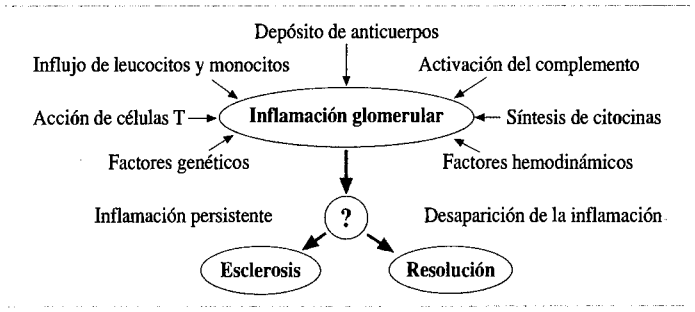


Figura 20.2.1. Mecanismos de lesión renal en la glomerulonefritis.

Activación local del sistema de coagulación. La presencia de depósitos de fibrina se observa con frecuencia en los glomérulos lesionados, y puede seguir a los procesos inmunes mencionados o representar el principal mecanismo lesional, sin participación del sistema inmune. En cualquier circunstancia, el daño de las células del endotelio glomerular conduce a la adhesión, activación y degranulación plaquetaria, con activación de los factores X y V y conversión de protrombina en trombina y de fibrinógeno en fibrina. El daño endotelial puede iniciar también la cascada de la coagulación a través de la activación por contacto del factor XII (factor de Hageman). La activación simultánea de los sistemas fibrinolíticos da origen a productos de degradación de la fibrina, que pueden detectarse en sangre y orina de pacientes con diversos tipos de glomerulonefritis.

El daño glomerular que se produce como consecuencia de los mecanismos mencionados puede seguirse de un proceso de inflamación persistente, que puede llevar a la esclerosis glomerular o, por el contrario, seguirse de una desaparición de la infiltración celular y de la activación proinflamatoria con la consecuente resolución lesional. Los procesos que controlan la amplificación, progresión o resolución de la glomerulonefritis son, en gran parte, desconocidos. Cambios hemodinámicos adaptativos en los glomérulos aún funcionantes pueden también causar hipertensión glomerular e hiperfiltración agravando el daño glomerular. Por otra parte, y dependiendo de las células afectadas, el fenómeno de apoptosis o muerte celular programada puede jugar un papel determinante en la resolución de la lesión glomerular o en su evolución a la esclerosis (Fig. 20.2.1).

GLOMERULONEFRITIS DIFUSA AGUDA

Esta entidad es conocida también como *glomerulonefritis postestreptocócica* por la asociación frecuente con una infección previa por *Streptococcus pyogenes* β-hemolítico del grupo A. Es la más común de las GA y en el 85% de los casos se presenta dos a tres semanas después de una infección faríngea y, en algunos casos, una piodermitis. La incidencia de GA tras una infección estreptocócica es del orden del 15% y depende del tipo de infección, de la presencia del serotipo M. No parece existir diferencia respecto a las manifestaciones clínicas o la evolución posterior en relación con la localización de la infección. El 70-80% de los casos afecta a niños entre 2 y 14 años de edad, sólo el 5% son menores de 2 años y el 10% son mayores de 14 años. Ocurre con mayor frecuencia en el sexo masculino, y habitualmente es una enfermedad autolimitada y reversible. Hermanos de un paciente pueden presentar un cuadro subclínico de glomerulonefritis, sólo revelado por un sedimento urinario anormal, una hipocomplementemia transitoria o una elevación del título de ASLO. La GA postestreptocócica puede presentarse de forma esporádica o epidémica. Esta última es más propia de países subtropicales con condiciones higiénicas desfavorables y elevado índice de pobreza y desnutrición.

Etiología

La relación causal entre GA e infección estreptocócica es conocida desde hace mucho tiempo. Los informes de Rammelkamp y cols. en 1953 y, posteriormente, los de Markowitz y Lange, dejaron establecida la asociación entre el estreptococo β-hemolítico del grupo A tipo 12 y la glomerulonefritis. El hallazgo observado en diversas epidemias de glomerulonefritis de ciertos tipos de estreptococos, denominados cepas nefritogénicas, ha permitido explicar algunas diferencias importantes desde el punto de vista epidemiológico entre la glomerulonefritis y la fiebre reumática, con implicaciones terapéuticas. Así, la fiebre reumática, que puede resultar de la infección con cualquier tipo de *Streptococcus pyogenes*, tiene múltiples posibilidades de recaídas en tanto que éstas prácticamente no se presentan en la glomerulonefritis, por lo que la administración permanente de penicilina, bien indicada en la primera entidad, no está justificada en la segunda. La GA, asociada a faringoamigdalitis, está generalmente causada por los tipos 1, 3, 4, 12, 18, 25 y 49, mientras que la GA asociada a piodermitis está generalmente causada por los tipos 2, 49, 55, 57 y 60. Se ha demostrado también la asociación de GA con infecciones bacterianas por *Staphylococcus* (endocarditis), *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, así como por infecciones virales como los *Coxsackie*-B4, los ECHO virus tipo 9, el virus de la *influenza*, el de la parotiditis y otros (Cuadro 20.2.3). El pronóstico es habitualmente benigno en la glomerulonefritis postestreptocócica e incierto en glomerulonefritis de otra etiología. Aunque sólo en un 20% de los pacientes con glomerulonefritis se aísla el estreptococo β-hemolítico del grupo A en el exudado faríngeo, los antecedentes de infección estreptocócica previa, con elevación de los títulos de antiestreptolisinas O en el suero, se obtienen aproximadamente en el 65% de los casos.

Patogenia

En la fase inicial de la GA post-estreptocócica existe: a) hipocomplementemia (C_3 y CH_5O), b) presencia de inmunocomplejos circulantes y c) depósito de inmunocomplejos a nivel mesangial, observándose por inmunofluorescencia la presencia de depósitos granulares de IgG y de complemento. Aunque habitualmente se piensa que el factor determinante es la presencia de complejos inmunes circulantes, otros autores han defendido, sin embargo, que la inflamación glomerular inicial podría deberse a complejos inmunes formados *in situ*. Los datos más recientes apoyan esta segunda hipótesis e indican que uno o varios antígenos estreptocócicos con afinidad particular para las estructuras glomerulares se fijan en el glomérulo en la fase inicial de la infección estreptocócica, a lo que sigue, tras un intervalo de 10 a 14 días, el depósito de anticuerpos y la formación de complejos inmunes.

Se han propuesto diversos antígenos estreptocócicos capaces de generar la reacción inmunológica. La proteína M fue considerada en un principio como nefritogénica pero nunca pudo ser demostrada su presencia en biopsias de pacientes afectos. Hoy día la atención se dirige a otras proteínas: la proteína asociada a cepas de estreptococo nefritogénico (que posee actividad estreptocinasa), la proteína receptora de plasmina, las proteínas catiónicas y la glicerilaldehído fosfato deshidrogenasa. El *zimógeno* es una proteína del estreptococo precursora de la exotoxina o eritrotoxina B (proteinasa). Ambas proteínas son catiónicas lo que facilita su fijación en la membrana basal glomerular, que posee una carga negativa, y la formación de complejos inmunes *in situ*. La glicerilaldehído fosfato deshidrogenasa, denominada en estudios anteriores endoestreptosina o antígeno preabsorbente, es capaz de activar la vía alterna del complemento. La plasmina parece constituir el objetivo final de los diversos antígenos implicados en la patogenia de la glomerulonefritis, ya que la plasmina activada es capaz de activar el complemento y la quimiotaxis e inducir la degradación de componentes de la membrana basal glomerular. Debe saberse que los llamados antígenos nefrotóxicos, no solamente están presentes en estreptococos del grupo A con serotipos M clásicamente asociados a la glomerulonefritis, sino también en otros estreptococos del grupo A o, incluso, en estreptococos del grupo C.

Aunque la concentración de complejos inmunes circulantes no se correlaciona con la gravedad de la glomerulonefritis, su existencia puede amplificar el daño glomerular ya que los complejos inmunes formados inicialmente *in situ* alteran la permeabilidad de la membrana basal glomerular y facilitan el depósito posterior de los complejos inmunes circulantes. Estreptococos aislados en pacientes con GA son capaces de producir neuraminidasa, como lo demuestra una actividad sérica aumentada de esta enzima en el curso inicial de la enfermedad. Se ha sugerido que la neuraminidasa actuaría sobre los leucocitos circulantes facilitando su acumulación preferencial en el riñón. El antígeno estreptocócico ha sido

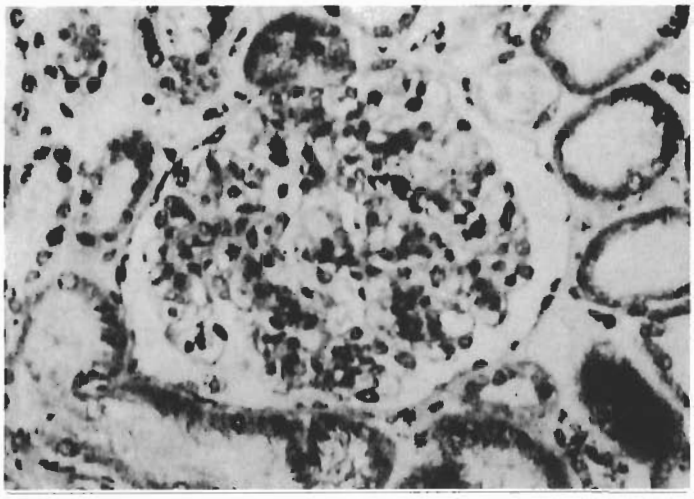


Figura 20.2.2. Biopsia renal. Microscopia óptica de un caso de glomerulonefritis aguda, mostrando un glomérulo con proliferación endocapilar y mesangial difusa e infiltración con polimorfonucleares.

Cuadro 20.2.4. Hallazgos histopatológicos en 131 casos de glomerulonefritis aguda

Tipo de lesión	*Nº de casos*	*%*
Glomerulonefritis proliferativa endocapilar	87	66
Glomerulonefritis proliferativas endo y extracapilar focales	21	16
Glomerulonefritis membranoproliferativa	13	10
Glomerulonefritis proliferativas endo y extracapilar difusas	6	5
Fibrosis glomerular difusa	4	3
Total	131	100

excepcionalmente demostrado en el glomérulo por lo que se ha sugerido que la neuraminidasa secretada por estreptococo nefritogénico podría también inducir cambios estructurales en la IgG o en los componentes glomerulares, haciéndolos antigénicos y generando así una respuesta inmune humoral.

Inicialmente se pensaba que la patogénesis de la glomerulonefritis estaba únicamente relacionada con mecanismos de inmunidad humoral, pero hoy día se sabe que la inmunidad celular juega también un papel importante como indica la presencia de infiltrados de monocitos y linfocitos en glomérulos e intersticio de enfermos con glomerulonefritis. Esta infiltración celular está relacionada con activación de moléculas de adhesión (ICAM-1, LFA-1). Las células infiltrantes amplifican la lesión celular a través de la síntesis de citocinas (IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β, proteína-1 atrayente de monocitos o MCP-1) que pueden demostrarse elevadas en suero, orina o tejido renal obtenido por biopsia. El factor activador de las plaquetas está también aumentado en suero de enfermos con glomerulonefritis. En las formas no infecciosas de la GA se han invocado otros mecanismos patogénicos tales como la presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular en algunos casos de glomerulonefritis endo y extracapilar difusa, o la activación del sistema de complemento por la vía alterna, con reducción persistente de su concentración sérica, en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II.

Histopatología renal

El estudio del tejido renal por biopsia percutánea no se encuentra indicado en las etapas iniciales de la GA, pero estudios propios realizados en el pasado comprobaron que la lesión glomerular más común es la proliferación de las células endoteliales y mesangiales con infiltración de leucocitos polimorfonucleares, monocitos y eosinófilos (Fig. 20.2.2). El glomérulo puede observarse aumentado de tamaño, con capilares obstruidos y apariencia lobular. Este patrón histopatológico de lesión glomerular se ha denominado glomerulonefritis proliferativa y exudativa y se asocia habitualmente con buen pronóstico a largo plazo. En ocasiones

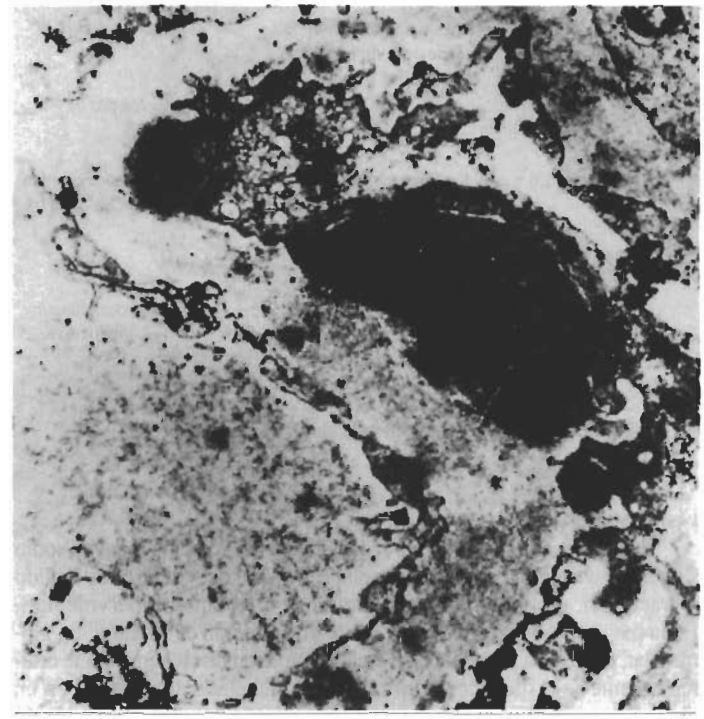


Figura 20.2.3. Biopsia renal de un caso de glomerulonefritis aguda. Inmunofluorescencia de un glomérulo, con depósitos granulares gruesos de IgG en asas y mesangio. Igual imagen se obtuvo con C3.

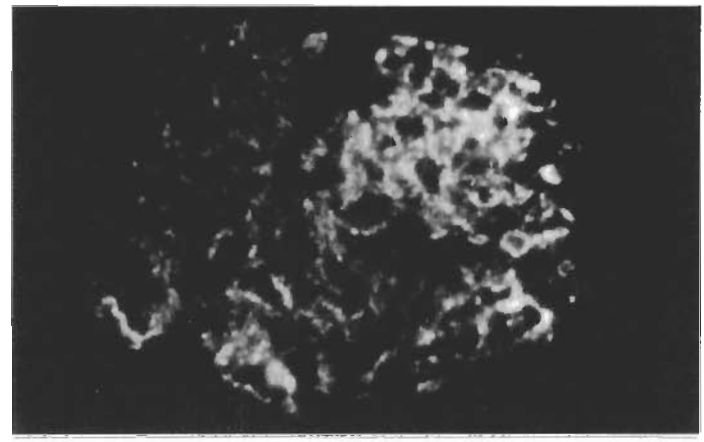


Figura 20.2.4. Electromicrofotografía renal de un caso de glomerulonefritis aguda, mostrando un segmento de la membrana basal glomerular con un depósito de complejo inmune subepitelial en forma de joroba (*hump*).

el proceso proliferativo involucra también a las células epiteliales de la cápsula de Bowman, con la formación de semilunas (proliferaciones endo y extracapilar). Eventualmente se ha encontrado engrosamiento difuso de la membrana basal de los capilares glomerulares (glomerulonefritis membranoproliferativa) por inclusión de depósitos inmunes subendoteliales (tipo I) o intramembranosos (tipo II). Los resultados del examen histológico de 131 biopsias practicadas en el Hospital Infantil de México en niños con GA, resumen las diversas lesiones encontradas en la fase inicial de esta enfermedad (Cuadro 20.2.4). Los estudios de inmunofluorescencia demuestran habitualmente depósitos de IgG y C3, de tipo granular, subendoteliales, a lo largo de la membrana basal glomerular, y mesangiales (Fig. 20.2.3). Estos depósitos desaparecen en la mayoría de los casos en las primeras semanas de evolución, aunque los depósitos mesangiales pueden persistir por un tiempo mayor. Con microscopia electrónica puede también observarse la presencia de depósitos (jorobas o *humps*) en la vertiente subepitelial de la membrana basal (Fig. 20.2.4). Estos depósitos se observan también preferentemente durante las primeras dos semanas de la enfermedad y tienden a desaparecer tras 4 a 8 semanas (véanse Figs. 1 a 6 en Lámina de color XIV).

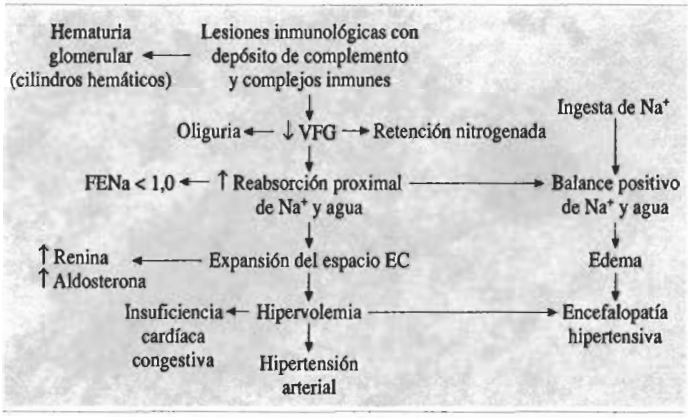


Figura 20.2.5. Fisiopatología de la glomerulonefritis aguda.

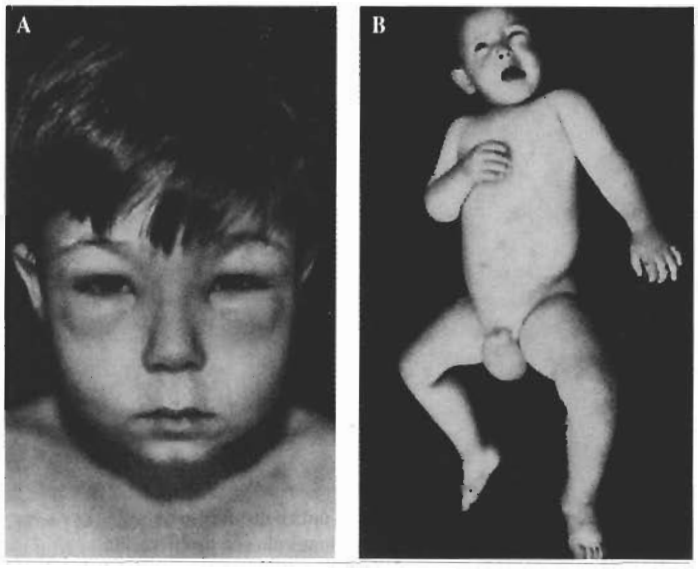


Figura 20.2.6. A) Típica facies nefrítica con edemas palpebrales, de predominio matutino. B) Nefritis aguda grave con edemas excepcionalmente intensos y generalizados.

Fisiopatología

El paciente con GA presenta reducción en la excreción renal de sodio y agua y, consecuentemente, desarrolla expansión del volumen de líquido extracelular, particularmente del volumen circulante (hipervolemia). En la mayoría de estos pacientes existe disminución de la filtración glomerular, expresada por reducción en la depuración de creatinina, que ordinariamente se restablece en forma gradual llegando a lo normal en un tiempo aproximado de tres semanas. Es posible que esta reducción en la filtración glomerular, por ligera que sea, represente el estímulo para que, en presencia de un transporte tubular conservado, aumente la reabsorción de sodio y agua (Fig. 20.2.5). Estudios realizados en el Laboratorio de Nefrología del Hospital Infantil de México demostraron valores inicialmente elevados en el índice U/P de creatinina y osmolaridad que reflejaban una intensa reabsorción de agua, al mismo tiempo que mostraban un índice bajo de la fracción excretada de sodio filtrado (FENa), que es indicativo de una marcada reabsorción de sodio. En la medida en que transcurría mayor tiempo de evolución, y supuestamente los fenómenos inflamatorios glomerulares habían disminuido, los valores de la relación U/P de creatinina y de la FENa aumentaban.

La reducción de la FENa (aumento en la reabsorción de sodio), la hipervolemia y la HTA, son fenómenos relacionados entre sí. La HTA grave con que a menudo se inicia la glomerulonefritis aguda se explica por una ingestión alta de sal en la fase preclínica, debida a los hábitos alimentarios. En nuestro laboratorio se encontró que los niños con GA que tenían FENa inferior a 0,5% a su ingreso presentaron episodios de hipertensión arterial que requirieron mayor cantidad de furosemida y mayor tiempo para ser controlados. Asimismo, algunos de dichos casos presentaron recidivas de la hipertensión después de que ya había sido controlada, lo cual no se observó en ninguno de los pacientes que ingresaron con FENa superior a 0,5%. Resultó interesante observar que algunos casos con glomerulonefritis que ingresaron con TA normal y FENa inferior a 0,5% desarrollaron posteriormente hipertensión, lo que no ocurrió en ninguno de los casos normotensos que tenían al ingreso FENa por encima de 0,5%. Este índice resulta ser predictivo de riesgo para estos pacientes que requerirán mayor vigilancia y mayor tiempo de restricción de sal en su dieta.

Clínica y datos de laboratorio

La infección respiratoria suele preceder 10-15 días a la aparición del síndrome nefrítico agudo, mientras que este intervalo puede ser hasta de 3 semanas cuando la patología renal sigue a una infección cutánea. Un tiempo de latencia inferior a 8 días o superior a 21 días es escasamente compatible con el diagnóstico de GA postinfecciosa. El niño se advierte triste, anoréxico, sin deseos de jugar, decaído y pálido. Algunas veces tiene todavía los signos de la infección precedente, como fiebre y adenopatías cervicales. A menudo se queja de dolor abdominal y, ocasionalmente, de cefalea, vómitos y epistaxis. El primer signo específicamente renal que se advierte es *edema* palpebral, seguido de la emisión de orinas oscuras o francamente hematúricas. El edema es, por lo general, matutino, bilateral y de intensidad moderada (Fig. 20.2.6). Ocasionalmente el edema se generaliza, acompañándose de proteinuria marcada, constituyendo un síndrome nefrótico. Esta complicación transitoria se presenta inicialmente en el 10 a 15% de los casos de glomerulonefritis sin que requiera tratamiento específico y sin que cambie el pronóstico. La administración de glucocorticoides no es útil y puede agravar la HTA. Eventualmente, el edema generalizado puede ser debido en parte a la insuficiencia cardíaca por hipervolemia y se acompaña de hepatomegalia, ascitis, taquicardia y, en ocasiones, estertores bronquioalveolares y edema pulmonar agudo. En estos casos está indicado el empleo de una terapéutica diurética enérgica y, en caso de no haber respuesta inmediata, deberá aplicarse diálisis peritoneal hipertónica.

La *hematuria* inicial es habitualmente macroscópica y se vuelve microscópica en una o dos semanas, pudiendo persistir por varios meses. Se han observado casos excepcionales, que presentan todos los datos epidemiológicos, clínicos e inmunológicos de glomerulonefritis y han cursado sin hematuria. En todo caso, la magnitud de la hematuria inicial o su duración no se relacionan con el pronóstico a largo plazo. La mayoría de los pacientes con GA tienen a su inicio reducción de la filtración glomerular, razón por la cual presentan elevación en sus niveles séricos de urea y creatinina, y secundariamente desarrollan oliguria, hipervolemia e hipertensión arterial. La *oliguria* es casi siempre moderada y desaparece después de la primera semana; sin embargo, el 5% de los casos pueden desarrollar insuficiencia renal aguda inicial de tipo oligúrico, con acidosis metabólica e hipercaliemia. Su corrección puede requerir la aplicación de diálisis peritoneal o de hemodiálisis con ultrafiltración.

La mayoría de los casos de GA se presentan al inicio con *proteinuria* de 1 g por litro o menos, pero alrededor de un 20% pueden tener proteinuria más intensa. De cualquier forma, la proteinuria desaparece usualmente en las primeras 2 a 3 semanas de evolución; su persistencia por mayor tiempo sugiere que se trate de un tipo progresivo de glomerulonefritis, como glomerulonefritis membrano-proliferativa o glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas y es un dato indicativo para practicar biopsia renal.

La *hipertensión arterial* se encuentra en casi todos los casos iniciales de glomerulonefritis y puede ser de intensidad variable, desde muy ligera hasta muy grave, superando los 30 mmHg, por encima del percentil 95 para la edad del paciente. En estos casos suele acompañarse de otros signos de hipervolemia como ingurgitación de las venas yugulares, taquicardia, ritmo de galope y hepatomegalia congestiva. El estudio ecocardiográfico demuestra con frecuencia alteraciones secundarias como son la hipertrofia ventricular izquierda, engrosamiento septal, regurgitación mitral y aumento del volumen diastólico final. Alrededor del 10% de los casos presentan complicaciones en el SNC, como encefalopatía hipertensiva con crisis convulsivas, o complicaciones cardiovasculares, como edema pulmonar agudo, que pueden causar la muerte en la etapa de la glomerulonefritis.

El *examen de orina* muestra la presencia de hematíes así como de cilindros hemáticos, los cuales confirman el origen renal de la hematuria. Alrededor de 80% de los eritrocitos que han pasado por el filtro glomerular son dismórficos y tienen un volumen corpuscular menor que los eritrocitos sistémicos o que aquellos que provienen de una lesión de vías urinarias. Se encuentra además proteinuria de intensidad variable y cilindros hialinos y granulosos. No es raro encontrar leucocituria que traduce el proceso inflamatorio glomerular, sin que implique infección urinaria. No está justificado solicitar urocultivo.

En sangre se determina urea, creatinina y electrolitos séricos para evaluar el grado de insuficiencia renal. Es usual encontrar valores moderadamente elevados de *urea y creatinina*, que tienden progresivamente a reducirse y que alcanzan valores normales tras un mes de evolución. La persistencia de azotemia hace sospechar una glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas y es indicativa de biopsia renal. La reducción del bicarbonato y del pH plasmáticos traducen acidosis metabólica y refleja junto con la elevación del potasio plasmático, la presencia de insuficiencia renal; sin embargo, estas alteraciones son ligeras y se normalizan a lo largo de la primera semana. Ocasionalmente son intensas y persistentes e indican insuficiencia renal aguda, que puede llegar a requerir para su manejo la aplicación de diálisis peritoneal o hemodiálisis. La biometría hemática muestra reducción de la concentración de hemoglobina a consecuencia de la hipervolemia; ambas se corrigen al desaparecer la oliguria. El complemento hemolítico (CH_{50}) o la fracción C_3 se encuentran reducidos al inicio de la enfermedad; sus concentraciones se recuperan progresivamente hasta alcanzar las cifras normales en 4 a 6 semanas. La persistencia de hipocomplementemia más allá de este período es indicativa de biopsia renal, ya que hace sospechar glomerulonefritis membranoproliferativa.

El cultivo del exudado faríngeo para investigar la presencia de *Streptococcus pyogenes* da resultados positivos en el 20% de los casos; la determinación del título de antiestreptolisinas 0, en cambio, muestra valores elevados en casi la totalidad de los casos, por lo que es poco específica.

En un cierto número de casos, la GA puede presentarse de una manera atípica: oligosintomática o incluso asintomática, con síntomas urinarios tan escasos que pueden pasar desapercibidos a los padres. En otras ocasiones puede simular un síndrome nefrótico, con proteinuria masiva y edemas importantes. La demostración de hipoalbuminemia y elevación de la concentración plasmática de colesterol contribuye a esta confusión clínica. La presencia de hematuria macroscópica permite, sin embargo, sospechar el diagnóstico de glomerulonefritis aguda.

Indicaciones de biopsia renal. La biopsia renal no está indicada generalmente en la fase aguda de la glomerulonefritis postinfecciosa, pero puede ser necesaria en formas de presentación atípica o cuando la evolución no procede de manera habitual. Las indicaciones se detallan en el Cuadro 20.2.5.

Cuadro 20.2.5. Indicaciones de biopsia renal en la glomerulonefritis aguda postinfecciosa

Presentación atípica	*Evolución prolongada*
• Etiología	• Inicial
– Falta de antecedente infeccioso	– Oliguria > 2 semanas
– C3 normal	– Hipertensión > 3 semanas
• Clínica	– Macrohematuria > 3 semanas
– Anuria	– C3 disminuido > 8 semanas
– Síndrome nefrótico	• Tardía
– Uremia prolongada	– Hematuria + proteinuria > 6 meses
• Antecedentes	– Proteinuria > 6 meses
– Historia de enfermedad renal previa	– Hematuria > 12 meses
– Edad < 2 años y > 12 años	
– Historia familiar de enfermedades renales	

Tratamiento

Medidas generales. El reposo absoluto en cama está únicamente indicado en la fase aguda, pudiendo permitirse una actividad moderada a medida que el niño lo desee. Debe restringirse el aporte de líquidos y de sal para evitar la agravación de la sobrecarga hidrosalina. En el momento de la hospitalización, el balance acuoso es generalmente positivo, por lo que debe perderse del 5 al 20 por 100 del peso para reinstaurar un volumen extracelular normal. Para ello es necesario adecuar la ingesta acuosa a las pérdidas insensibles (500 mL/m²/24 horas, aproximadamente) durante los primeros días y en tanto persista la oliguria. El aporte de sal debe restringirse a 2 g/m²/24 horas durante la fase aguda, pero no existe razón para mantener la restricción cuando hayan desaparecido la hipertensión y la sobrecarga cadiocirculatoria. La dieta no requiere restricciones especiales, aunque es conveniente disminuir la ingesta proteica (0,5 g/kg/24 horas) en tanto persista la insuficiencia renal. Debe procurarse mantener un aporte calórico suficiente para evitar el catabolismo proteico.

Antibióticos. Los casos de GA en los que se aísle *Streptococcus pyogenes* en el cultivo de exudado faríngeo o del impétigo, deben ser tratados con penicilina a dosis de erradicación, para lo cual se proponen dos esquemas: a) administración de penicilina V potásica o eritromicina (en casos de alergia a la penicilina), 10 días, por vía oral; o b) aplicación intramuscular de una dosis de 1.200.000 U de penicilina benzatínica. La erradicación del estreptococo no influye en la evolución de la enfermedad renal, pero evita el contagio y la presentación de nuevos casos. No se encuentra justificada la administración profiláctica de penicilina.

Diuréticos. Están indicados para disminuir la sobrecarga hidrosalina. Debe utilizarse la furosemida EV, a la dosis de 1-2 mg/kg, repetida si es necesario cada 2-3 horas, procurando no sobrepasar la dosis total de 10 mg/kg/24 horas. Este tratamiento es, también, efectivo para prevenir la aparición de una encefalopatía hipertensiva. Si con el tratamiento diurético no mejoran los signos de sobrecarga cardiovascular, existirá indicación de diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Hipotensores. La HTA se diagnostica por la determinación persistente de TA diastólica por encima del percentil 95 para la edad del paciente. El percentil 95 entre los 2 y 6 años corresponde aproximadamente a 80 mmHg, entre 6 y 12 años a 85 mmHg y después de 12 años a 90 mmHg. El tratamiento inicial, si la hipertensión es leve, debe comportar dieta hiposódica y administración de furosemida oral (1-2 mg/kg/día). Cuando la hipertensión es importante (cifras de tensión diastólica superiores a 100 mmHg) o se acompaña de signos de hipervolemia (disnea, hepatoesplenomegalia, ingurgitación yugular, taquicardia o ritmo de tres tiempos, estertores pulmonares), la furosemida debe administrase por vía EV según la pauta antes mencionada, asociada a nifedipina sublingual (0,25-0,5 mg/kg). En casos de encefalopatía hipertensiva puede ser necesario infundir una solución de nitroprusiato de sodio o administrar EV un bloqueante alfa-beta tipo labetalol o un bloqueante del calcio como la nicardipina. El uso de inhibidores de la enzima covertasa de la angiotensina no está indicado ya que pueden causar hiperkaliemia.

Otras medidas. En casos de insuficiencia renal aguda prolongada, con alteraciones electrolíticas intensas, deberán instaurarse las medidas sintomáticas apropiadas: administración de resinas de intercambio iónico para prevenir la hipercaliemia, administración EV de gluconato cálcico, glucosa hipertónica e insulina en casos de hiperkaliemia amenazante, administración de gluconato cálcico para tratar la hipocalcemia, etc. En casos excepcionales, será necesaria la instauración de diálisis peritoneal hipertónica o hemodiálisis.

Evolución y pronóstico

En la gran mayoría de los casos, el pronóstico es benigno, con curación clínica e histológica en más del 90 por 100 de los casos. En general en el curso de 1-3 semanas desaparecen los edemas, la hipertensión y la hematuria macroscópica. La proteinuria puede persistir durante 1-2 meses, mientras que la hipocomplementemia se normaliza en el curso de 2-3 meses. Una hematuria microscópica puede persistir hasta 6-12 meses, con eventuales brotes transitorios de hematuria macroscópica en ocasión de esfuerzo o infecciones intercurrentes. Los corticosteroides no acele-

ran la recuperación y están contraindicados porque provocan aumento de la hipertensión arterial, del edema y de la hematuria.

Un porcentaje escaso de pacientes (< 10 por 100) pueden presentar una evolución menos favorable. Esta evolución a la cronicidad es tanto más frecuente cuanto mayor es la alteración histológica en la fase aguda, especialmente si se asocian lesiones de proliferación de células epiteliales con formación de semilunas fibrocelulares en un porcentaje elevado de glomérulos. En estos casos, potencialmente graves, se pueden administrar inmunodepresores o pulsos de metil-prednisona durante la fase aguda, aunque la eficacia de estos tratamientos no está definitivamente establecida. Cuando estas formas graves evolucionan a la curación, la mejoría es mucho más lenta y la curación completa puede demorarse hasta 3 años.

Si bien el pronóstico de la GA es generalmente favorable, deberán detectarse los *casos potencialmente graves*. Una creatininemia elevada de manera persistente hará sospechar la presencia de formas rápidamente progresivas. Una hipocomplementemia que persiste más de 3 meses indicará posible glomerulonefritis membrano-proliferativa. Una proteinuria durante más de 6 meses podrá significar el paso a una forma crónica. Finalmente, debe recordarse que la persistencia de hematuria durante un año o más no ensombrece particularmente el pronóstico. La sospecha de cualquiera de estas formas evolutivas es una indicación para que el pediatra remita al paciente a un nefrólogo pediatra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berrios X, Lagomarsinio E, Solar E et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in Chile-20 years of experience. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 306.
- Besbas N, Ozaltin F, Catal F et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 levels in children with acute poststreptoccocal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 864.
- Coppo R, Amore R. New perspectives in treatment of glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 156.
- Hricik DE, Chung-Park M, Dedor JR. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1998: 339: 888.
- Jankauskiene A, Jakutovic M, Cerniauskiene V et al. Echocardiographic findings in children ill with acute postinfectious glomerulonephritis. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 500.
- Kasahara T, Hayakawa H, Okubo S et al. Prognosis of acute poststreptoccocal glomerulonephritis (APSGN) is excellent in children, when adequately treated. *Pediatr Int* 2001; 43: 364.
- Martín Govantes J. Glomerulonefritis aguda. *Pediatr Integral* 2005; IX (5): 353-60.
- Rodríguez-Iturbe B, Parra G. Síndrome nefrítico agudo. En: Gustavo Gordillo-Paniagua et al. Nefrología Pediátrica. 2ª ed. Madrid: Elsevier España, 2003. p. 171.
- Rodríguez-Iturbe B. Nephritis-associated streptococcal antigens: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1961.
- Siomou E, Kollios KD, Papadimitriou F et al. Acute nephritis and respiratory tract infection caused by Mycoplasma pneumoniae: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1103.
- Srivastava T, Warady T, Alon US. Pneumonia-associated acute glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2002; 57: 175.
- Sulyok E. Acute proliferative glomerulonephritis. En: Ellis D. Avner et al. Pediatric Nephrology. 5a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p. 601.
- Tasic V, Polenakovic M. Occurrence of subclinical post-streptoccocal glomerulonephritis in family contacts. *J Paediatr Chil Health* 2003; 39: 177.
- Turnberg D, Cook HT. Complement and glomerulonephritis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 223.

20.3 Síndrome nefrótico

S. Málaga-Guerrero

Las glomerulopatías pueden expresarse clínicamente durante la infancia como: *anomalías urinarias mínimas* del tipo de hematuria asintomática y/o proteinuria; *síndrome nefrítico*, caracterizado por el comienzo agudo de hematuria, edema, hipertensión y azotemia; *glomerulonefritis rápidamente progresiva*, situación que comporta fracaso renal agudo progresivo en el contexto de un síndrome nefrítico; *glomerulonefritis crónica*, cuando a la proteinuria y/o hematuria mantenidas se asocia un deterioro progresivo de la función renal y *síndrome nefrótico* (SN), entidad clínica caracterizada por la existencia de proteinuria masiva (principalmente albúmina), hipoproteinemia e hipoalbuminemia, que suelen acompañarse de edemas y dislipemia. Internacionalmente se aceptan como criterios de SN la presencia de proteinuria > 40 mg/m²/hora (50 mg/kg/día), hipoproteinemia < 6 g/dL e hipoalbuminemia < 2,5 g/dL, independientemente de la presencia o no de edemas e hipercolesterolemia.

El SN puede ser la forma de presentación clínico-biológica de diferentes enfermedades renales (Cuadro 20.3.1). Puede tratarse de una enfermedad renal primaria (*SN primario*) o manifestarse en el transcurso de una enfermedad sistémica con participación renal (*SN secundario*), como ocurre en el síndrome de Schönlein-Henoch, lupus eritematoso sistémico, sífilis congénita, diabetes mellitus tipo 1, amiloidosis, etc.

La generalización de la biopsia renal percutánea en la edad pediátrica y los últimos avances en genética molecular han facilitado el conocimiento de las diferentes entidades anatomoclínicas que forman parte de los SN primarios. Dentro de éstos y bajo la denominación de *SN idiopático*, se engloban fundamentalmente tres entidades: el *SN a cambios mínimos* (SNCM), la forma más frecuente; la *glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa con depósitos de IgM* y la *glomeruloesclerosis segmentaria y focal* (GESF). Completan el espectro histológico del grupo de SN primitivos la *glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar* y la *nefropatía membranosa*.

La incidencia anual de SN durante la infancia oscila entre 2 a 7 nuevos casos por cada 100.000 menores de 18 años, si bien la incidencia relativa de los diferentes tipos es muy variable. Así, mientras el SNCM representa más del 75% de los SN idiopáticos hasta los 12 años de vida, su frecuencia desciende hasta el 43% a partir de esta edad, momento en el que hacen su aparición otros procesos, como la glomerulonefritis mesangiocapilar y la nefropatía membranosa (Cuadro 20.3.2).

SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

Es una de las enfermedades renales más frecuentes en la edad pediátrica. Se caracteriza por la constatación de un SN en ausencia de lesiones renales específicas que justifiquen el trastorno de permeabilidad.

Anatomía patológica

Más del 90% de los casos presentan un riñón normal o lesiones difícilmente objetivables mediante microscopía óptica, por lo que se las denomina *cambios o lesiones mínimas*. El estudio ultraestructural permite detectar fusión de los podocitos de las células epiteliales, lesión inespecífica que se observa siempre que existe proteinuria importante y capaz de revertir tras el tratamiento. La inmunofluorescencia negativa es la norma en estos casos. Entre un 7-13% de los niños y adolescentes con SN idiopático presentan alteraciones compatibles con GESF, lesión que afecta preferentemente a los glomérulos yuxtamedulares y que provoca la hialinización del glomérulo. El estudio mediante microscopio de inmunofluorescencia pone de manifiesto depósitos de C3 e IgM fundamentalmente, con preferencia en las zonas esclerosadas. La glomerulonefritis proliferativa mesangial con depósitos de IgM representa el 2-3% de los niños con SN idiopático (Fig. 20.3.1). Continúa sin alcanzarse un consenso acerca de si estas lesiones constituyen formas de expresión de una misma enfermedad o se trata de entidades diferenciadas. En el momento actual, prevalece la idea de que el SNCM y la GESF son entidades dife-

Cuadro 20.3.1. Clasificación etiológica del síndrome nefrótico del niño

Trastornos genéticos
- Síndrome nefrótico típico
  - SN congénito tipo finlandés
  - Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
  - Esclerosis mesangial difusa
  - Síndrome de Denys-Drash
  - Displasia inmuno-ósea de Schimke
- Proteinuria con o sin síndrome nefrótico
  - Síndrome de uña-rótula. Síndrome de Alport
- Síndromes multisistémicos con o sin síndrome nefrótico
  - Síndrome de Galloway-Mowat
  - Síndrome de Charcot-Marie-Tooth
  - Síndrome de Jeune. Síndrome de Cockayne
  - Síndrome de Lawrence-Moon-Bield-Bardet
- Trastornos metabólicos con o sin síndrome nefrótico
  - Síndrome Alagille. Deficiencia de a-1-antitripsina
  - Enfermedad de Fabry. Acidemia glutárica
  - Glucogenosis. Síndrome de Hurler
  - Dislipoproteinemias
  - Citopatías mitocondriales. Drepanocitosis

Síndrome nefrótico idiopático
- SN con cambios mínimos
- Glomerulonefritis mesangial con depósitos de IgM
- Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
- Nefropatía membranosa
- Glomerulonefritis membranoproliferativa

Síndrome nefrótico secundario
- Infecciones
  - Hepatitis B y C. VIH
  - Paludismo. Sífilis. Toxoplasmosis
- Fármacos
  - Penicilamina. Oro
  - Antiinflamatorios no esteroideos. Pamidronato
  - Interferón. Mercurio. Heroína. Litio
- Trastornos inmunológicos o alérgicos
  - Enfermedad de Castleman. Enfermedad de Kimura
  - Picadura de avispa. Alergia alimentaria
- Tumores
  - Linfoma. Leucemia
- Glomerulopatías por hiperfiltración
  - Oligomeganefronía. Obesidad mórbida
  - Reducción nefrónica

Hedy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003; 362: 629-39.

Cuadro 20.3.2. Síndrome nefrótico idiopático: frecuencia relativa de los diferentes tipos histológicos

	Frecuencia 1-12 años (%)	*Frecuencia 13-19 años (%)*
SN a cambios mínimos	76	43
Glomeruloesclerosis segmentaria y focal	7	13
Glomerulonefritis membranoproliferativa	7	14
Nefropatía membranosa	2	22
Otras	8	8

Roth KS et al. Nephrotic syndrome: pathogenesis and management. Pediatr Rev 2002; 23: 237-47.

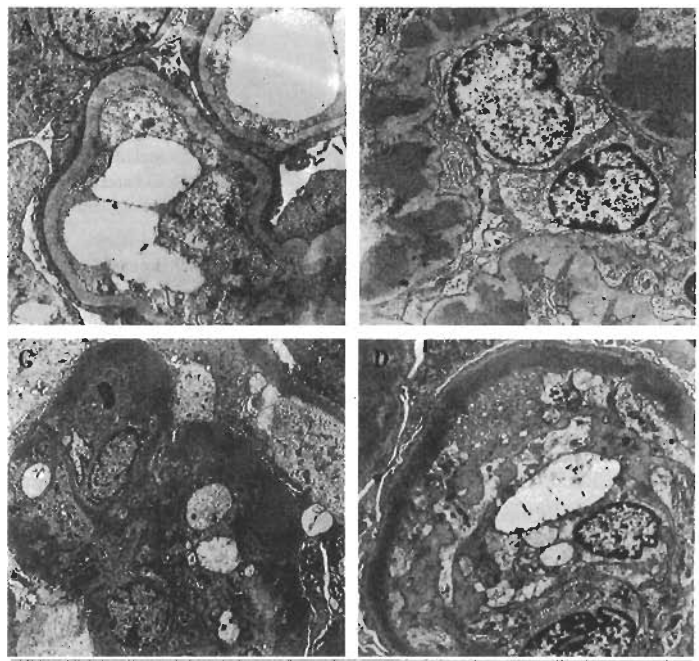


Figura 20.3.1. Microscopía electrónica en el síndrome nefrótico. A) Dos áreas de un glomérulo. Síndrome nefrótico ópticamente normal; intensa presión de podocitos, sin depósitos. B) Área capilar. Glomerulonefritis membrano-proliferativa: depósitos subendoteliales, hinchazón de células endoteliales y protrusión mesangial (reducción de luz capilar). C) Glomerulonefritis membranosa. Segmento del área capilar glomerular: depósitos electrodensos rodeados por espículas de material similar a membrana basal.
D) Glomerulonefritis membrano-proliferativa por depósitos densos en la membrana basal: esta estructura está engrosada y contiene en su interior una banda continua de material electrodenso (véase Fig. 20.4.1 en el capítulo siguiente.

rentes en cuanto a su etiopatogenia, comportamiento clínico, respuesta terapéutica y pronóstico a largo plazo.

Epidemiología

El SN idiopático es una enfermedad de la *infancia*, si se tiene en cuenta que el 50% aparecen en niños entre 1 y 4 años de vida y el 75%, en menores de 12 años. Sólo un 5% de los casos debutan antes del año de vida, denominándose entonces *SN congénito* (desde el nacimiento a los 3 meses) e *infantil* (3-12 meses). En estas edades, los trastornos genéticos y las infecciones congénitas constituyen las causas más habituales. Incide con mayor frecuencia en *varones* en una proporción de 3/2 con respecto a las mujeres, preferencia que no se observa al llegar a la adolescencia y edad adulta. Se inicia habitualmente con motivo de una infección intercurrente, en la mayoría de los casos de vías respiratorias altas, si bien puede aparecer con ocasión de un episodio alérgico de tipo estacional, picaduras de abejas o alergia alimentaria. La observación de que la incidencia familiar era mayor de la esperada en la población general, ha dado paso a la identificación de *formas hereditarias*, fundamentalmente en SN corticorresistentes, aunque también en corticosensibles. En los últimos años se ha conseguido un importante avance en la identificación genética-molecular de estas formas familiares.

Etiopatogenia

Todo apunta a que el aumento de la permeabilidad a las proteínas está relacionado con alteraciones funcionales inducidas por factores circulantes aún no identificados, lo que explicaría el carácter recidivante en brotes del SNCM o la inmediata recurrencia de la GESF en el injerto renal post-trasplante. En lo que concierne al SNCM, además de las alteraciones de la inmunidad humoral, como la disminución de los niveles de IgG y el aumento de los valores de IgM séricos, las modificaciones más relevantes afectan a la inmunidad celular. Se ha demostrado una respuesta proliferativa disminuida de los linfocitos T y una modificación de sus subclases. Por otra parte, el incremento relativo de algunos subgrupos de linfocitos T pudiera jugar algún papel en la producción de un factor circulante responsable del aumento de la permeabilidad del capilar glomerular.

En el suero y orina de los niños con SN activo se ha conseguido demostrar la presencia de una linfocina soluble supresora de la respuesta inmune y una elevación del receptor soluble de la IL-2, alteraciones ambas que desaparecen o se normalizan, respectivamente, en fase de remisión. Aunque todavía no se ha demostrado de forma absoluta el papel patogénico de esta u otras sustancias de secreción linfocitaria, esta teoría podría explicar la buena respuesta de la enfermedad al tratamiento con inmunodepresores y la remisión espontánea observada tras el padecimiento

Cuadro 20.3.3. Síndromes nefróticos de la infancia debidos a trastornos genéticos de los podocitos

Gen	*Locus*	*Proteína*	*Herencia*	*Modalidad de SN*
NPHS1	19q13.1	Nefrina	AR	Corticorresistente tipo finlandés (congénito)
NPHS2	1q25-31	Podocina	AR	Corticorresistente Debut: 3 m-5 a. GESF SNLM
FSGS1	19q13	α-actina-4 (α-ACTN4)	AD	Corticorresistente GESF
FSGS2	19q21-22	Desconocida	AD	Corticorresistente GESF
WT1	11p13	Factor de transcripción	AR (?)	Corticorresistente Síndrome de Frasier con GESF
WT1	11p13	Factor de transcripción	AD	Corticorresistente Síndrome de Denys-Drash Esclerosis mesangial difusa
SMARCAL1	2q35	Desconocida	AR	Corticorresistente Displasia inmuno-ósea de Schimke con GESF
LMX1B	9q34	Proteína del homeodominio-LIM	AD	Corticorresistente Síndrome uña-rótula
OCRL-1	Xq25-26	Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 5-fosfatasa	Recesiva ligada a X	Corticorresistente Síndrome de Lowe
Desconocido	Desconocida	Desconocida	AR	Corticosensible SNLM

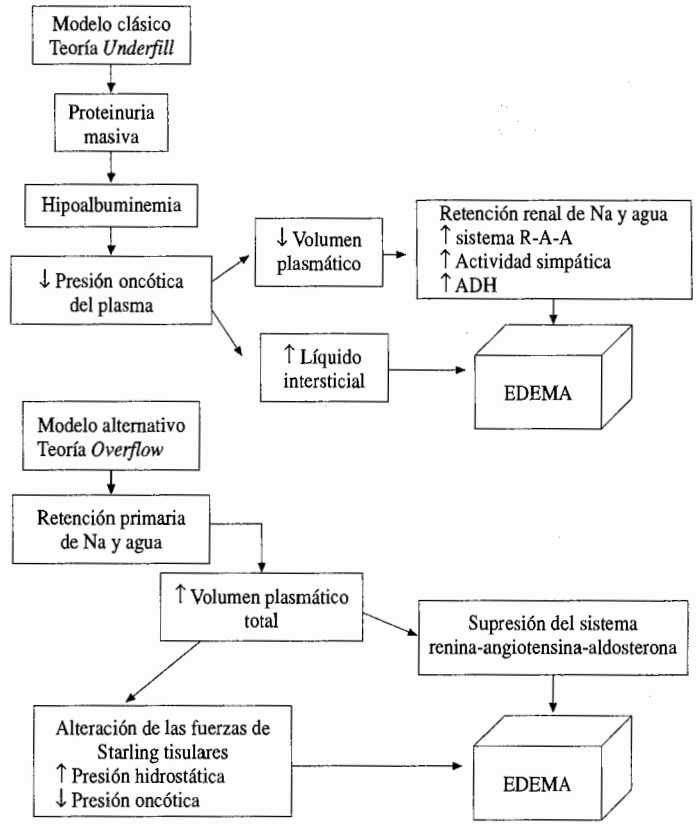


Figura 20.3.2. Fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico.

de algunas enfermedades infantiles que cursan deprimiendo la inmunidad celular, como el sarampión.

El trastorno responsable de la fuga proteica en el SN de origen genético es diferente y radica en defectos estructurales de los podocitos o de las proteínas que constituyen la membrana basal glomerular. Recientes investigaciones han identificado proteínas que se expresan en los podocitos e intervienen en la formación de puentes intercelulares, en la unión de estas células a la membrana basal glomerular MBG o en la consistencia y contractilidad del citoesqueleto. Defectos estructurales en estas proteínas estructurales ocasionan proteinuria masiva tanto en pacientes como en modelos experimentales (Cuadro 20.3.3).

Fisiopatología

El paso de moléculas a través del capilar glomerular se encuentra modulado por su tamaño y carga eléctrica. Estudios histoquímicos han demostrado que la pared del capilar glomerular se halla cargada negativamente, gracias a la presencia de glicoproteínas ricas en ácido siálico, en las superficies de las células endoteliales y epiteliales y de proteoglicanos del tipo del heparán sulfato, en las láminas raras interna y externa de la MBG. En condiciones de normalidad, esta barrera impide el paso de las proteínas de bajo peso molecular, que también están cargadas negativamente. En el SN idiopático tiene lugar un aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas, especialmente a la albúmina, por la desaparición reversible de la barrera polianiónica. Este comportamiento parece estar relacionado con el hecho de que el número de cargas negativas de la pared del capilar glomerular disminuye en estados proteinúricos y se normaliza en los períodos de remisión.

La proteinuria podría ser también el resultado de un aumento del tamaño de los poros de la MBG, causado por linfocinas que, al tiempo que originan la pérdida de la carga eléctrica negativa, lesionan directamente dicha membrana. El mecanismo de formación del edema, el síntoma clínico más relevante del SN, continúa sin estar suficientemente aclarado. Actualmente se siguen invocando dos teorías para explicar la retención de agua y sodio (Fig. 20.3.2). La *teoría clásica* (hipótesis *underfill*) atribuye el edema a una alteración del equilibrio de Starling. La presencia de proteinuria (albuminuria) masiva, que generalmente supera 1 g/m²/24 horas, condiciona la hipoalbuminemia, a la que también contribuyen la disminución de la síntesis, el aumento del catabolismo y el incremento de las pérdidas intestinales. Todo ello da lugar a una disminución de la presión oncótica del plasma (en condiciones de normalidad, aproximadamente el 80% es debida a su contenido en albúmina) que, al mantenerse por debajo de 2 g/dL, provoca una disminución del volumen plasmático por trasvase de líquidos al espacio intersticial, una disminución de la perfusión renal y un aumento de la reabsorción tubular renal de agua y sodio. La secreción aumentada de aldosterona, estimulada por la contracción del volumen plasmático, contribuye también a la retención de sodio. La hipovolemia induce, asimismo, la elevación de la hormona antidiurética, noradrenalina y dopamina, que actúan favoreciendo la retención de agua y sodio. El *modelo alternativo* (hipótesis *overflow*) defiende que la retención de sodio no es secundaria a la disminución del volumen plasmático, que puede encontrarse normal o incluso aumentado, sino que representa un evento intrarrenal primario de causa no aclarada. Una de las causas invocadas en la iniciación y mantenimiento del edema es la resistencia tubular a la acción diurética del factor natriurético atrial. La expansión del volumen plasmático y, secundariamente, el incremento de la presión hidrostática, propician la formación de edema. El reconocimiento de ambos mecanismos tiene, no sólo repercusiones teóricas, sino también prácticas en el tratamiento del edema.

Sintomatología

El cuadro clínico viene dominado por el edema, que puede aparecer de forma insidiosa, en el transcurso de días o incluso semanas. Es más evidente en zonas de tejidos laxos, como párpados, especialmente por las mañanas, para extenderse posteriormente a tobillos, escroto, labios mayores y dorso de espalda (Fig. 20.3.3). Se trata de un edema intersticial, blando, que deja fóvea y adopta un carácter postural. Ocasionalmente puede manifestarse en forma de anasarca, asociando ascitis y trasudado pleural. Como consecuencia de la acumulación de líquido en el tejido intersticial, aparece oliguria y ganancia de peso. La HTA no es un hallazgo habitual, ya que se constata sólo en el 10% de los casos y suele ser transitoria. Otro tanto ocurre con la hematuria macroscópica, por lo que su presencia debe hacer dudar del diagnóstico de SN idiopático. Puede detec-

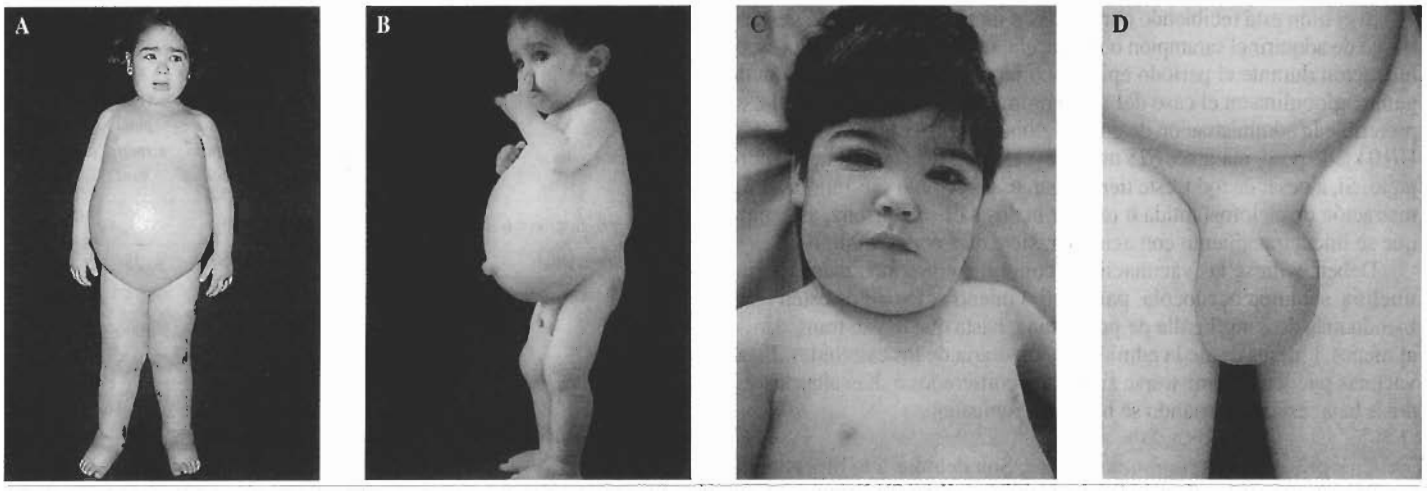


Figura 20.3.3. A) Edema generalizado en el síndrome nefrótico infantil. B) Síndrome nefrótico con predominio de ascitis. C) Edema palpebral. D) Edema intenso del escroto.

tarse microhematuria de forma transitoria hasta en un 23% de casos, sobre todo al inicio del cuadro.

Hallazgos de laboratorio

La sospecha clínica de SN se confirmará con la demostración de la *proteinuria masiva*, bien mediante el empleo de tiras reactivas de orina, albustix o similar (3+ ó 4+), la investigación del cociente proteína/creatinina en micción aislada > 3,5 mg/mg (400 mg/mmol) o la cuantificación en orina de 24 horas (> 40 mg/m^2/hora ó 50 mg/kg/día). La proteinuria del SNCM es altamente selectiva, constituida en su mayor parte por albúmina y pequeñas cantidades de otras proteínas de bajo peso molecular. Para constatar la presencia de una proteinuria selectiva, resulta muy útil la realización del *índice de selectividad* (aclaramiento de IgG/aclaramiento de transferrina). El 53% de los niños con SNCM tienen un índice de selectividad < 0,1 (proteinuria altamente selectiva), mientras que el 57% de los pacientes con GESF presentan proteinuria no selectiva (> 0,2). Un hallazgo que raramente falta es la presencia de cilindros hialinos y gránulo-hialinos (véase cap. 20.4).

El *sodio urinario* suele faltar en presencia de grandes edemas. Su determinación diaria resulta de gran utilidad para valorar el empleo de diuréticos y seguir la evolución, ya que el remonte de la natriuria se considera un indicio de que el SN tiende a remitir.

El cuadro biológico se completa al constatar en el proteinograma la presencia de *hipoproteinemia con hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia*. Las cifras de proteínas totales se mantienen por debajo de 6 g/dL y las de albúmina sérica, inferiores a 2,5-3 g/dL con elevación de las beta y alfa-2 globulinas.

La *dislipemia* es un hallazgo habitual del SN. Se caracteriza por la elevación de los triglicéridos y del colesterol, sobre todo de la fracción ligada a las proteínas de baja densidad (LDL-colesterol). También se observa elevación de la lipoproteína (a) y de la apolipoproteína B. La explicación a esta hiperlipidemia hay que buscarla en la sobreproducción hepática de lipoproteínas que, en los casos más graves, suele acompañarse también de una inhibición del catabolismo proteico. Es habitual constatar una correlación inversa entre la elevación de las lipoproteínas y la disminución de la albúmina sérica. El significado clínico de estas anomalías no está todavía suficientemente aclarado, si bien se ha demostrado experimentalmente que la hiperlipidemia puede actuar como un factor de desarrollo y progresión de lesiones de esclerosis renal.

En presencia de grandes edemas puede aparecer *hiponatremia*, en parte dilucional y también atribuida a la hiperlipidemia, capaz de falsear las cifras reales de natremia (pseudohiponatremia). Como consecuencia de la hipoproteinemia mantenida, el calcio sérico total se muestra disminuido, aunque el calcio iónico permanece normal. La disminución de proteínas transportadoras justifica que los niveles plasmáticos de T3 y T4 aparezcan disminuidos, aunque la producción de estas hormonas y la concentración de la fracción libre son, habitualmente, normales.

Desde el punto de vista inmunológico las fracciones C3 y C4 del *complemento* se mantienen siempre dentro del rango de la normalidad.

La normalidad de la *función renal*, estimada por las concentraciones plasmáticas de creatinina, urea o cistatina C, es la norma, aunque no es infrecuente que algunos niños puedan mostrar transitoriamente una moderada disminución de la función renal atribuible a la hipovolemia.

Se han descrito *alteraciones hematológicas*, como anemia microcítica y leucocitosis. La existencia de trombocitosis, el aumento del fibrinógeno y de los factores V y VIII, junto a la disminución de los factores IX, XI y, sobre todo, del XII, condicionan el estado de hipercoagulabilidad propio de estos pacientes. Esta situación es la responsable última de las complicaciones tromboembólicas características del SN, que se ven favorecidas, aún más si cabe, por la hipovolemia mantenida.

Complicaciones

Es preciso distinguir entre las complicaciones propias de la enfermedad y su evolución a largo plazo, de las atribuidas al tratamiento. Aunque pueden observarse precozmente, lo habitual es que aparezcan tras un período prolongado de evolución, especialmente en los niños con SN rebelde al tratamiento o con recaídas frecuentes.

Susceptibilidad a infecciones. Se atribuye fundamentalmente a la existencia de bajos niveles de inmunoglobulinas y del factor B del complemento, alteraciones de la quimiotaxis leucocitaria o de la opsonización bacteriana y defecto de la activación del complemento por la vía alterna, entre otras causas. En el pasado, muchos niños con SN fallecían a causa de complicaciones infecciosas, sobre todo por peritonitis neumocócica. Actualmente, este hecho constituye una rareza, pero las infecciones continúan siendo un problema, sobre todo cuando los niños reciben tratamiento inmunosupresor y están expuestos a las infecciones virales. En numerosas ocasiones son las complicaciones infecciosas las desencadenantes de las recaídas.

Dos son las complicaciones más serias de los pacientes con SN: *peritonitis y celulitis*. La primera se presenta en los SN con recaídas frecuentes con una incidencia entre el 2-6%. El *Streptococcus pneumoniae* es el germen causal más frecuente seguido de los gramnegativos. Las celulitis producidas por estreptococo del grupo B son más raras. Ante la menor sospecha clínica de peritonitis, se iniciará tratamiento con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima) a la espera de conocer el resultado bacteriológico. Las medidas que se han mostrado más eficaces para reducir significativamente estas infecciones han sido la administración de gammaglobulina específica varicela zoster en pacientes no inmunizados y la vacunación antineumocócica y antivaricela. En cuanto al empleo de vacuna antineumocócica, hay que tener en cuenta que, como los anticuerpos anticapsulares declinan en más del 50% un año después de la vacunación, el riesgo de adquirir la enfermedad reaparece transcurrido este tiempo. Por ello, la revacunación es preceptiva si el SN sigue en actividad y el paciente fue vacunado antes de los 5 años de edad. La vacunación antivaricela está especialmente indicada en los niños con SN corticodependiente y corticorresistente que no hayan sufrido todavía la enfermedad. Anualmente estos pacientes deben ser vacunados contra la gripe.

Si el niño está recibiendo corticoides o inmunosupresores y presenta riesgo de adquirir el sarampión o la varicela, se recomienda evitar la escolarización durante el período epidémico junto con la administración de gammaglobulina en el caso del sarampión. Para prevenir la varicela, es preferible la administración de gammaglobulina zoster hiperinmune (125 U/10 kg de peso, máximo, 625 unidades) en los 3 días que siguen al contagio. Si, a pesar de todo, éste tiene lugar, es preceptivo suprimir la administración de ciclofosfamida o reducir la dosis de prednisona, al tiempo que se inicia tratamiento con aciclovir, siete días como mínimo.

Deben evitarse las vacunaciones con virus vivos atenuados (poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis) mientras los niños estén recibiendo más de 2 mg/kg/día de prednisona, hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la administración diaria de los esteroides. Estas vacunas pueden administrarse si reciben corticoides a días alternos y a dosis baja, así como cuando se hallen en remisión.

Complicaciones tromboembólicas. Son debidas a la hipercoagulabilidad sanguínea y a los altos valores de plaquetas, fibrinógeno y alfa-2 antiplasmina. Los factores predictores de riesgo individual para esta complicación se pueden concretar en albúmina sérica < 2,5 g/dL, proteinuria > 10 g/24 horas, niveles muy elevados de fibrinógeno y bajos de antitrombina III (inferiores al 75% de los valores normales), asociados a hipovolemia. Los niños con SNCM tienen un relativo bajo riesgo de enfermedad tromboembólica que no supera el 5%. Los SN secundarios tienen mayor riesgo, así como los que cursan con recaídas, refractarios al tratamiento e intratables. Durante la infancia, las trombosis tienen lugar en los primeros tres meses tras el diagnóstico, sobre todo si se trata de lactantes, en cuyo caso suelen hacerlo durante el primer mes del diagnóstico. Las *localizaciones más frecuentes* son la trombosis de vena renal, los embolismos pulmonares y las trombosis arterial y venosa profundas, si bien episodios subclínicos de tromboembolismo son frecuentes y pueden pasar desapercibidos. En una significativa proporción, las complicaciones trombóticas arteriales o venosas pueden permanecer silentes. Aunque los anticoagulantes son los medicamentos de elección, el tratamiento de mantenimiento es el único aconsejado, ya que no se dispone de estudios controlados en niños.

Riesgo de arterioesclerosis precoz. La dislipemia del SN es intermitente y los *cambios ateromatosos* precoces pueden ser reversibles. Esto explicaría que las lesiones iniciales producidas durante las recaídas pueden resolverse durante las fases de remisión de la enfermedad, ya que la hipercolesterolemia no se mantiene el suficiente número de años como para constituir un grave riesgo de ateroesclerosis. Los pacientes con SN tienen varios factores de riesgo para desarrollar *enfermedad cardíaca isquémica*, como son: tendencia al tromboembolismo, hipercoagulabilidad, hiperfunción plaquetaria, terapéutica esteroidea y dislipemia. A pesar de ello, el infarto agudo de miocardio es una complicación inusual en la edad pediátrica.

Fracaso renal. La incidencia en niños nefróticos se estima en un 5% y de ellos el 85% asientan en el SNCM. Estudios recientes lo atribuyen a una disminución del coeficiente de ultrafiltración debido al marcado grado de fusión de los podocitos. La patogenia es multifactorial y en ella participan factores hemodinámicos e intrarrenales. Se conocen dos formas de presentación del fracaso renal agudo en niños: con TA normal o incluso alta, en los que la perfusión de albúmina puede resultar peligrosa; y con TA baja, síntomas de hipovolemia (palidez, piel fría, taquicardia y dolor abdominal) y grave hemoconcentración, que responden favorablemente a la expansión con seroalbúmina. El empleo combinado de tratamiento conservador y diuréticos consigue la recuperación en prácticamente todos los casos.

Correlación clínico-patológica

Los diferentes tipos histológicos observados en el SN idiopático pueden ser diferenciados de acuerdo a la edad de comienzo, respuesta a esteroides, existencia o no de hipertensión, hematuria e hipocomplementemia. La valoración conjunta de estos datos clínico-biológicos, junto a la posibilidad de evolución hacia la insuficiencia renal terminal, permite llegar al diagnóstico con un alto grado de fiabilidad en más del 75% de los casos (Cuadro 20.3.4). Así, pacientes entre 1 y 8 años de edad, con proteinuria selectiva, fracción C3 del complemento normal, ausencia de componente nefrítico (hematuria, hipertensión e insuficiencia renal) y respuesta favorable a corticoides, presentarán lesiones mínimas en la biopsia renal en más del 90% de los casos. Algunos pacientes, presentan lesiones proliferativas mesangiales difusas con depósitos de IgM. Las características clínico-biológicas no permiten diferenciarlas del SNCM, si bien la microhematuria y la hipertensión son algo más frecuentes. Aunque inicialmente se pensó que pudiera tratarse de una lesión de mal pronóstico, en el momento actual puede afirmarse que no presenta diferencia pronóstica alguna con el SNCM.

Cuadro 20.3.4. Correlación anatomoclínica del síndrome nefrótico primario de la infancia

	SN por lesiones mínimas	*Hiperplasia mesangial difusa*	*Glomérulo-esclerosis segmentaria y focal*	*Nefro-patía membra-nosa*	*GN mesangio-capilar*
Edad de presentación < 6 años	80	75	50	–	< 5
Hipertensión arterial	20	10-45	35-50	35	50
Hematuria microscópica	25	45-90	50-60	50-80	60
C3 bajo	< 5	0	< 5	Raro	75
Respuesta a esteroides	95	50-55	40	0	25
Insuficiencia renal terminal	Rara	4	21	12	45-75

Valores expresados en porcentajes.

La existencia de entidades como GESF, glomerulonefritis membranoproliferativa o nefropatía membranosa, deberán tenerse en cuenta en presencia de un SN que debuta en niños menores de 12 meses o mayores de 9 años, con proteinuria no selectiva, hipocomplementemia, hematuria o HTA persistente más allá de las dos primeras semanas de evolución de la enfermedad y que no responde al tratamiento esteroideo.

La GESF puede presentarse como enfermedad renal primaria o aparecer en el transcurso de una serie de procesos, como nefropatía por reflujo, nefropatía lúpica, glomerulonefritis membranosa o en cualquier situación que comporte una disminución de la masa nefrónica. Desde el punto de vista clínico, la GESF primaria es indistinguible del SNCM, si bien son datos orientativos la presencia de hipertensión desde el comienzo y la corticorresistencia precoz o tardía. Su diagnóstico implica siempre un pronóstico sombrío ya que el 30-50% de los casos desarrollan insuficiencia renal terminal a los 5 años de evolución. Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión glomerular se caracteriza por la presencia de esclerosis en una parte de algunos, pero no de todos los glomérulos. Las lesiones son más precoces en los glomérulos yuxtamedulares por lo que, para el diagnóstico precoz, es conveniente conseguir muestra de esa zona. Los glomérulos no esclerosados muestran fusión podocitaria. Aunque el patrón de inmunofluorescencia no es específico, es frecuente observar depósitos mesangiales de IgM y C3.

La nefropatía membranosa representa el 2-5% de todos los SN primarios. Teniendo en cuenta que un patrón histológico idéntico puede hallarse en los SN secundarios a hepatitis B y LES, entre otras entidades, deberán descartarse de entrada estos procesos. Se presenta habitualmente en niños mayores y la incidencia va aumentando con la edad, constituyendo la causa más frecuente de SN en el adulto. La microhematuria aparece en el 50-80% de los casos al inicio del cuadro y prácticamente todos los enfermos la padecen en el transcurso de la enfermedad. La hematuria macroscópica es menos frecuente, observándose en el 15-20% de los enfermos. Otro tanto ocurre con la HTA y la insuficiencia renal, que hacen su aparición a medida que la enfermedad progresa. En términos generales, esta presenta mejor pronóstico en el niño que en el adulto, observándose hasta un 50% de remisiones espontáneas, sobre todo cuando se consigue reducir la proteinuria.

La incidencia de glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar ha disminuido mucho en nuestro medio en los últimos años. El SN debuta más tardíamente que el SNCM y cursa con hematuria, hipertensión e hipocomplementemia. Es frecuente la constatación de un sín-

Cuadro 20.3.5. Indicaciones de biopsia renal inicial en el síndrome nefrótico del niño

- Comienzo antes del primer año de vida
- Comienzo después de los 10 años de edad
- Córtico-resistencia
- Recaídas frecuentes
- Niveles plasmáticos de C3 disminuidos desde el comienzo
- Persistencia de hipertensión, y/o hematuria macroscópica
- Insuficiencia renal persistente o no atribuida a hipovolemia
- Portadores de LES con proteinuria o síndrome nefrótico

Roth KS et al. Nephrotic syndrome: pathogenesis and management. Pediatr Rev 2002; 23: 237-47.

drome nefrítico agudo previo. Descensos más o menos importantes de la función renal se observan en el 50% de los casos, pero si está presente desde el comienzo, implica mal pronóstico de forma que, a los 10 años de evolución, uno de cada dos pacientes abocará a insuficiencia renal terminal.

Indicaciones de la biopsia renal

Desde el punto de vista asistencial, llegar al diagnóstico histológico es menos importante que conocer la respuesta al tratamiento esteroideo. Antes de iniciar el tratamiento, la biopsia renal está indicada cuando los hallazgos clínico-biológicos son orientativos de un diagnóstico diferente del SNCM. Durante la evolución, sólo cuando el paciente no responde adecuadamente al tratamiento convencional (Cuadro 20.3.5). Aun así, la indicación de biopsia renal en niños que, tras responder al tratamiento esteroideo, presentan recaídas múltiples o se comportan como corticodependientes está muy cuestionada. Su práctica suele obedecer más a motivos académicos ya que, tras su realización, no se suele modificar la actitud terapéutica programada. A pesar de que la biopsia renal percutánea es un procedimiento mínimamente invasivo, debe realizarse por manos expertas en centros especializados, donde se disponga de laboratorio de nefropatología con una experiencia contrastada.

TRATAMIENTO

Antes de proceder al tratamiento del SN, es preciso conocer los conceptos terminológicos consensuados internacionalmente que se recuerdan en el Cuadro 20.3.6.

Tratamiento sintomático

Comprende una serie de medidas encaminadas a mejorar el estado general del paciente y evitar complicaciones.

Régimen de vida. No existe evidencia científica de que el *reposo en cama* consiga modificar el curso de la enfermedad, por lo que estará indicado sólo en la fase inicial, en presencia de edemas generalizados e importantes. Como norma general, la existencia de proteinuria no debe impedir cierta actividad, incluso cuando ésta adquiera el rango nefrótico. Es preceptivo excluir o reducir la actividad deportiva, para reanudarla en las fases de remisión. La *hospitalización* está indicada exclusivamente en el brote inicial, con vistas a facilitar la valoración clínica y analítica del paciente. El tratamiento en régimen ambulatorio de las recaídas evita largas permanencias fuera del ambiente familiar y el riesgo de infecciones. El *apoyo psicológico* interesa sobre todo en presencia de edemas y síndrome de Cushing. Es imprescindible que se ofrezca a los padres una información clara y exhaustiva acerca de la naturaleza de la enfermedad y su posible evolución, así como de los efectos secundarios de la medicación. Recientes estudios sobre la calidad de vida de los niños con SN han confirmado que la mayor repercusión de la enfermedad recae precisamente sobre los progenitores.

Alimentación. *No está indicada restricción dietética alguna,* al no haber sido probado científicamente que dietas ricas en proteínas impliquen beneficio nutricional. El aporte proteico se atendrá por tanto a la

Cuadro 20.3.6. Síndrome nefrótico: conceptos terminológicos

Remisión: proteinuria < 4 mg/m²/hora o albustix negativo o indicios durante tres días consecutivos
Corticosensibilidad: remisión clínica y bioquímica sólo con corticoides
Respuesta tardía: remisión conseguida después de 4 semanas de tratamiento exclusivo con corticoides a 60 mg/m²/día
Recaída: reaparición de la proteinuria > 40 mg/m²/hora o albustix 3+/4+ durante una semana en un paciente en remisión completa
Recaídas frecuentes: dos o más recaídas en los 6 meses siguientes a la respuesta inicial o 4 ó más en cualquier período de 12 meses
Corticodependencia: dos recaídas consecutivas coincidiendo con la disminución de la dosis de prednisona, o bien en los 14 días siguientes de haberla suprimido totalmente
Corticorresistencia precoz: falta de respuesta tras 4 semanas de tratamiento con corticoides a 60 mg/m²/día junto con la administración de 3 pulsos intravenosos a días alternos de 6-metilprednisolona a razón de 30 mg/kg (dosis máxima, 1 g)
Corticorresistencia tardía: corticorresistencia presente en un paciente previamente corticosensible

Hogg RJ et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics 2000; 105: 1242-9.

cantidad recomendada para su edad y, preferiblemente, de elevado valor biológico. Las mismas recomendaciones son válidas en cuanto a la administración de grasas, por lo que no es necesario restringirlas a pesar de la hiperlipidemia. La mejor medida es administrar una dieta variada y, en lo posible, normal para su edad. Es importante *restringir la ingesta de agua y sal en la fase aguda* de la enfermedad, sobre todo si existen importantes edemas y oliguria. El aporte de 1-2 mEq/kg/24 horas (0,5-1 g/día) de cloruro sódico suele ser bien tolerado por los niños. Para la *restricción hídrica* se tendrá en cuenta la diuresis. Una regla práctica para calcular la cantidad de líquido que debe administrarse diariamente consiste en añadir 200 mL al volumen de la diuresis del día anterior. Una vez que el niño haya entrado en remisión, la alimentación seguirá siendo normal, pobre en sal y sin restricción de líquidos.

Tratamiento del edema. Se basa en el empleo de *diuréticos* con el fin de aumentar la diuresis y eliminar sodio. Por ello, están indicados en presencia de grandes edemas con compromiso cardiocirculatorio (hidrotórax, pericarditis) e hiperaldosteronismo secundario importante (natriuresis de ≤ 1 mEq/24 horas). También han demostrado su utilidad en los SN corticorresistentes o cuando existe una gran demora en la aparición de la crisis diurética. Los fármacos más utilizados son la *furosemida* como salurético y la *espironolactona* como antialdosterónico. Conviene ser precavidos en su empleo, por lo que se recomienda comenzar con dosis bajas, para evitar la posible aparición de respuestas intensas, capaces de agravar la hipovolemia y provocar cuadros de choque. La dosis inicial de furosemida, como fármaco de elección, será de 0,5 mg/kg/día, aumentando hasta 1-2 mg/kg/día, a repartir en dos dosis por VO o EV. La espironolactona se administrará al comienzo a 1-2 mg/kg/día, pudiendo llegarse hasta los 4-5 mg/kg/día. Si bien la respuesta suele ser débil y siempre tardía, tiene la ventaja de que previene el desarrollo de hipocaliemia. Como tercer fármaco puede utilizarse la *hidroclorotiazida* a dosis de 0,5-2 mg/kg/día, por vía oral.

El tratamiento exclusivo con diuréticos potentes puede agravar la hipovolemia y precipitar un cuadro de fracaso renal agudo. Por ello puede estar indicada la administración de soluciones de *seroalbúmina* pobre en sal al 20%, a la dosis de 0,5-1 g/kg (5 mL/kg) en perfusión EV durante 2-3 horas, seguida de la administración, también EV, de furosemida a 0,5-1 mg/kg. Esta pauta puede repetirse cada 8-12 horas en caso necesario. Antes de proceder a la administración de la solución de albúmina, es necesario constatar el estado del volumen plasmático y limitar su uso a los casos en los que se encuentra disminuido. Para establecer este diagnóstico son hallazgos orientativos la existencia de sed, hipotensión, reducida perfusión periférica y natriuria < 20 mEq/L. Una sobredosis de seroalbúmina puede provocar sobrecarga circulatoria, hiponatremia y edema

Cuadro 20.3.7. Protocolo de tratamiento del síndrome nefrótico idiopático

1. Episodio inicial
   Prednisolona, 60 mg/m²/día durante 6 semanas, seguido de 40 mg/m²/días alternos durante 4-6 semanas más. Retirada progresiva en las 8 semanas siguientes
2. Primeras dos recaídas
   Prednisolona, 60 mg/m²/día hasta la remisión, seguido de 40 mg/m²/días alternos durante 4 semanas. Retirada progresiva en las 8 semanas siguientes
3. Frecuentes recaídas
   Prednisolona, 0,5-1,0 mg/kg/días alternos durante 6-12 meses
4. Recaídas frecuentes con corticoides de mantenimiento > 0,5 mg/kg/días alternos
   Levamisol, 2,5 mg/kg/días alternos durante 4-12 meses
5. Recaídas frecuentes con corticoides de mantenimiento > 0,5 mg/kg/días alternos y presencia de afectos secundarios; factores de riesgo o recaídas con dosis de prednisolona > 1,0 mg/kg/días alternos
   Ciclofosfamida, 3 mg/kg/día durante 8 semanas ó 2 mg/kg/día durante 12 semanas.
6. Recaídas post-ciclofosfamida
   Reintroducir esteroides según pautas 2 y 3
7. Recaídas con altas dosis de corticoides (> 0,5 mg/kg/días alternos)
   Ciclosporina, 5 mg/kg/día durante uno ó más años
8. Recaída durante la administración de ciclosporina o a su retirada
   Micofenolato mofetil; tacrolimus; IECA

agudo de pulmón, por lo que es aconsejable monitorizar el hematocrito y la TA durante la perfusión.

Tratamiento específico

Corticoterapia. Los *esteroides constituyen el tratamiento de primera elección en el SN idiopático* (Cuadro 20.3.7). El objetivo principal de la corticoterapia es hacer remitir el cuadro clínico-biológico (proteinuria, hipoproteinemia, edemas e hiperlipidemia) evitando la aparición de efectos secundarios. Se desconoce si esta acción es debida a sus propiedades antiinflamatorias o inmunosupresoras. Se iniciará de forma precoz, una vez se haya constatado clínicamente que se trata de un SN idiopático o la biopsia renal haya confirmado el diagnóstico de SNCM. Se utiliza preferentemente la prednisona oral a dosis altas: 60 mg/m²/día ó 2 mg/kg/día (dosis máxima, 80 mg) durante 6 semanas, en dosis única matutina o en dos dosis, procurando administrar la mayor dosis en la toma de la mañana. La dosis se reduce a 40 mg/m²/días alternos durante las 4-6 semanas siguientes. Posteriormente se procede a suprimir la prednisona paulatinamente hasta completar dos meses más de tratamiento. Ocasionalmente pueden emplearse las dosis equivalentes de 6-metil-prednisolona u oxazolina. Una supresión más brusca suele ir seguida de recaídas más frecuentes. Con esta pauta la proteinuria desaparece en las primeras dos semanas en más del 50% de los casos; posteriormente, de manera progresiva, se normalizan el resto de las alteraciones biológicas.

En los niños en los que no se logra una respuesta en las primeras 4 semanas de tratamiento, puede intentarse la remisión mediante la administración a días alternos de 3 bolos de *metil-prednisolona* EV, a dosis de 1 g/1,73 m² (30 mg/kg). La ausencia de respuesta a este proceder permite catalogar al paciente como *corticorresistente precoz*.

Ante la *sospecha de una recaída* es aconsejable esperar un tiempo prudencial (habitualmente, una semana) antes de reintroducir los corticoides ya que, en ocasiones, la proteinuria remite espontáneamente. Una vez confirmada la recaída, se inicia la administración de prednisona a dosis de 60 mg/m²/día, pero sólo hasta tres días después de conseguida la remisión de la proteinuria. El resto del tratamiento seguirá la misma pauta del brote inicial.

Los pacientes que cursan con *corticodependencia o recaídas frecuentes* pueden beneficiarse de una tanda de 6 a 12 meses de prednisona a dosis suficiente para mantenerlos en remisión y administrada a días alternos. La dosis para los niños en edad escolar suele ser de 0,5 mg/kg, si bien en preescolares puede llegarse sin problemas a 1 mg/kg. Se ha podido demostrar que esta pauta no implica efecto deletéreo alguno sobre la velocidad de crecimiento durante la infancia. Más dudas existen cuando se trata de adolescentes.

Como ya ha sido mencionado si, una vez iniciado el tratamiento con esteroides, el niño adquiere varicela o sarampión, se procede a rebajar la prednisona a dosis "fisiológicas" (10 mg/día) y a administrar gammaglobulina hiperinmune o, en su defecto, gammaglobulina inespecífica.

Si el estudio histológico ha confirmado la existencia de otro tipo de lesión como proliferación mesangial difusa, GESF, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa o el cuadro debuta con "signos nefríticos", como hematuria, HTA, azotemia e hipocomplementemia persistente, están indicadas otras pautas de tratamiento.

Efectos secundarios del tratamiento hormonal. Pueden aparecer, tanto durante el tratamiento de ataque, como en la fase de retirada progresiva o de supresión. En la *fase de tratamiento inicial*, las complicaciones posibles son las crisis de depleción, con alcalosis hipoclorémica o hipopotasémica, hiponatremia, hiperkaliemia, tetania, hipocalcemia e HTA. El seguimiento de la pauta de tratamiento recomendada ha conseguido reducir la aparición de los rasgos característicos del síndrome de Cushing. Tampoco se han observado efectos desfavorables sobre el crecimiento, ni osteoporosis. A pesar de la ralentización de la velocidad de crecimiento constatado en todos los brotes, en las remisiones se asiste a una recuperación del ritmo de crecimiento (*catch-up*), consiguiéndose así que no se altere el pronóstico de la talla definitiva. En todos los niños sometidos a corticoterapia es necesario practicar un examen ocular periódico, para descartar el desarrollo de *cataratas subcapsulares*, ya que pueden aparecer hasta en el 10,3% de estos enfermos. El riesgo aumenta en los niños de menor edad. La administración prolongada de esteroides puede contribuir a la aparición de *osteoporosis* más o menos marcada.

Inmunosupresión. Los inmunodepresores (ciclofosfamida, clorambucilo, ciclosporina A, micofenolato mofetil, tacrolimus) pueden administrarse como fármacos alternativos a los esteroides, pero su aplicación, por sus conocidos riesgos debe estar reservada a profesionales experimentados. Como norma general, el empleo de inmunosupresores en el SN idiopático adoptará la siguiente pauta: no deben administrarse nunca como tratamiento inicial, sino en pacientes con SN corticosensible con intolerancia cortisónica grave, portadores de SN con recaídas frecuentes y en SN corticorresistentes. En muchos casos es recomendable mantener dosis bajas de prednisona, para evitar la depresión medular. En cada situación se valorará la toxicidad potencial del fármaco frente a su efectividad y se obtendrá el correspondiente consentimiento familiar.

Agentes alquilantes. El más empleado es la *ciclofosfamida* a dosis de 2-3 mg/kg/24 h, VO durante 12-8 semanas, respectivamente. Se administra en una sola dosis matutina, acompañada de una importante ingesta de líquidos, para evitar la cistitis hemorrágica. Antes de iniciar este tratamiento, es conveniente inducir la remisión de la proteinuria con prednisona oral. Para evitar la toxicidad gonadal no debe superarse la dosis acumulativa de 170-180 mg/kg. Es aconsejable asociar prednisona a dosis de 1 mg/kg/días alternos. Con esta pauta hasta un 70% de los niños consiguen mantenerse en remisión durante el primer año y un 44%, durante 5 años. El *clorambucilo* no parece ofrecer especiales ventajas sobre la ciclofosfamida. Se administra a la dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día (sin superar los 8 mg/kg como dosis acumulativa) durante 12-8 semanas, respectivamente, y los efectos secundarios son semejantes a los causados por la ciclofosfamida, incluyendo la toxicidad gonadal.

Ciclosporina A. Existe amplia experiencia con su empleo como fármaco de tercera elección en enfermos con SNCM que cursan con corticodependencia, presentan signos de toxicidad corticoidea y se han mostrado resistentes a los inmunosupresores habituales. Aunque la respuesta frente a este inhibidor de la calcineurina tiene lugar preferentemente en los SN corticodependientes, estos enfermos suelen recaer de inmediato tras la supresión del tratamiento. La dosis inicial es de 5-6 mg/kg/24 h, repartida en dos dosis cada 12 horas, VO, para mantener niveles plasmáticos entre 50-125 ng/mL. Es aconsejable asociar una dosis mínima de prednisona (0,5 mg/kg/día). El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la duración del tratamiento, por lo que parece razonable realizar una biopsia renal a los 2-3 años de iniciado el tratamiento con ciclosporina. Aunque la monitorización de los niveles de ciclosporina y creatinina séricas permite corregir posibles sobredosis, las lesiones histológicas pueden ocurrir incluso con valores de creatinina plasmática normales. En

pacientes que llevan largo tiempo recibiendo ciclosporina se ha ensayado la sustitución por el micofenolato mofetil. En las recidivas de los SN tratados con inmunosupresores se aplicará de nuevo la pauta esteroidea, ya que, en términos generales, tras la administración de un inmunosupresor puede modificarse la respuesta o sensibilidad para los corticoides.

Otros fármacos. El *levamisol*, un antihelmíntico con acción inmunomoduladora no exento de efectos secundarios, ha sido empleado en el tratamiento del SN corticodependiente y con recaídas frecuentes a dosis de 2,5 mg/kg a días alternos durante un año, solo o asociado a una dosis baja de prednisona. Los resultados han sido muy desiguales y de difícil valoración. Los efectos secundarios descritos, como neutropenia, agranulocitosis, dolores articulares, trastornos digestivos (vómitos, aumento de las transaminas), cutáneos (*rash*) y neurológicos (insomnio, hiperactividad, convulsiones), suelen ser transitorios. No se encuentra comercializado en España y hay amenazas de que pueda desaparecer del mercado farmacéutico a medio plazo.

Otras alternativas para los portadores de SN corticodependientes y corticorresistentes son la *mizoribina*, el *micofenolato mofetil y el tacrolimus*, aunque se precisan estudios controlados para confirmar su utilidad en estos casos. La *mizoribina*, inmunosupresor inhibidor de la síntesis de las purinas, ha sido ensayado en niños menores de 10 años con SN. La administración por VO de 10 mg/kg/día en tres dosis, dos veces a la semana durante 48 semanas, parece reducir el número de recaídas. Varios estudios han confirmado la utilidad del *micofenolato mofetil* (15 mg/kg) asociado a una dosis baja de prednisona (15-20 mg/m^2) a días alternos, en el control de pacientes con SN corticodependiente, con la ventaja de su buena tolerancia y escasa toxicidad. También en niños con SN corticodependientes el empleo de *tacrolimus* a dosis de 0,1 mg/kg, repartido en dosis cada 12 horas, ha conseguido una tasa de remisiones totales del 81%.

La *corticorresistencia precoz* exige un tratamiento individualizado. Últimamente se han logrado resultados esperanzadores con la administración conjunta de altas dosis de ciclosporina (150-200 mg/m^2/24 horas) y prednisona (30 mg/m^2/24 horas) diarias durante el primer mes y a días alternos durante los 5 meses siguientes, consiguiendo remisiones completas en un 42% de los casos y remisiones parciales en el 6% de los pacientes. En los niños resistentes a todo tipo de tratamiento pueden ensayarse de forma sintomática los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): captopril, enalapril (0,2-0,6 mg/kg/día), que han probado su valor como reductores de la proteinuria, si bien su manejo debe quedar limitado también a manos expertas.

La hiperlipidemia, presente en la mayoría de los SN de larga evolución, puede ser tratada con *derivados de la estatina*, inhibidores de la síntesis de colesterol, si bien no se dispone de suficiente experiencia en niños. El efecto negativo de la prednisona sobre el balance cálcico puede ser atenuado mediante la asociación de *suplementos de calcio* (1 g/m^2) o *vitamina D_3* (300-600 UI).

Apoyándose en la idea de que la administración de la pauta esteroidea convencional priva a los niños afectos de GESF de un tratamiento óptimo, se recomienda emplear en ellos una *pauta esteroidea intensiva* que comporta mayor dosis y duración más larga (hasta 12 meses) que la aplicada en el SNCM, asociada habitualmente a otros agentes citotóxicos. El tiempo medio para conseguir la remisión con este protocolo suele ser de tres meses. Se han descrito complicaciones asociadas a este tratamiento, como cataratas, hipertensión, retraso del crecimiento y complicaciones infecciosas.

Tratamiento del SN secundario. Suele ser sintomático. Rara vez existirán recursos etiológicos específicos (trombosis de vena renal, nefrosis por mercuriales, tridiona o plomo). En las nefrosis del LES puede ser necesaria la administración de corticoides o bolos de ciclofosfamida EV. En las restantes (SN secundario a púrpura anafilactoide, paludismo, nefrosis post-nefrítica) cabe ensayar con prudencia las pautas de la nefrosis idiopática.

Evolución y pronóstico

La evolución está íntimamente relacionada con la respuesta a los corticoides y la frecuencia de las recaídas. La constatación de un SN en un niño con las características clínicas y analíticas sugerentes de SN idiopático debe hacer pensar en un SNCM y, por lo tanto, sin esperar a realizar la biopsia renal, debe iniciarse tratamiento con corticosteroides, confiando en obtener una respuesta favorable, lo que se consigue en el 90% de los casos. La respuesta suele ser rápida, habitualmente en las primeras 2 semanas. El 10% restante presentará una corticorresistencia precoz y definitiva a este tratamiento.

Menos del 25% de los pacientes que responden sufren un *único brote* y no vuelven a presentar recaídas. Tres de cada cuatro casos presentarán *recidivas*, ocasionales o frecuentes (2 ó más en 6 primeros meses; 4 ó más en cualquier período de doce meses). Un pequeño grupo de enfermos se comportará como *corticodependiente* (recaída al disminuir la dosis de corticoides o en las dos semanas siguientes a su supresión), lo que significa que precisará la administración continua de una dosis baja de corticoides para permanecer en remisión prolongada.

El mayor número de recaídas durante los 6 primeros meses de la enfermedad, así como la menor edad de comienzo, determinan un curso más prolongado y recidivante. Por otra parte, es habitual que el número de recaídas tienda a disminuir con la edad y el tiempo de evolución. A pesar de todo ello, el pronóstico a largo plazo del SNCM es bueno, sin que se llegue a alterar la función renal. Se debe tranquilizar a los padres, informándoles de que, por regla general, las recaídas se irán tornando menos frecuentes con el paso de los años, para pasar a ser excepcionales tras 5-10 años de evolución. No obstante, estudios recientes llevados a cabo en adultos que habían sufrido SN durante su infancia han confirmado recaídas en más del 40%, sobre todo si el debut había tenido lugar antes de los 6 años y habían cursado de manera tórpida. No más de un 5% de los casos que responden adecuadamente a los corticoides mostrarán *corticorresistencia* tardía que hará necesario recurrir a otros fármacos citotóxicos. Sin embargo, algunos de estos pacientes abocarán a IRT por desarrollo de lesiones de GESF.

SÍNDROME NEFRÓTICO DEL PRIMER AÑO DE VIDA

De forma un tanto arbitraria, dentro del SN del primer año de vida se diferencia el que se presenta precozmente, de forma inmediata al nacimiento y antes del tercer mes de vida (*SN congénito*) del que debuta entre los 3 y 12 meses (*SN infantil*). En la mayoría de los casos el pronóstico es grave ya que invariablemente los niños acaban evolucionando hacia la insuficiencia renal terminal. El diagnóstico preciso se basa en clínicos y anatomopatológicos.

Dentro de los SN congénitos la situación más frecuente, que se inicia invariablemente antes del primer mes de vida, es el llamado *SN de tipo finlandés*, ya que fue en este país donde primero se describió y donde alcanza una alta incidencia: 1 de cada 8.200 nacimientos. La enfermedad se transmite con carácter AR. Se ha conseguido localizar el gen para esta enfermedad en el locus cromosómico 19q13.1 al que se le ha denominado *NPHS1*. La proteína codificada por ese gen de 26 kb y 29 exones, la *nefrina*, ya clonada y secuenciada, es una proteína transmembrana de 1.241 aminoácidos que se expresa sobre todo en los podocitos glomerulares y en la que el dominio extracelular presenta una estructura similar a las inmunoglobulinas (véase Fig. 20.4.2 en el capítulo siguiente). Tiene como función participar en la construcción de las estructuras extracelulares que forman la MBG. Aunque se han descrito más de 50 mutaciones, en su mayor parte en pacientes de fuera de Finlandia, sólo dos están presentes en más del 90% de los enfermos de este país.

Los niños afectos pueden reconocerse ya durante el período prenatal, al detectarse niveles de *alfafetoproteína* en el líquido amniótico hasta 10 veces más altos que el rango normal y placentas voluminosas, que pueden llegar a alcanzar hasta el 25-50% del peso del niño al nacimiento. Habitualmente se trata de neonatos pretérmino, de unas 35-38 semanas de gestación y de bajo peso en el 80% de los casos. Presentan edemas y distensión abdominal desde el mismo momento del nacimiento en el 25% de los casos y, en la primera semana de vida, en el 90%. La proteinuria, de gran intensidad, suele exceder los 20 g/L. Como consecuencia de ello, la hipoalbuminemia es muy acentuada, manteniéndose por debajo de 10-15 g/L en la mayoría de los pacientes. No es infrecuente el *exitus* precoz por infecciones. Los supervivientes abocan a IRT antes de los dos años de vida.

El *SN congénito tipo finlandés no responde al tratamiento con corticoides e inmunosupresores*, por lo que su empleo incluso puede incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas. El único tratamiento conservador consiste en conseguir un estado nutricional satisfactorio, controlar los edemas y prevenir las trombosis y las infecciones, hasta que el trasplante renal pueda llevarse a cabo. Ocasionalmente se han empleado el captopril o la indometacina, como medicación antiproteinúrica que permita espaciar las perfusiones de albúmina y mejorar el estado nutricional y la talla. Algunos centros han intentado reducir la proteinuria realizando una nefrectomía unilateral y otros han llegado hasta la nefrectomía bilateral seguida de trasplante renal cuando alcanzan los 8-9 kg de peso. La enfermedad no recidiva en el injerto. Gracias al manejo cuidadoso e individualizado que reciben estos pacientes en centros especializados se ha conseguido mejorar el pronóstico a largo plazo. En el momento actual se han conseguido supervivencias que, a los 5 años, alcanzan el 98 y el 82% para el niño y el injerto, respectivamente.

El SN del primer año de vida puede presentarse también como parte de enfermedades genéticas de afectación multiorgánica (síndrome uña-rótula, displasia tóraco-asfixiante de Jeune o el síndrome de Lawrence-Moon-Bield-Bardet, entre otros) y metabólicas (enfermedad de Fabry, deficiencia de α-1-antitripsina), así como secundariamente a infecciones (sífilis congénita, toxoplasmosis, rubéola, CMV, hepatitis B y C, VIH y malaria). El resto de los SN observados en el primer año de vida puede ser debido a numerosas lesiones histológicas (Cuadro 20.3.3), por lo que la biopsia renal resulta imprescindible para llegar al diagnóstico y sentar un pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antignac C. Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2002; 109: 447-9.
- Bagga A, Hari P, Moudgil A et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1114-20.
- Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P et al. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 45-50.
- Bayazit AK, Noyan A, Cengiz N et al. Mycophenolate mofetil in children with multidrug-resistant nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2004; 61: 25-9.
- Cansick JC, Lennon R, Cummins CL et al. Prognosis, treatment and outcome of childhood mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2769-77.
- Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res* 2005; 57: 54R-61R.
- Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* 2005; 365: 1797-806.
- Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol* 2004; 62: 245-59.
- Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 10-4.
- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003 23; 362: 629-39.
- Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 550-7.
- Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): vi75-vi78.
- Frange P, Frey MA, Deschenes G. Immunité cellulaire et traitement immunosuppresseur du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible. *Arch Pediatr* 2005; 12: 305-15.
- Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 101-4.
- Grimbert P, Audard V, Remy P et al. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 245-8.
- Habashy D, Hodson E, Craig J. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906-12.
- Hodson E, Knight J, Willis N et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD001533.
- Kawasaki Y, Suzuki J, Takahashi A et al. Mizoribine oral pulse therapy for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 96-8.
- Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 281-7.
- Makker SP. Treatment of membranous nephropathy in children. *Semin Nephrol* 2003; 23: 379-85.
- Málaga Guerrero S. Síndrome nefrótico. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Menéndez S, Málaga S, Antón M et al. Complicaciones a largo plazo de la corticoterapia prolongada en el síndrome nefrótico a cambios mínimos. *Nefrología* 1999; 19: 177-80.
- Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2437-44.
- Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Pediatric nephrology. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. p. 543-56.
- Niaudet P. Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles. *Néphrol & Thérap* 2005; 1: 63-70.
- Norona B, Valentín M, Gutiérrez E et al. Tratamiento del síndrome nefrótico a cambios mínimos córtico-dependiente con micofenolato mofetil. *Nefrología* 2004; 24: 79-82.
- Papez KE, Smoyer WE. Recent advances in congenital nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 165-70.
- Ruth EM, Landolt MA, Neuhaus TJ et al. Health-related quality of life and psychosocial adjustment in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 2004; 145: 778-83.
- Santos F. Síndrome nefrótico. *An Pediatr Contin* 2004; 2: 223-9.
- Sumegi V, Haszon I, Ivanyi B et al. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1354-60.
- Tang S, Tang AW, Tam MK et al. Use of tacrolimus in steroid- and cyclophosphamide-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: E13-5.
- Ulinski T, Dubourg L, Said MH et al. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 482-5.

20.4 Diagnóstico diferencial de la proteinuria

A. Giménez-Llort, J. Vila-Cots

La enfermedad renal asociada a proteinuria fue referida por Bright hace más de ciento cincuenta años. La proteinuria se define como la presencia de proteínas en orina y se considera anómala cuando las proteínas cuantificadas en la orina son superiores a 4 mg/m²/hora o 100 mg/m²/día o 150 mg/día referida a la superficie corporal del adulto. El glomérulo filtra 2-4 g diarios de orina que son reabsorbidos prácticamente en su totalidad por el túbulo proximal por un proceso de endocitosis.

Es frecuente que los términos *albuminuria* y *proteinuria* se utilicen como sinónimos, hecho incierto si se considera que sólo el 20% de las proteínas excretadas corresponden a albúmina. Hay una relación inversa entre la edad y la excreción urinaria de proteínas, siendo muy intensa en RN y prematuros. El 50% de las proteínas excretadas por la orina corresponden a la *proteína de Tam-Horsfall*, aportando la matriz de los cilindros urinarios, a la albúmina le corresponde un 20%, inmunoglobulinas (12%), alfa-1-glicoproteína (2%), transferrina (2%), haptoglobina (0,3%), cadenas ligeras (7%), lisozima (0,5%) y beta 2 microglobulina (0,07%). El riñón representa un importante regulador para estas proteínas con un decisivo papel metabólico en otros sistemas y órganos.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA PROTEINURIA

El más rápido y eficaz es el de las *tiras reactivas* impregnadas por azul de tetrabromofenol, que detecta concentraciones de proteínas superiores a 20-30 mg/dL, esencialmente albúmina. En orinas concentradas,

alcalinas o contaminadas, dicha técnica puede dar falsos positivos y tampoco detecta proteínas de bajo peso molecular y la *proteína de Bence-Jones*. La intensidad del color azul que tiende a verdoso se clasifica de una a cuatro cruces según su intensidad. Cuando se detecta negatividad en la tira reactiva, la proteinuria puede oscilar en alrededor de 150 mg/L, 300 mg/L corresponden a una cruz, 1 g/L corresponde a dos cruces, 3 g/L a tres cruces y, cuando se observan cuatro cruces, ya se trata de una proteinuria masiva.

La *cuantificación de la proteinuria* es importante para el seguimiento de los pacientes y, a la vez, indicador de afectación renal. Hay diversas técnicas: precipitación de las proteínas a pH ácido, principalmente por el ácido sulfosalicílico (el más utilizado), método Biuret y el método Lowry. El primero detecta todas las proteínas sensibles a concentraciones de 0,25 mg/dL, incluso las de bajo peso molecular. Altas dosis de penicilina y el contraste yodado pueden dar falsos positivos.

Valores normales

Mediante las tiras reactivas ya es conocida la relación entre cruces de proteinuria y cifras de proteínas en orina. Tanto en *orina de doce como de veinticuatro horas*, la proteinuria será normal por debajo de 4 mg/m²/hora, patológica por encima de 4 hasta 40 mg/m²/hora y, por encima de estos límites, la proteinuria se considera de rango nefrótico.

En niños incontinentes, para evitar el sondaje uretral, se utiliza el *cociente proteína/creatinina*, que tiene la ventaja de requerir una muestra de orina matinal, no se corrige por la superficie corporal y tiene una buena correlación con la excreción de creatinina y proteínas a lo largo de veinticuatro horas. Este cociente viene dado por las siguientes unidades: *mg/mg* o *mg/mmol*. En mg/mg es normal hasta 0,5 en niños menores de dos años, inferior a 0,2 en mayores de 2 años. Entre 0,2-1 mg/mg, la proteinuria es ligera, entre 1-3 mg/mg es moderada y, por encima de 3, se considera de rango nefrótico. En otras unidades (mg/mmol) por debajo de dos años, un cociente proteína/creatinina menor de 25 mg/mmol debe ser considerado normal. Valores entre 25 y 100 mg/mmol refieren una proteinuria leve, entre 100 y 500 mg/mmol, proteinuria moderada y, por encima de 500 mg/mmol, es considerada ya proteinuria intensa. La definición de proteinuria de rango nefrótico por encima de 40 mg/m²/hora equivale a un valor de 250 mg/mmol. El índice proteína/creatinina puede estar elevado en pacientes desnutridos y con afectación de la masa muscular, por presentar una tasa baja de excreción de creatinina.

Proteínas urinarias específicas

Se deben considerar: microalbuminuria (índice albúmina/microalbuminuria), β_2-microglobulina y selectividad de la proteinuria.

Microalbuminuria (índice albúmina/microalbuminuria). Se define como la excreción subclínica de la albúmina que es detectada mediante técnicas especiales. En un adulto, la excreción de albúmina normal se sitúa entre 30 y 300 mg/día. En niños el cociente albúmina/creatinina es de alrededor de 2,5 mg/mmol, en adultos los valores son de alrededor de 3,5 mg/mmol. Este índice se efectúa en niños pequeños por la dificultad que implica la recogida de orina de veinticuatro horas. La excreción renal de albúmina se encuentra elevada en: ejercicio físico intenso, enfermedad aguda, fiebre, cardiopatía grave, infección urinaria, menstruación, hipertensión arterial maligna y cetoacidosis.

La incidencia de microalbuminuria en niños y adolescentes varía entre el 7 y el 20%. Es la primera manifestación clínica en la nefropatía diabética, pero no en todas las diabetes mellitus que desarrollan microalbuminuria hay progresión de la enfermedad renal. En adolescentes diabéticos, alteraciones de la TA nocturna (detectadas mediante el MAPA), aparecen antes que la microalbuminuria. El control de la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus se aconseja al menos anualmente y a los cuatro o cinco años del comienzo de la diabetes o al inicio de la pubertad (véase cap. 12.20).

Pacientes que han padecido síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea precisan de un seguimiento a largo plazo. En un seguimiento de 19 niños que lo padecieron de forma epidémica asociado a diarrea (*E. coli* 0157:H7), se demostró más microalbuminuria (32%) en relación al grupo control (5%). No se observaron diferencias entre la tensión arterial y filtrado glomerular de ambos grupos. De ahí la utilidad de utilizar la microalbuminuria como indicador de la evolución o pronóstico de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que se han referido casos de falsos positivos en test para microalbuminuria.

β_2-microglobulina. Concentraciones elevadas en orina de proteínas de bajo peso molecular pueden indicar lesión del túbulo proximal renal y también daño parenquimatoso renal provocado por fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos), metales pesados (mercurio) y nefritis intersticiales de otras etiologías. La que ha sido estudiada de un modo más amplio es la β_2-microglobulina, cuyas concentraciones pueden ser medidas por radioinmunoensayo o metodología enzimática. Un daño en el túbulo proximal produce una disminución de la reabsorción de la β_2-microglobulina y, a la vez, un aumento de la excreción urinaria. Las concentraciones de β_2-microglobulina en orina, después de los tres meses de edad, deben estar por debajo de 0,4 mg/L. Por tanto, cifras superiores indican daño o alteración a nivel del túbulo proximal. A la β_2-microglobulina se la ha denominado clásicamente *proteinuria tubular* conjuntamente con la lisozima y proteína ligada al retinol, por sus características de bajo peso molecular.

Selectividad de la proteinuria

La nefelometría analiza las proteínas urinarias por medio de su tamaño molecular y calcula la selectividad de la proteinuria, de mayor a menor tamaño molecular, lo cual diferencia la proteinuria de origen glomerular de la tubular. Esta técnica puede ayudar a tipificar el síndrome nefrótico, mientras que, entre los pacientes con glomerulonefritis crónicas, la mayoría presentan proteinuria no selectiva. El síndrome nefrótico idiopático con lesiones glomerulares mínimas presenta proteinuria selectiva compuesta por un porcentaje alto de albúmina (véase cap. 20.3). Actualmente, las técnicas de selectividad de las proteínas en orina se utilizan poco.

Tipos de proteinuria

La proteinuria puede presentarse aislada o bien asociada a sintomatología renal como: insuficiencia renal, hematuria o hipertensión arterial.

PROTEINURIA AISLADA. FORMAS BENIGNAS

Forma funcional. Es la más frecuente y benigna, va asociada a cuadros febriles, estrés, ejercicio físico importante e insuficiencia cardíaca congestiva. Una vez desaparecida la causa, debe confirmarse la negativización de la proteinuria. Es debida a cambios hemodinámicos que provocan un aumento en la filtración glomerular de las proteínas plasmáticas. El pronóstico es bueno y no indica progresión de enfermedad renal.

Forma idiopática transitoria. No se asocia a ningún tipo de anomalía renal; es una forma benigna frecuente en niños adolescentes y jóvenes adultos.

Forma idiopática intermitente. Es intermitente, de carácter benigno y no va asociada a otras manifestaciones renales.

Proteinuria ortostática o postural. Se observa en el 2 al 3% de la población infantil y puede presentarse de forma constante o intermitente; es una proteinuria asintomática, diurna y no excede el rango nefrótico. Es más frecuente en el sexo femenino y en la adolescencia; su tendencia natural es que remita con el paso del tiempo pero, alrededor del 15 al 20% son persistentes. El mecanismo no está claro, se ha atribuido a factores hemodinámicos a nivel glomerular, enlentecimiento de la vena renal, a mediadores inmunológicos a nivel del parénquima renal, a un aumento del flujo plasmático renal o a un aumento del sistema renina-angiotensina. El *diagnóstico* se basa en cuantificar la proteinuria por separado, con recogida de orina de doce horas cuando el paciente esté en fase de actividad normal y también en reposo. Si la proteinuria es de origen ortostático, en reposo será negativa y en actividad persistirá. En los niños incontinentes que no es posible recoger la orina de doce horas, se medirá la proteinuria mediante el índice proteína/creatinina en la primera orina matutina previa micción antes de dormir. En estudios de seguimiento de estos pacientes durante treinta años de evolución no se ha referido

Cuadro 20.4.1. Causas de proteinuria según sus mecanismos fisiopatológicos

Enfermedad renal
- Causas glomerulares
  - Alteración o daño de las membranas basales:
    - Glomerulonefritis aguda o evolutiva
  - Pérdida del anión glomerular: síndrome nefrótico con lesiones glomerulares mínimas (Fig. 20.4.1) - síndrome nefrótico "tipo finlandés" (Fig. 20.4.2)
  - Aumento de la permeabilidad glomerular
  - Alteraciones de factores hemodinámicos: insuficiencia renal crónica terminal hiperreninemia postnefrectomía y diabetes mellitus (fases precoces)
- Causas tubulares (disminución reabsorción tubular)
  - Enfermedades hereditarias:
    - Síndrome de Fanconi
    - Síndrome de Lowe
    - Galactosemia
  - Enfermedades adquiridas:
    - Intoxicación por vitamina D
    - Abuso o uso indebido de analgésicos
    - Intoxicación por metales pesados
    - Necrosis tubular aguda

Otras enfermedades
- Albuminuria después de transfusiones repetidas
- Proteínas y enzimas de origen no renal como:
  - Hemoglobina (anemia hemolítica)
  - Mioglobina (rabdomiólisis)
  - Lisozima (leucemia)
  - Proteína de Bence-Jones (mieloma múltiple)
  - Amilasa (pancreatitis)
  - Antígenos renales específicos (glomerulonefritis rápidamente progresiva, abuso de analgésicos, enfermedades del colágeno, neuroblastoma, carcinoma urotelial y melanoma)

aumento de la proteinuria, aparición de hipertensión arterial ni insuficiencia renal.

Proteinuria persistente aislada. Puede llegar a presentar problemas. La biopsia renal es normal, salvo en un porcentaje mínimo con lesiones glomerulares mínimas o fusión de los podocitos. En estos pacientes, a pesar de persistir la proteinuria, el pronóstico es bueno.

PROTEINURIA ASOCIADA A ENFERMEDAD RENAL

Este grupo engloba la proteinuria asociada a alguna manifestación renal, principalmente la hematuria. En la mayoría de los casos, la proteinuria es de origen glomerular, pero interesa clasificarla según sus mecanismos fisiopatológicos (Cuadro 20.4.1).

Mecanismos glomerulares. La proteinuria de causa glomerular está causada por alteraciones en las barreras de filtración, tales como la membrana basal glomerular y las células epiteliales, las cuales no se visualizan por histología. Dichas alteraciones permiten que la albúmina y globulinas de alto peso molecular estén en la orina (proteinuria selectiva). Un segundo mecanismo es la pérdida o reducción de las cargas glomerulares, las cuales contribuyen a disminuir la permeabilidad del glomérulo (proteinuria selectiva); es el mecanismo propio del síndrome nefrótico idiopático (Fig. 20.4.1) o a lesiones glomerulares mínimas y el síndrome nefrótico congénito "tipo finlandés" (Fig. 20.4.2). La reducción de la masa renal puede producir una proteinuria provocada por las nefronas residuales (hiperfiltración), que se observa en donantes de riñón para trasplante y en pacientes con riñón único.

Mecanismos tubulares. La proteinuria tubular está caracterizada por un aumento en la orina de proteínas de bajo peso molecular, provocada por una disminución de la reabsorción de éstas a nivel del túbulo proximal. Este tipo de proteínas son características del síndrome de De Toni-Debré-Fanconi y pueden ser útiles como marcadores en lesiones renales derivadas de procesos autoinmunes que provocan nefritis túbulo-intersticial. Presentan proteinuria de origen tubular enfermedades como: síndrome de Lowe, galactosemia, intoxicación por vitamina D, abuso de analgésicos, intoxicaciones por metales pesados (mercurio y plomo) y necrosis tubular aguda.

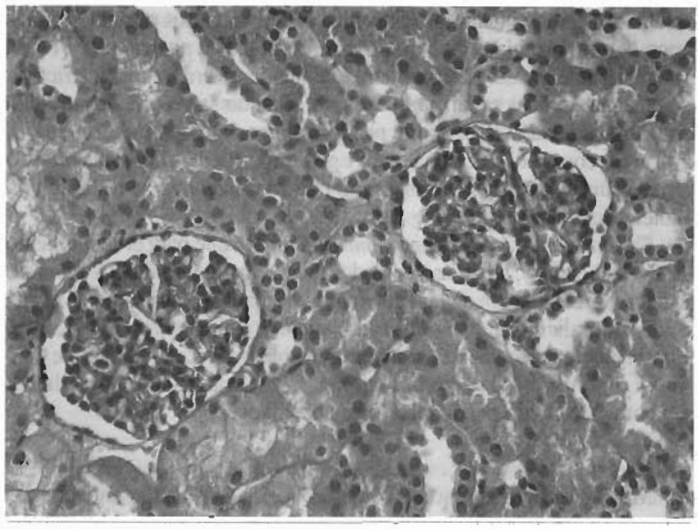


Figura 20.4.1. Nefrosis de mínimos cambios. Estructura glomerular normal al microscopio óptico.

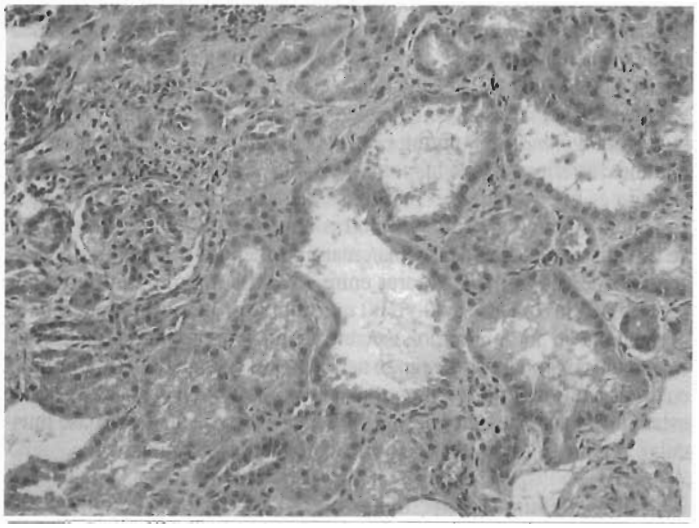


Figura 20.4.2. Síndrome nefrótico congénito tipo finlandés. Glomérulos normales y dilatación de túbulos proximales.

Otros mecanismos. El aumento de excreción de proteínas tisulares da lugar a la denominada proteinuria secretora. En neonatos (Cuadro 20.4.2) es característica la proteinuria de Tamm-Horsfall. La albuminuria puede presentarse después de transfusiones repetidas. Proteínas y enzimas de etiología no renal, como la hemoglobina (anemia hemolítica), mioglobina (rabdomiólisis), lisozima (leucemia), proteína de Bence-Jones (mieloma múltiple más frecuente en adultos) y amilasa (pancreatitis), pueden ser halladas en la orina de estos enfermos. La pérdida de ciertas proteínas tisulares antigénicas por la orina se puede observar en glomerulonefritis rápidamente progresivas, abuso de analgésicos, enfermedades del colágeno, neuroblastoma, carcinoma urotelial y melanoma (Cuadro 20.4.2).

PAUTA DIAGNÓSTICA ANTE UNA PROTEINURIA

La proteinuria aislada en la mayoría de los casos es benigna; favorece el pronóstico el que las cifras de proteinuria no superen el rango nefrótico (< 40 mg/m²/hora) y que tampoco vaya acompañada de hematuria, hipertensión arterial, insuficiencia renal e hipocomplementemia.

Cuadro 20.4.2. Causas de proteinuria en el neonato

Proteinuria fisiológica
Alteraciones vasculares
• Trombosis vena renal y arteria renal
• Necrosis córtico-medular
Enfermedades hereditarias
• Síndrome nefrótico congénito "tipo finlandés"
• Síndrome de uña-rótula
Enfermedades infecciosas
• Lúes
• Citomegalovirus. VIH
• Toxoplasmosis
Fármacos
• Componentes con mercurio
• Ingesta de IECA

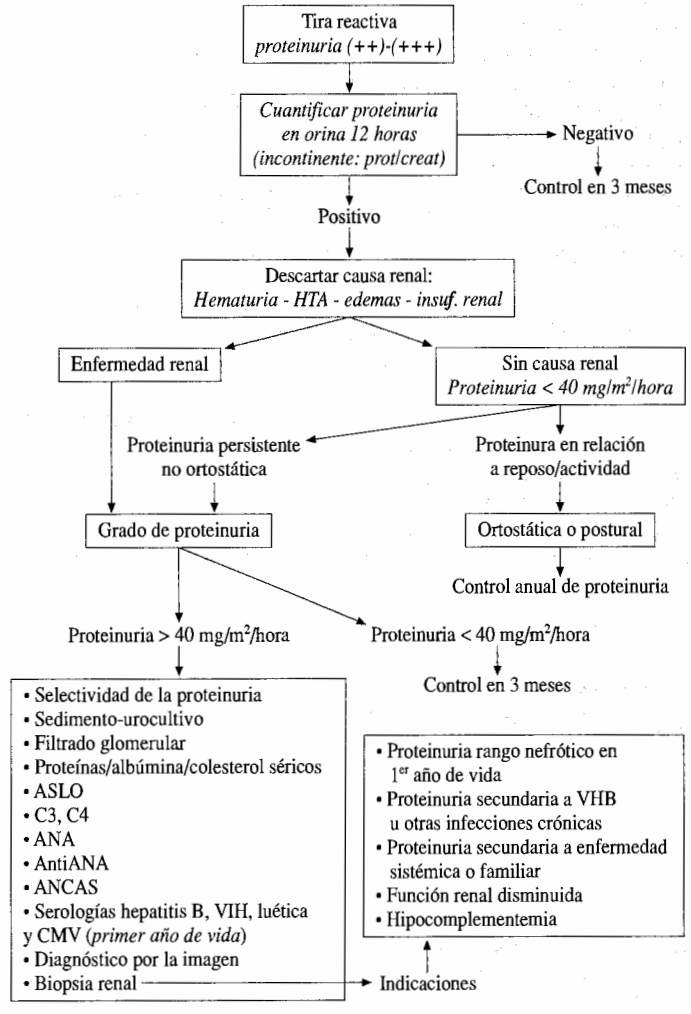


Figura 20.4.3. Algoritmo diagnóstico de la proteinuria.

Casi siempre el hallazgo de proteinuria aislada es casual y detectada por medio de tiras reactivas; lo normal es que desaparezca a las dos-tres semanas de evolución; si persiste se cuantificará en orina de doce horas y se solicitarán exámenes complementarios. Las fases de estudio para diagnosticar las causas de proteinuria están expuestas en la Figura 20.4.3.

TRATAMIENTO

Vendrá condicionado por la causa. No es necesario en la proteinuria funcional, idiopática transitoria, idiopática intermitente, ortostática o postural y la persistente aislada. Las dietas hiperproteicas pueden producir hiperfiltración y, a la vez, condicionar la progresión de las nefropatías. Por lo tanto, se aconseja que el aporte proteico sea de 1 a 1,2 g/kg/día, dentro de un aporte calórico adecuado. Otro factor que provoca hiperfiltración es la obesidad, por lo que a todos los pacientes obesos que presenten proteinuria se les aconsejará una dieta hipoproteica. En la progresión de la nefropatía hay dos indicadores importantes que son la proteinuria y la HTA, por lo que se tratará la HTA en estos pacientes si la hubiere. Se aconsejan hipotensores y antiproteinúricos a la vez como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), que actúan como frenadores de la nefropatía por reflujo y la nefropatía diabética. También se aconseja en las proteinurias de origen glomerular, como en la nefropatía por IgA, nefropatía de Schönlein-Henoch y algún tipo de síndrome nefrótico.

Hay evidencia de que los IECA y ARA II reducen el daño renal por uno o más mecanismos independientes de sus efectos hipotensores. Se postula que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son más específicos que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I. En estos fármacos hay que tener en cuenta el riesgo de hiperkaliemia e insuficiencia renal. Dentro del grupo hipotensor y antiproteinúrico, es destacable también la acción de los antagonistas del calcio, como el verapamilo y el diltiazem.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chiarelli F, Trotta D, Verrotti MA. Treatment of hypertension and microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 113-24.
- Ellis D, Vats A, Moritz Ml et al. Lon-term antiproteinurie and renoprotective efficacy and safety of Losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003; 143: 69-97.
- Fuiano C, Mazza G, Comi N et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 448-57.
- Garg AX, Clatk WF, Salvadori M et al. Health study investigators Microalbuminuria three years after recovery from Escherichia coli O157 hemolytic uremic syndrome due to municipal water contamination. *Kidney Int* 2005; 67: 1476-82.
- Guignard JP, Santos F. Laboratory investigations. En: Avner ED, Hasmon WE, Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5ª ed. Filadelfia: Lippincot Williams & Wilkins, 2004. p. 399-424.
- Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D et al. Evaluation and management of proteinuria and nephritic syndrome in children: recommendations from a paediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria risk, assessment, detection and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242-9.
- Krhiisagar AV, Joy MS, Hagan SL. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 695-707.
- Lopes CA, Levarin AC, Mian D Jr et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in normotensive adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 31-C.
- Milford DV, Robson AM. The child with abnormal urinalysis, haematuria and/or proteinuria. En: Webb NJ, Postlethwarte R. Clinical Pediatric Nephrology. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press, 2003. p. 73-101.
- National High Blood Pressure Education Program. Working Group on High Blood Pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (Suppl 4th Report): 555-76.

20.5 Diagnóstico diferencial de las hematurias

J. Rodríguez-Soriano

La *hematuria* constituye una de las circunstancias clínicas más frecuentes por las que un niño es investigado en búsqueda de una enfermedad renal. En general, la hematuria puede aparecer *aislada* (o acompañada de una proteinuria mínima) o *asociada a una proteinuria* significativa. Cada una de estas categorías incluye etiologías distintas y comporta un pronóstico diferente.

Definición y estudios de laboratorio

El diagnóstico de *hematuria macroscópica* (más de 500.000 hematíes/min) no ofrece dificultades, aunque es importante distinguir entre las orinas de color marrón oscuro, indicativo de una hematuria renal, y las orinas de color rojo, con o sin coágulos, que traduce un sangrado de las vías urinarias. La *hematuria microscópica* viene definida por una reacción positiva a sangre de la tira reactiva que contiene peróxido de ortotoluidina, o por la presencia de más de 3 hematíes/campo microscópico, de más de 5 hematíes/mm^3 o de más de 5.000 hematíes/min. La ausencia de hematíes en el sedimento urinario, a pesar de existir una reacción positiva a sangre en la tirita reactiva, debe alertar hacia el posible diagnóstico de hemoglobinuria o mioglobinuria. La *hemoglobinuria* se asocia generalmente a hemoglobinemia y el suero adquiere un color rosado. La *mioglobinuria*, sin embargo, no se acompaña de coloración del suero y su diagnóstico debe ser sugerido por antecedentes de traumatismo generalizado, ejercicio excesivo, polimiositis, mordedura de víbora o rabdomiólisis de origen diverso. La elevación en sangre de la creatinfosfocinasa y de otras enzimas musculares apoya la sospecha diagnóstica de mioglobinuria. No debe olvidarse que diversos colorantes pueden eliminarse por la orina y evocar un falso diagnóstico de hematuria: betacianina (remolacha), rodamina B (dulces), fenolftaleína (medicamentos), porfirinas, etc.

Dato fundamental en el enfoque diagnóstico inicial de una hematuria, aparte de comprobar la presencia o ausencia de proteinuria, es la caracterización del origen de la hematuria: glomerular o no glomerular. Un origen *glomerular* debe orientar hacia el diagnóstico de glomerulonefritis, mientras que un origen *no glomerular* indica un diagnóstico de hipercalciuria, litiasis, traumatismo renal, etc. Esta separación permitirá evitar estudios urológicos potencialmente peligrosos en los casos de origen glomerular o la práctica de una biopsia renal en casos claramente de origen no glomerular. El método más sencillo para establecer esta diferenciación es el *examen de la orina fresca* no teñida en un microscopio de contraste de fases. Una vez examinadas al microscopio de 50 a 100 células, el origen glomerular se sospecha cuando al menos el 10% del total de los hematíes examinados aparecen dismórficos y distorsionados, con salidas citoplásmicas que les dan un aspecto piriforme. Por el contrario, cuando el origen de la hematuria no es glomerular, los hematíes aparecen intactos en tamaño y morfología. No parece ser necesario, como han exigido algunos autores, que exista al menos un 80% de *hematíes dismórficos* para establecer el origen glomerular de la hematuria. La misma sospecha diagnóstica puede ser establecida examinando frotis del sedimento urinario fijados y teñidos con colorante de Wright. Las curvas de distribución volumétrica obtenidas mediante autoanalizadores automáticos muestran que los hematíes de origen glomerular son más pequeños y con curvas de distribución irregulares y asimétricas, mientras que los hematíes de origen no glomerular presentan un tamaño y distribución semejantes a los hematíes de la sangre venosa. El estudio del cociente volumen corpuscular medio de los hematíes urinarios/volumen corpuscular medio de los hematíes sanguíneos es siempre menor que 1,0 en las hematurias de origen glomerular y mayor que 1,0 en las hematurias de origen no glomerular. Debe entenderse que este método no es infalible y que existe un cierto número de pacientes con patología glomerular que no evidencian hematíes dismórficos en la orina. Ante cualquier hematuria, debe efectuarse siempre el examen microscópico del sedimento urinario para detectar leucocituria, cilindruria o bacteriuria. La presencia de cilindros hemáticos apoya el diagnóstico de hematuria de origen glomerular. No debe olvidarse que los hematíes pueden lisarse en orinas muy diluidas o muy alcalinas, especialmente si ha transcurrido un tiempo prolongado desde la emisión de la orina, lo que ha permitido la proliferación bacteriana.

Diagnóstico

La hematuria puede ser inicialmente macroscópica para hacerse microscópica tras un tiempo de evolución, o presentar siempre un carácter exclusivamente microscópico. Puede, asimismo, aparecer en un episodio único o cursar en brotes repetidos. Puede también adoptar un carácter permanente. Las causas más frecuentes de esta *hematuria recurrente* son la enfermedad de Berger, la enfermedad de Alport y la hematuria recurrente benigna, que son tratadas con detalle en ese capítulo. La hematuria puede asociarse a una proteinuria mínima, de escasa significación clínica, o de una proteinuria cuantitativamente significativa. La búsqueda de la proteinuria debe ser reiterada, ya que un único hallazgo negativo no excluye su demostración ulterior.

Las causas más frecuentes de hematuria en el niño se enumeran en el Cuadro 20.5.1. En general, el estudio morfológico de los hematíes urinarios permite deslindar entre las hematurias de origen glomerular y las de origen no glomerular. Las hematurias glomerulares suelen acompañarse de proteinuria significativa, incluso de un síndrome nefrótico, aunque ello no es un hecho obligado en las hematurias recurrentes. En otros casos, como en el curso de la glomerulonefritis aguda post-infecciosa, la proteinuria puede desaparecer antes que la hematuria.

Pauta diagnóstica. Se propone la detallada en la Figura 20.5.1. La *anamnesis* debe siempre investigar las características de la hematuria macroscópica: coloración, relación con la micción, duración, etc., así como las circunstancias acompañantes: antecedentes de traumatismo abdominal o lumbar, signos de irritación miccional, ejercicio previo, antecedente de infección respiratoria o cutánea. Los antecedentes familiares son extremadamente importantes, no sólo en lo que respecta a la presencia de hematuria, sino también con insuficiencia renal crónica, litiasis o sordera. La anamnesis familiar debe siempre ser completada con un estudio urinario mediante tinta reactiva de padres y hermanos. Este aná-

Cuadro 20.5.1. Causas de hematuria

Hematurias de origen glomerular (casi siempre asociadas a proteinuria)
- Glomerulonefritis aguda postinfecciosa
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Nefritis por *shunt*
- Nefropatía IgA o enfermedad de Berger
- Nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch
- Nefritis familiar o síndrome de Alport
- Hematuria recurrente benigna, familiar o no familiar
- Síndrome hemolítico-urémico
- Colagenopatías (lupus eritematoso diseminado, periarteritis nudosa)

Hematurias de origen no glomerular (casi siempre aisladas)
- Infección urinaria (cistitis hemorrágica)
- Litiasis renal
- Hipercalciuria idiopática
- Traumatismos renales
- Uropatías malformativas
- Poliquistosis y otras malformaciones renales
- Tumores (tumor de Wilms, rabdomiosarcoma vesical)
- Trombosis venosa renal
- Cuerpos extraños vesicales o uretrales
- Nefritis tubulointersticial aguda (medicamentos)
- Enfermedad hemorragípara
- Drepanocitosis
- Hipertensión arterial
- Malformaciones vasculares renales (hemangioma, fístula arteriovenosa, pinzamiento vena renal izquierda)
- Hematuria de "esfuerzo"

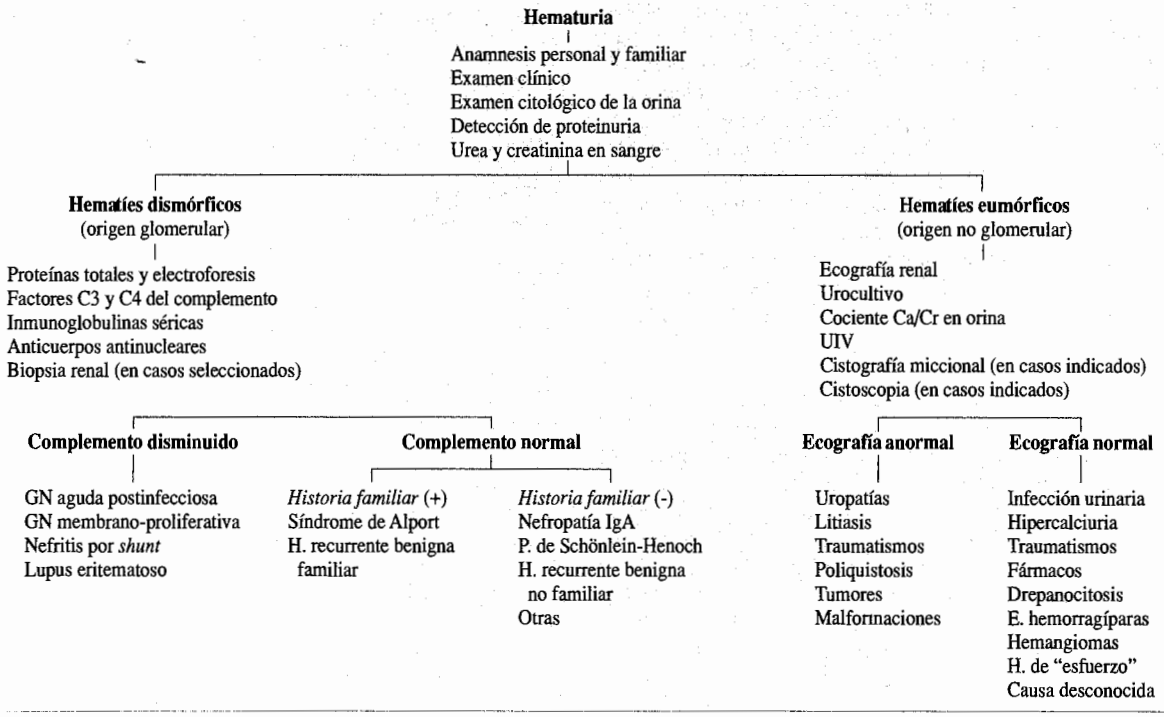


Figura 20.5.1. Enfoque diagnóstico de la hematuria en el niño.

lisis no debe realizarse una sola vez, sino que debe ser repetido durante varios días antes de asegurar la normalidad. El *examen clínico* puede detectar la presencia de edemas o púrpura cutánea, la presencia de una tumoración abdominal y la sensibilidad a la percusión de la zona lumbar. Es obligada la toma de la TA. Los *exámenes de laboratorio* iniciales deben siempre incluir un estudio citológico de la orina, un examen de la forma y tamaño de los hematíes urinarios, la detección de proteinuria y la determinación de urea y creatinina en sangre. Tras el estudio inicial es posible, en la mayoría de los casos, clasificar la hematuria como glomerular o no glomerular.

Hematurias de origen glomerular

Las hematurias glomerulares obligan a establecer un diagnóstico diferencial entre los diversos tipos de glomerulonefritis, cuya descripción se detalla en el capítulo 20.2. Este estudio analítico comporta la cuantificación de las proteínas totales en sangre y de sus fracciones, la determinación de los factores C_3 y C_4 del complemento, la determinación de las inmunoglobulinas plasmáticas y la búsqueda de anticuerpos antinucleares. En general, los niveles plasmáticos del factor C_3 del complemento son muy útiles para deslindar dos grandes grupos de enfermedades (Fig. 20.5.1).

Hematurias de origen no glomerular

La sospecha diagnóstica del origen no glomerular de una hematuria comporta la búsqueda de una de las etiologías enumeradas en el Cuadro 20.5.1. En esta circunstancia debe procederse a practicar un urocultivo, a calcular el cociente calcio/creatinina en orina matutina y a realizar una ecografía renal, técnica especialmente útil, ya que permite orientar rápidamente el diagnóstico. La UIV, la cistografía miccional y la cistoscopia sólo estarán indicadas en situaciones especiales. La causa más frecuente de una hematuria no glomerular es la *hipercalciuria idiopática*, con o sin litiasis renal acompañante. La hipercalciuria viene definida por una excreción urinaria de calcio superior a 4 mg/kg/día o por un cociente calcio/creatinina en orina matutina superior a 0,21. Estos niños hipercalciúricos pueden presentar brotes repetidos de hematuria macroscópica, que suelen desaparecer una vez corregida la hipercalciuria por un tratamiento adecuado. El establecimiento precoz de este diagnóstico es de gran importancia para evitar la reiteración de exploraciones innecesarias o potencialmente peligrosas.

En ocasiones todas las investigaciones, incluyendo estudios radiográficos, angiográficos o biópsicos, se revelan normales obligando a clasificar la hematuria como *esencial*, *idiopática* o *inexplicada*. En estos casos se demuestra con frecuencia, mediante la cistoscopia, el origen unilateral de la hematuria. Muchos de estos casos, aparentemente idiopáticos, pueden ser debidos al llamado fenómeno del "cascanueces", es decir, a la compresión de la venal renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior, que puede ser sospechado mediante la ecografía-Doppler renal y demostrado prestando atención a las imágenes obtenidas en la angiografía renal selectiva con sustracción digital o, menos invasivamente, en la aortografía por RM. De todas maneras, no está completamente demostrado que esta disposición vascular sea la causa de la hematuria, ya que se ha demostrado también en niños normales y con proteinuria ortostática, sin hematuria acompañante.

Una circunstancia particular es el hallazgo de una *hematuria microscópica asintomática* en un niño aparentemente sano, casi siempre en el curso de una visita médica rutinaria o de un examen escolar. Estudios obligatorios de *screening* urinario realizados en Japón durante un período de 13 años en más de 500.000 niños han establecido que su prevalencia es de 0,54% en niños de 6-11 años de edad y de 0,94% en niños de 11-13 años de edad. Esta microhematuria tiene con frecuencia un carácter transitorio, por lo que el hallazgo debe ser confirmado en análisis sucesivos. Si la microhematuria se revela como permanente y se acompaña de proteinuria significativa, estará indicada la práctica de una biopsia renal, pero ello constituye el hecho menos frecuente. Si la microhematuria es aislada, el urocultivo es negativo y la ecografía renal no muestra alteraciones, es correcto mantener una actitud expectante, con revisiones anuales. En tanto no aparezca proteinuria y la función renal y TA se mantengan normales, los padres pueden ser tranquilizados acerca del pronóstico, aun tratándose en muchos casos de una enfermedad de Berger poco sintomática.

NEFROPATÍA IgA (ENFERMEDAD DE BERGER)

En 1968, Berger y Hinglais describieron, un grupo de pacientes con hematuria recurrente o persistente, sin enfermedad sistémica acompañante que, en la biopsia renal, presentaban depósitos mesangiales predominantes de IgA y, en menor grado, de C_3 y de otras inmunoglobulinas. Esta nefropatía representa el 25-30% del total de casos de glomerulonefritis en adultos; aunque su incidencia en el niño es menor, constituye la causa más frecuente de hematuria macroscópica recidivante asintomática. En Japón, donde se realizan exámenes de orina rutinarios

en niños escolares y adolescentes, la incidencia de nefropatía IgA ha sido estimada en 4,5 casos/año por cada 100.000 niños de edad inferior a 15 años. Dado que las lesiones renales son muy semejantes a las observadas en la nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch, se piensa que ambas representan *una misma entidad patogénica*, aunque en la enfermedad de Berger exista ausencia de púrpura. La edad de aparición se sitúa entre 5 y 14 años, y ocasionalmente puede observarse con carácter familiar, asociada al locus 6q22-23, con una herencia dominante de penetrancia incompleta. Se ha descrito una cierta asociación con los antígenos HLA B35 y DR4, aunque no ha sido confirmada por todos los autores. Alelos de los genes codificantes de TNF-α, IFN-γ, IL-4 y CD14 han sido también implicados en el desarrollo o progresión de la nefropatía IgA.

Etiopatogenia

Es, en gran parte, desconocida. Dado que los episodios de la hematuria y otros signos de exacerbación aguda de la nefropatía ocurren en asociación con infecciones mucosas (del tracto respiratorio y digestivo, fundamentalmente), parece probable que la IgA circulante y la depositada en glomérulos tenga su origen en una producción exagerada de IgA por los linfocitos de sangre periférica y mucosas al ser activados por antígenos diversos en individuos genéticamente predispuestos. Esta estimulación puede también ejercerse por la absorción digestiva de proteínas antigénicas, ya que se ha podido demostrar una cierta relación entre la enfermedad de Berger y la dermatitis herpetiforme o la enteropatía inducida por gluten. Algunos autores han encontrado elevación de anticuerpos antigliadina de tipo IgA en estos enfermos.

Los hallazgos histológicos, mostrando depósitos glomerulares de IgA y C_3, sugieren que se trata de una *enfermedad por inmunocomplejos circulantes* que contienen IgA como inmunoglobulina predominante. La detección en sangre de inmunocomplejos ha dado resultados contradictorios aunque, cuando se utilizan técnicas muy específicas, puede demostrarse su presencia en fases activas de la enfermedad. Además de complejos inmunes, puede también demostrarse en sangre la presencia de otras macromoléculas conteniendo IgA (factores reumatoides o complejos conteniendo fibronectina). En el 20-50% de los pacientes existe un aumento de la concentración de IgA en sangre, que es polimérica y de tipo IgA1. Los complejos inmunes depositados en los glomérulos están también formados por subclases poliméricas de IgA1 que están glicosiladas anormalmente. El tipo de carbohidrato presente en las cadenas laterales de IgA1 parece jugar un papel decisivo en la patogenia de la enfermedad. Tanto enfermos con nefropatía IgA como con nefropatía de la púrpura de Schönlein-Henoch presentan una deficiencia de galactosa en los glicanos de dichas cadenas laterales, lo que es reconocido como extraño y da origen a la formación de autoanticuerpos antiglicano y complejos inmunes circulantes. Es posible que este defecto de galactosilación esté inducido por infecciones del tracto respiratorio superior o digestivo en individuos genéticamente predispuestos. Existe evidencia de que el sistema monofagocítico está saturado por la enorme producción de IgA polimérica y de que el aclaramiento hepático de IgA está alterado, lo que contribuiría a la elevación de la concentración circulante de IgA y a la formación de inmunocomplejos. Éstos pueden depositarse también en otros órganos tales como la piel.

Si bien parece evidente que la patología renal depende del atrapamiento de los complejos inmunes en el mesangio glomerular, se desconoce el mecanismo por lo que esto ocurre. Podría deberse simplemente a una fijación pasiva, dependiente del gran tamaño que pueden adoptar estos inmunocomplejos solubles, y a fagocitosis por las células mesangiales en presencia de C_3. Sin embargo, hoy día se piensa que existe un receptor mesangial específico que capta los complejos inmunes conteniendo IgA1. Los receptores más probables son el CD71 (receptor de la transferrina) y el receptor Fcα/μ. El depósito aislado de IgA ocurre sólo en el 15% de los pacientes. En la mayoría pueden también evidenciarse depósitos glomerulares de IgG y, en menor grado, de IgM. El factor C_3 y otros factores terminales del sistema complemento están también presentes en dichos depósitos, mientras que C_1 y C_4 son raramente observados. Ello sugiere que la activación del complemento se produce fundamentalmente por la vía alterna. La ausencia constante de hipocomplementemia permite deducir que la activación de complemento no tiene lugar de manera sistémica sino exclusivamente en el riñón. La activación

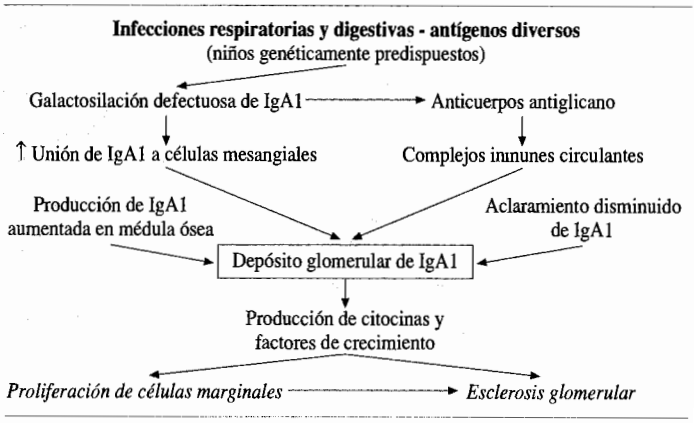


Figura 20.5.2. Fisiopatología de la nefropatía IgA.

de la célula mesangial por los depósitos de IgA1 estimula la producción de mediadores pro-inflamatorios tales como citocinas y factores de crecimiento que, a su vez, inducen la proliferación de la célula mesangial y el acúmulo de matriz extracelular, lo que puede llevar a la esclerosis glomerular (Fig. 20.5.2).

Anatomía patológica

Los hallazgos característicos sólo pueden demostrarse mediante microscopía de *inmunofluorescencia*. Consisten en depósitos mesangiales difusos y uniformes de IgA. En un tercio de los casos el material fluorescente puede adoptar una disposición más periférica, a lo largo de las asas capilares adyacentes. En la mayoría de las biopsias, se puede también observar la presencia de C_3, con una distribución semejante a la IgA y, en un número menor de casos, inmunofluorescencia más débil para IgG e IgM. La *microscopía electrónica* confirma la localización casi exclusivamente mesangial de los depósitos, aunque ocasionalmente pueden distribuirse cerca de las asas capilares o incluso en la zona subepitelial. La *microscopía óptica* demuestra lesiones heterogéneas y poco específicas. De acuerdo con la OMS, estas lesiones se clasifican en: lesiones glomerulares mínimas (tipo I); lesiones glomerulares mínimas con ligera expansión del mesangio e hipercelularidad (tipo II); glomerulonefritis focal y segmentaria afectando a menos del 50% de los glomérulos (tipo III); proliferación mesangial difusa (tipo IV); glomerulonefritis proliferativa difusa con semilunas afectando a más del 80% de los glomérulos (tipo V).

Clínica

La enfermedad se caracteriza por la presencia de *episodios recurrentes de hematuria macroscópica*, que aparecen en el curso de infecciones inespecíficas, generalmente del tracto respiratorio superior. La hematuria se acompaña, en el 40% de los casos, de dolor abdominal y, más ocasionalmente, de dolor lumbar. En el sedimento urinario puede también observarse un aumento característico del número de macrófagos, cuando se identifican mediante anticuerpos monoclonales específicos (anti-CD68). La proteinuria suele acompañar a la hematuria y raramente alcanza suficiente intensidad para dar origen a un síndrome nefrótico. Existe un perfil polipeptídico característico de la proteinuria cuando se estudia por electroforesis capilar asociada a espectrometría de masas. La función glomerular puede estar transitoriamente disminuida durante el brote hematúrico, que hace confundir el diagnóstico con el de una glomerulonefritis aguda post-infecciosa. Sin embargo, no suelen existir edemas o hipertensión arterial. La fracción C_3 del complemento es normal, pero ya se ha mencionado que en un 20-50% de los casos puede observarse una elevación significativa de la concentración plasmática de IgA. En niños mayores y adultos, un cociente IgA/C_3 superior a 3,0 en un paciente con hematuria y proteinuria sugiere el diagnóstico de nefropatía IgA. Entre los episodios de hematuria macroscópica el enfermo permanece asintomático, aunque puede detectarse la persistencia de una microhematuria, con o sin proteinuria asociada. La presentación como hematuria microscópica, descubierta por azar en el curso de un examen urinario de rutina, y asociada a grados variables de proteinuria, es menos frecuente en el niño que en el adulto.

El *curso clínico* es benigno durante la edad pediátrica, aunque el pronóstico a largo plazo debe mantenerse reservado, ya que existe la posibilidad de una evolución lenta a insuficiencia renal crónica. En la edad adulta, se ha estimado que la insuficiencia renal se desarrolla en 20-40% de los pacientes tras 5 a 25 años de evolución y que esta enfermedad es responsable del 10-15% de individuos que entran en programas de hemodiálisis crónica-trasplante renal. En la edad infantil, la supervivencia renal tras 15 años de evolución ha sido estimada en alrededor del 85%. En general, existe una buena correlación entre el pronóstico a largo plazo y los hallazgos clínicos e histológicos al inicio de la enfermedad. Hipertensión arterial al inicio de la enfermedad, proteinuria importante, así como su persistencia hasta la edad de la adolescencia, con o sin síndrome nefrótico, y lesiones de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial en la biopsia renal, ensombrecen marcadamente el pronóstico. Se ha sugerido que diversos factores genéticos, tales como polimorfismos en los genes que codifican la enzima convertidora de la angiotensina (presencia del genotipo DD en el intrón 16) o del receptor del neuropéptido Y (presencia del genotipo no-YY) condicionan también un mal pronóstico evolutivo.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. Algunos autores han recomendado el uso de *corticoides*, aunque su eficacia, ya sea administrados aisladamente o en combinación con agentes citotóxicos, no está completamente demostrada. Un meta-análisis concluyó que los corticoides inducían una neta disminución de la proteinuria (cuando ésta era importante) pero que el beneficio a largo plazo no podía ser demostrado. Un estudio randomizado, realizado en adultos, demostró, sin embargo, que un tratamiento exclusivo de esteroides durante un período de 6 meses previene el deterioro de la función renal. Este tratamiento puede ser especialmente útil en forma de pulsos intravenosos de metilprednisolona, en las formas malignas, rápidamente progresivas. En principio, no existe una evidente indicación para el uso de otros fármacos inmunodepresores. Existe un estudio en niños que demuestra que un tratamiento combinado de prednisolona, azatioprina, heparina-warfarina y dipiridamol durante un período de 2 años reduce la gravedad del daño inmunológico renal y previene la evolución a la glomeruloesclerosis. Actualmente está en curso un estudio randomizado sobre el uso de micofenolato-mofetil.

Se ha indicado la *tonsilectomía* y la erradicación de focos dentarios infecciosos. Aunque no existe un estudio randomizado que demuestre su eficacia, pacientes tonsilectomizados presentan a largo plazo una mejor función y supervivencia renal que los no tonsilectomizados. La difenilhidantoína es capaz de disminuir la concentración plasmática de IgA, pero su administración en estos enfermos también carece de efectos beneficiosos demostrables. Lo mismo cabe decir de otros muchos tratamientos tales como plasmaféresis, administración de gammaglobulina a dosis elevadas o agentes antioxidantes, como la vitamina E.

Los *inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o del receptor A1 de la angiotensina (losartán)* se han mostrado altamente eficaces en reducir la proteinuria y retrasar la progresión a la insuficiencia renal crónica en adultos con nefropatía IgA. Este tratamiento parece ser especialmente efectivo en los poseedores del alelo DD en el intrón 16 del gen codificador del ECA. Aunque el número de niños estudiado es aún escaso, su eficacia parece también evidente. Según un estudio reciente realizado en Japón, el uso combinado de enalapril y losartán atenúa la progresión histológica en una elevada proporción de niños con nefropatía IgA proteinúrica. En el momento actual, y a falta de un tratamiento más específico, el uso de fármacos renoprotectores es obligado en niños y adolescentes con nefropatía IgA que manifiesten proteinuria de grado importante.

Un cierto número de pacientes pediátricos con nefropatía IgA pueden requerir *trasplante renal* en la edad adulta. Se ha demostrado que, en un 35% aproximadamente de estos pacientes, la enfermedad reaparecerá en el riñón trasplantado. Sin embargo, este alto índice de recurrencia no presenta gran impacto en la supervivencia del injerto que, tras 10 años, es semejante a la de otras poblaciones trasplantadas. No existe tratamiento especifico para prevenir la recurrencia de la nefropatía IgA, aunque puede ser útil iniciar tratamiento con renoprotectores (enalapril, losartán) inmediatamente después del trasplante sin esperar la aparición de signos clínicos o biológicos de recurrencia de la enfermedad.

NEFROPATÍA DE LA PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH

La *púrpura de Schönlein-Henoch* constituye una vasculitis sistémica que afecta preferentemente a la piel, al intestino, a las articulaciones y al riñón (véase cap. 18.13). La afectación renal se observa en el 25-30% de los casos, y aparece generalmente en el curso del primer brote de la enfermedad, aunque también puede surgir en brotes posteriores; excepcionalmente, precede a la aparición de la púrpura. La clínica renal es de gravedad variable y sin correlación con las restantes manifestaciones clínicas. Generalmente se manifiesta en forma de hematuria macroscópica, con o sin proteinuria asociada. Se puede observar un síndrome nefrótico en el 10% de los casos. Más excepcionalmente, puede aparecer un cuadro de insuficiencia renal precoz. Esta insuficiencia renal es casi siempre transitoria, aunque cabe la posibilidad de una evolución rápida a un estadio terminal de insuficiencia renal. *La etiopatogenia y los hallazgos bioquímicos e histológicos son idénticos a los descritos en la nefropatía IgA.* La nefropatía presenta habitualmente una evolución benigna, aunque los síntomas renales suelen persistir después que otros síntomas y signos de la enfermedad hayan desaparecido. En la mayoría de los casos, la hematuria y la proteinuria desaparecen en el curso de 1-3 meses, aunque en un 10-20% de casos pueden persistir hasta 2 años después de la resolución de otros síntomas. Lo mismo que en la enfermedad de Berger, debe sospecharse una posible evolución a la insuficiencia renal crónica cuando existe una proteinuria significativa persistente, especialmente si se asocia con un síndrome nefrótico, y cuando la biopsia renal inicial demuestra lesiones segmentarias de esclerosis o semilunas epiteliales fibrocelulares que afectan a la casi totalidad de los glomérulos. En principio, esta evolución desfavorable tiene lugar en menos de un 10% de los casos con evidencia de nefropatía. En todos los casos es necesario un seguimiento prolongado ya que, en biopsias renales realizadas tras 2-9 años después del episodio inicial de vasculitis, puede demostrarse la persistencia de los depósitos mesangiales de IgA a pesar de la aparente curación clínica de los enfermos.

NEFRITIS HEREDITARIA PROGRESIVA (SÍNDROME DE ALPORT)

Se caracteriza clínicamente por la ocurrencia familiar de una nefritis de evolución progresiva hacia insuficiencia renal crónica asociada, a sordera neurosensorial y anomalías oculares.

Genética

Si se admite que el término síndrome de Alport debe limitarse a familias asociando sordera, un 80% evidencia una herencia compatible con una transmisión dominante ligada al sexo; en el 20% de las familias la transmisión es AD y, en menos del 5%, es AR. Las características hereditarias en las familias afectas de nefritis sin sordera están menos definidas, pero en la mayoría la transmisión es también dominante ligada al sexo y sólo en algunas es AD. Todos estos enfermos presentan anomalías de la membrana basal glomerular debidas a mutaciones en los genes que codifican las cadenas α del colágeno IV. El colágeno IV constituye el componente estructural fundamental de las membranas basales al formarse fibrillas de tres cadenas α y entrelazarse entre sí formando una especie de red supramolecular. Se conocen 6 tipos de cadenas α (α1 a α6) (Cuadro 20.5.2). La forma clásica de síndrome de Alport, heredada con carácter dominante ligado al sexo, está causada por mutaciones del gen *COL4A5*, codificador de la cadena α5 y localizado en Xq22. En un 10% de los casos se demuestran deleciones más o menos completas del gen. Más del 90% de las mujeres portadoras heterocigotas de la mutación presentan hematuria microscópica aislada. Cuando una deleción extensa del gen *COL4A5* afecta también al gen contiguo *COL4A6*, codificador de la cadena α6, da origen a una forma especial de síndrome de Alport asociado a leiomiomatosis visceral. Mutaciones homocigotas en los genes *COL4A3* y *COL4A4*, codificadores de las cadenas α3 y α4, respectivamente, y localizados ambos en 2q34, causan las formas autosómicas de síndrome de Alport. En ellas los portadores heterocigotos presentan hematuria en un 60%, proteinuria en un 10% y sordera en un 20% de casos, mientras que la incidencia de insuficiencia renal es muy escasa.

Cuadro 20.5.2. Asociación entre alteraciones del colágeno IV y clínica en el síndrome de Alport

Cadena	*Gen*	*Cromosoma*	*Clínica*
α1 (IV)	*COL4A1*	13q34	Ninguna
α2 (IV)	*COL4A2*	13q34	Ninguna
α3 (IV)	*COL4A3*	2q34	Síndrome de Alport AR, síndrome de Alport AD, hematuria recurrente benigna (membrana basal delgada)
α4 (IV)	*COL4A4*	2q34	Síndrome de Alport AR, síndrome de Alport AD, hematuria recurrente benigna (membrana basal delgada)
α5 (IV)	*COL4A5*	Xq22	Síndrome de Alport XD
α6 (IV)	*COL4A6*	Xq22	Leiomiomatosis difusa

AR: herencia autosómica recesiva. AD: herencia autosómica dominante. XD: herencia dominante ligada a cromosoma X.

La clínica de los portadores es, por lo tanto, prácticamente idéntica a la descrita bajo el epígrafe de *hematuria recurrente benigna.*

Anatomía patológica

Los hallazgos característicos (Fig. 20.5.3) sólo pueden observarse por *microscopía electrónica.* Se caracterizan por un engrosamiento irregular de la membrana basal glomerular, con laminación o desdoblamiento (*splitting*) de la lámina densa, que presenta pequeños gránulos electrón-densos en su interior. Las zonas engrosadas se distribuyen irregularmente y alternan con zonas en las que la membrana basal aparece marcadamente adelgazada o es de grosor normal. El adelgazamiento de la membrana basal se observa más frecuentemente en biopsias obtenidas de niños pequeños, mientras que las zonas engrosadas se observan sobre todo en pacientes adultos. Estas lesiones no son de demostración obligada para establecer el diagnóstico de síndrome de Alport ya que existen familias en las que los glomérulos son estrictamente normales. Suele existir, sin embargo, una cierta homogeneidad de hallazgos dentro de una familia determinada. Las lesiones en *microscopía óptica* no son específicas, pudiendo observarse desde glomérulos normales –fundamentalmente en niños– a lesiones avanzadas de glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial. Una lesión, presente con frecuencia pero no específica, es la presencia de células espumosas intersticiales. El examen por *inmunofluorescencia* de rutina es, generalmente, negativo, aunque pueden detectarse depósitos ocasionales de C_3 e IgM en algunos pacientes. Es interesante que, estudios de inmunofluorescencia específica utilizando anticuerpos monoclonales contra cada una de las cadenas α del colágeno IV, han demostrado que las cadenas α1 y α2 se expresan normalmente en la membrana basal mientras que varones afectos de síndrome de Alport clásico no expresan las cadenas α3, α4 y α5. Era un hecho conocido de antiguo la falta de fijación de anticuerpos antimembrana basal obtenidos de enfermos con enfermedad de Goodpasture, hecho hoy día explicable porque este antígeno se corresponde con un epítopo situado en la cadena α3 del colágeno IV. Este epítopo de la cadena α3 falta por completo en la membrana basal de los varones afectos, mientras que aparece de manera discontinua en mujeres portadoras. En contraste, pacientes con nefritis hereditaria progresiva sin sordera presentan una inmunofluorescencia normal anti-α3.

Clínica

Todas las manifestaciones clínicas dependen de las *anomalías estructurales de las membranas basales de glomérulo, cristalino y órgano de Corti.*

El hallazgo más frecuente es la *hematuria macroscópica* persistente o recurrente, que se suele acompañar de proteinuria de mayor o menor grado, o incluso de un síndrome nefrótico. Existe una mayor incidencia de infecciones urinarias, lo cual, junto al hallazgo de infiltrados intersticiales en la biopsia renal, puede llevar a establecer el diagnóstico erróneo de pielonefritis. En los varones, el inicio de la enfermedad tiene lugar, en la mayoría de los casos, antes de los 6 años de edad, o incluso durante el primer año de la vida mientras que, en las mujeres, el diagnóstico puede no establecerse hasta la edad adulta. La nefropatía es progresiva con un deterioro lento de la función renal, especialmente en varones. En familias con herencia dominante ligada al sexo, la muerte renal ocurre en varones durante la 2ª-3ª décadas de la vida, mientras que en familias con herencia autosómica ocurre más tardíamente, hacia la edad de 50 años. En las mujeres, la evolución es más benigna, aunque no están exentas de la posibilidad de desarrollar una insuficiencia renal. Se ha demostrado que la presencia de hematuria macroscópica desde la infancia, de hallazgos característicos en la membrana basal glomerular y de sordera o lenticono, son factores de mal pronóstico en los pacientes de sexo femenino. En general, un 15% aproximadamente de las mujeres pueden exhibir deterioro renal hacia los 40-50 años de edad.

La *sordera neurosensorial* constituye la principal manifestación extrarrenal del síndrome de Alport. Su desarrollo no es obligado y aparece con mayor frecuencia en varones que en mujeres. La sordera puede faltar durante la infancia y aparecer en edades posteriores. La pérdida de audición es bilateral y progresiva y afecta preferentemente a frecuencias entre

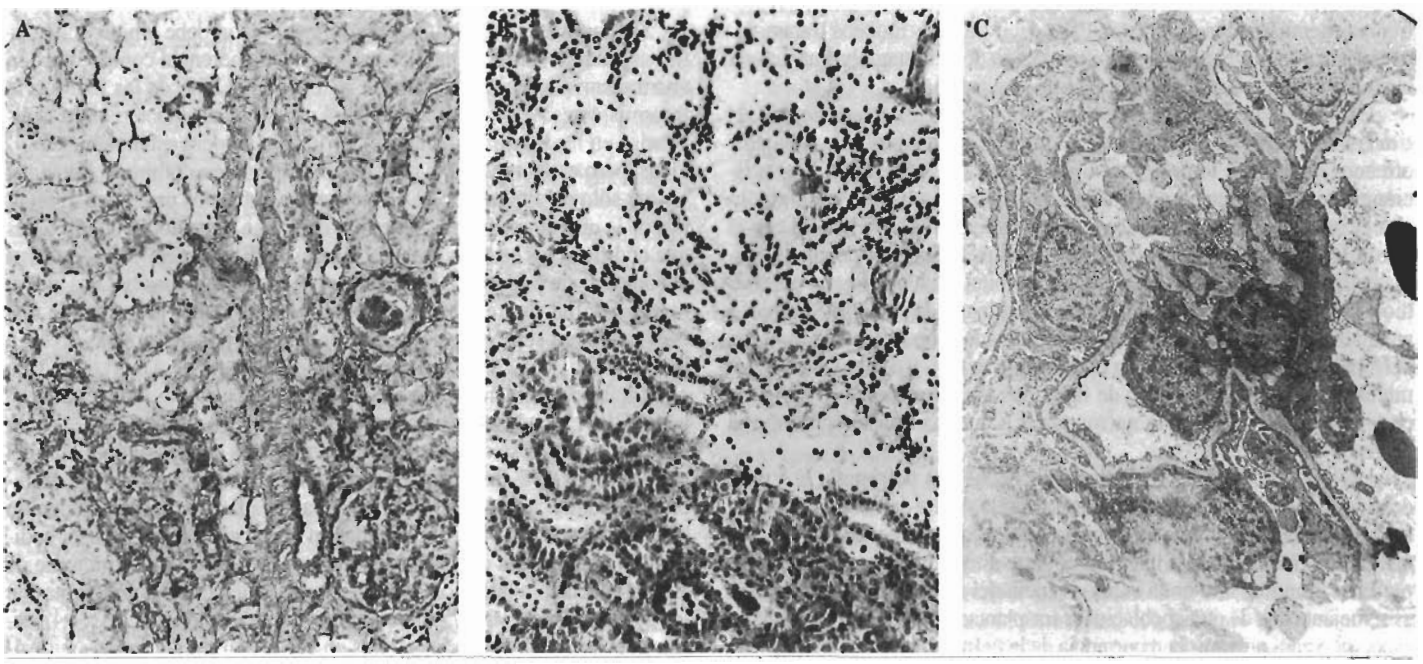


Figura 20.5.3. Síndrome de Alport: A) Lesiones glomerulares de intensidad variable, área de atrofia tubular y grupo de células espumosas intersticiales (PAS x 160). B) Células espumosas entre las cuales se identifican elementos celulares inflamatorios (tricrómico x 160). C) Cambio de calibre de la membrana basal y desdoblamiento de la misma (M.E.)

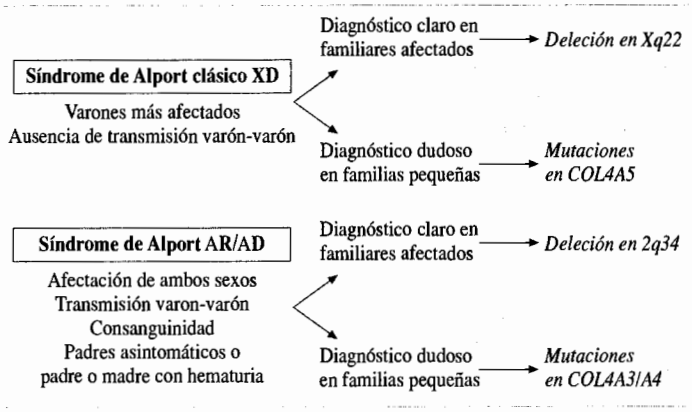


Figura 20.5.4. Enfoque para el diagnóstico molecular de un paciente con sospecha de síndrome de Alport.

4.000 y 8.000 Hz, por lo que debe siempre diagnosticarse por audiometría sistemática repetida a lo largo del curso evolutivo.

Las *anomalías oculares* son menos frecuentes, ocurren sólo en el 10-20% de las familias. Las lesiones descritas pueden afectar tanto al cristalino (lenticono anterior, esferofaquia, cataratas) como a la retina (lesiones maculares y perimaculares en forma de depósitos amarillo-blanquecinos, con desaparición del reflejo de la fóvea). Otras anomalías excepcionales descritas en algunas familias son la leiomiomatosis visceral, fundamentalmente esofágica, y la macrotrombocitopatía. Esta última asociación, denominada *síndrome de Epstein*, no está ligada a alteraciones del colágeno IV, sino que depende de mutaciones del gen codificante de la proteína MYH-9.

Diagnóstico

Está basado en criterios clínicos (hematuria recurrente, familiaridad, sordera, insuficiencia renal) e histopatológicos (lesiones estructurales de la membrana basal glomerular). A veces, la enfermedad es descubierta en niños tras un examen de orina aconsejado por estar afecto uno de los padres, un hermano u otro familiar. Más rara vez, el diagnóstico se establece al estudiar una sordera de percepción. Se ha sugerido que, en enfermos con síndrome de Alport, existe un aumento significativo de la excreción urinaria de 3-hidroxiprolina. Aunque este hallazgo podría resultar útil para detectar a pacientes en estudios familiares, hoy día es mucho más efectivo realizar estudios de biología molecular. En la Figura 20.5.4 se plantean las estrategias para el diagnóstico molecular de síndrome de Alport.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. La administración de ciclosporina A suprime la proteinuria y estabiliza la función renal en varones con síndrome de Alport, pero espera su confirmación en estudios randomizados. Como en todas las nefropatías crónicas proteinúricas, está recomendado el tratamiento prolongado con fármacos renoprotectores (enalapril, losartán). Dado que la membrana basal glomerular de pacientes con síndrome de Alport es antigénicamente diferente a la de personas normales, se ha señalado que el trasplante de un riñón normal produciría el desarrollo de anticuerpos antimembrana basal, preferentemente anti-$\alpha 3$ y anti-$\alpha 5$. Sin embargo, sólo un 5%, aproximadamente, de los pacientes trasplantados desarrollan depósitos lineales de IgG a lo largo de la membrana basal. En general, puede afirmarse que esta complicación ocurre preferentemente en varones afectos de sordera y con insuficiencia renal terminal antes de los 30 años. Estas características fenotípicas, bastante homogéneas, permiten deducir que la glomerulonefritis anti-GBM aparece especialmente cuando existe una deleción extensa afectando el gen *COL4A5*.

HEMATURIA RECURRENTE BENIGNA

Llamada también *hematuria benigna familiar o nefropatía por membrana delgada* (*thin membrane disease*), puede observarse con carácter familiar o no familiar. Consiste en episodios repetidos de hematuria macroscópica o en el hallazgo de hematuria microscópica en exámenes reiterados de orina, pero sin aparición de sordera ni evolución progresiva a la insuficiencia renal crónica. En los casos familiares se sospecha una transmisión AD.

Clínica. Los episodios de hematuria macroscópica pueden coincidir con enfermedades febriles intercurrentes o seguir al esfuerzo físico. No existe proteinuria ni otras alteraciones renales o sistémicas. Se ha descrito la asociación con hipercalciuria, hiperuricosuria y nefrolitiasis sin poderse determinar si se trata de hallazgos relacionados o sólo coincidentes. La biopsia renal es completamente normal o puede mostrar un adelgazamiento difuso o localizado de la membrana basal glomerular y en algunos casos zonas de engrosamiento y laminación, pero en mucha menor extensión que en el síndrome de Alport. No es infrecuente observar depósitos de C3 en las paredes de las arteriolas aferentes, hallazgo del que se desconoce su significado, ya que puede asociarse o no a la presencia de membranas delgadas. Está bien establecido que la hematuria benigna familiar representa la *expresión hererocigota de formas autosómicas del síndrome de Alport*, es decir, causadas fundamentalmente por mutaciones de los genes *COL4A3* y *COL4A4*. Diversos estudios en familias con hematuria y presencia de membranas basales delgadas han podido demostrar ligamento al locus 2q34 en un 50%, aproximadamente, de los casos. Se puede suponer que, mutaciones que afectan sólo un alelo de los genes *COL4A3* y *COL4A4*, no impiden la formación de fibrillas de colágeno IV, aunque sí reducen su número y afectan a su entrelazamiento y al grosor del colágeno resultante.

Pronóstico. Es muy favorable, ya que, por lo general, no existe deterioro de la función renal. Sin embargo, se ha mencionado que un 15-20% de los pacientes pueden desarrollar proteinuria e hipertensión en la edad adulta. Se han descrito también familias en las que existe microhematuria, sordera nerviosa e insuficiencia renal y en las que las biopsias renales muestran un marcado predominio de membranas adelgazadas, con lesiones de engrosamiento y laminación ausentes o focales. El pronóstico en estas familias es reservado y parece situarse entre la evolución grave del síndrome de Alport y el pronóstico benigno de la hematuria recurrente familiar. El hallazgo en la biopsia renal de membranas delgadas no constituye, por lo tanto, un signo favorable por sí mismo y debe ser valorado dentro del conjunto de hallazgos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Algoet C, Proesmans W. Renal biopsy 2-9 years after Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 471.
- Ariceta G, Gallego N, López-Fernández Y et al. Pronóstico en la vida adulta de la nefropatía IgA diagnosticada en la edad pediátrica. *Med Clín* (Barc) 2001; 116: 361.
- Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 353.
- De los Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004: 24: 269.
- Giménez Llort A, Villanueva Lamas J, Ángeles Fernández G. La hematuria en la infancia. *Arch Pediatr* (Barc) 1999; 50: 49.
- Kashtan CE. Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane disease. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 177.
- Kinkaid-Smith P, Fairley K. The investigation of hematuria. *Semin Nephrol* 2005; 25: 127-35.
- Marks SD, Massicotte MP, Steele BT et al. Neonatal renal venous thrombosis. *J Pediatr* 2005; 146: 811-6.
- Ponticelli C, Traversi L, Banfi G. Renal transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 334.
- Roth KS, Amaker BH, Chan JC. Pediatric hematuria and thin membrane nephropathy: what is it and what does it mean? *Clin Pediatr* 2001; 40: 607.
- Savige J, Rana K, Tonna S et al. Thin membrane nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 1169.
- Strippoli GF, Manno C, Schena FP. An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1129.
- Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T et al. Combined therapy of enalapril and losartan attenuates histologic progression in immunoglobulin A nephropathy. *Pediatr Int* 2004; 46: 576.
- Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 461.

20.6 Tubulopatías

J. Rodríguez-Soriano

Concepto y clasificación. En claro contraste con la relativamente simple función glomerular (la ultrafiltración plasmática), las células del túbulo renal realizan múltiples y complejas funciones: mediante procesos de reabsorción y secreción, estrechamente regulados, transforman el ultrafiltrado glomerular en la orina y contribuyen al mantenimiento de la homeostasis del medio interno (véase cap. 20.1). Las tubulopatías son alteraciones patológicas en las que existe una disfunción tubular específica con afectación escasa o nula de la función glomerular. Esta definición es válida únicamente en sus estadios precoces ya que, en el curso evolutivo de una tubulopatía, puede también aparecer patología glomerular secundaria. Las disfunciones tubulares pueden ser *simples o complejas*, según que se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias, respectivamente. Asimismo, pueden representar una anormalidad primitiva del transporte tubular o ser la consecuencia de un trastorno funcional secundario.

Las tubulopatías *primitivas* (Cuadros 20.6.1 y 20.6.2) tienen casi siempre un carácter hereditario, y pueden englobarse en una de las categorías siguientes: 1) trastorno de reabsorción (por defecto de captación en la membrana luminal, escape retrógrado excesivo o utilización celular alterada); 2) trastornos de secreción; 3) trastornos de transporte hormono-dependientes (por falta de respuesta celular a una hormona determinada). Las tubulopatías primitivas tienen un gran interés teórico, ya que, como experimentos de la naturaleza, ayudan a conocer los mecanismos normales de la función tubular y tienen un cierto interés práctico, pues, aunque raras, plantean difíciles problemas diagnósticos.

No se estudian aquí las tubulopatías *secundarias*, es decir, las que surgen en el curso de otras enfermedades o como consecuencia de la administración de medicamentos o tóxicos. Cabe citar solamente las que coexisten con enfermedades generales (malnutrición, deficiencia en vitamina D), trastornos congénitos del metabolismo (galactosemia, intolerancia congénita a la fructosa, tirosinemia), enfermedades renales adquiridas (síndrome nefrótico, nefritis intersticial crónica, lupus eritematoso diseminado), o malformaciones congénitas de las vías urinarias (uropatía obstructiva). Estas tubulopatías son consideradas en los capítulos donde son estudiadas las afecciones causales.

Cuadro 20.6.1. Clasificación de las enfermedades tubulares renales

Trastornos del transporte de proteínas
- Proteinuria tubular

Trastornos del transporte de glucosa
- Glucosuria renal hereditaria

Trastornos del transporte de aminoácidos (véase cap. 12.4)
- Cistinuria
- Intolerancia lisinúrica a las proteínas
- Hipercistinuria aislada
- Hiperaminoaciduria dibásica (tipo 1, tipo 2, lisinuria)
- Enfermedad de Hartnup
- Malabsorción de metionina (*oasthouse syndrome*)
- Histidinuria
- Iminoglicinuria familiar y otras glicinurias
- Aminoaciduria dicarboxílica
- Aminoacidurias renales no específicas

Trastornos del transporte de fosfato
- Hipofosfatemia familiar
- Pseudohipoparatiroidismo (véase cap. 14.13)

Trastornos del transporte de ácido úrico
- Hipouricemia de origen renal

Trastornos múltiples del túbulo proximal
- Síndrome de Fanconi idiopático o secundario

Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-básico
- Acidosis tubular renal

Trastornos del transporte de calcio
- Hipercalciuria de origen renal

Trastornos del transporte de sodio, potasio y magnesio
- Pseudohipoaldosteronismo tipo 1
- Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome del *shunt* de cloro)
- Síndrome de Bartter
- Síndrome de Gitelman
- Síndrome de Liddle
- Exceso aparente de mineralocorticoides
- Síndromes hipomagnesémicos familiares de origen renal

Trastornos del transporte de agua
- Diabetes insípida nefrogénica hereditaria (véase cap. 14.4)

GLUCOSURIA RENAL

Este tipo de glucosuria viene definido por: 1) glucosuria constante; 2) glucemia normal; 3) utilización normal de hidratos de carbono y 4) ausencia de otras anomalías tubulares. Es la consecuencia de un defecto hereditario de reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal. La consecuencia es la disminución del umbral de excreción renal de glucosa, que viene normalmente definido como el nivel de glucemia a partir de la cual la glucosuria excede 1 mg/min/1,73 m^2 y es, por lo tanto, detectable por los métodos analíticos habituales. Esto ocurre normalmente cuando la glucemia alcanza 180-200 mg/100 mL pero, en casos de glucosuria renal, sucede aún con niveles normales de glucemia. Existen grados diferentes: en la glucosuria renal *tipo A*, tanto el umbral como el transporte tubular máximo de glucosa (TmG), están disminuidos, mientras que en la *tipo B* el umbral está disminuido pero el TmG es normal. Existe una tercera categoría, de gran rareza, la llamada *tipo 0*, en la que no existe ningún transporte tubular de glucosa, dado que la eliminación urinaria es igual a la cantidad filtrada por el glomérulo.

Genética. Se han propuesto dos tipos de herencia: AD con penetrancia variable o AR. Los fenotipos A, B y 0 son fenotipos alélicos, con mutaciones en el gen codificador (*SLC5A2*) del cotransportador *SGLT2*, de baja afinidad/alta capacidad, que cotransporta una molécula de sodio y otra de glucosa en el lado epitelial de la célula tubular proximal.

Clínica. La glucosuria puede ya detectarse desde el nacimiento, aunque por lo general sólo se descubre en la segunda década de la vida o incluso en la edad adulta. Es una alteración benigna, ya que los pacientes permanecen asintomáticos, con la rara excepción de episodios de hipoglucemia durante el ayuno prolongado, o la presencia de una ligera poliuria osmótica con polidipsia secundaria. Habitualmente la glucosuria es continua y de grado moderado (5-30 g/24 horas), aunque puede a veces alcanzar un grado importante (más de 100 g/24 horas). Excepcionalmente puede acompañarse de hiperaminoaciduria generalizada.

Diagnóstico. La diferenciación entre la glucosuria renal y la diabetes mellitus es esencial para evitar peligrosos errores terapéuticos. Hay que descartar también otras meliturias (pentosuria, galactosuria). Es útil la comparación de la reacción de la orina con reactivos que miden la presencia de cuerpos reductores totales con la específica para la glucosa.

Tratamiento. La cantidad de glucosa presente en la orina es independiente de la cantidad de carbohidratos ingerida, por lo que no debe prescribirse restricción dietética alguna.

HIPOURICEMIA DE ORIGEN RENAL

De acuerdo con los conceptos actuales, la excreción renal de ácido úrico está regulada por un sistema de tres componentes: filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular. El ácido úrico filtrado sería inicialmente reabsorbido por un sistema de gran capacidad y afinidad, localizado en la porción contorneada del túbulo proximal. Posteriormente tendría lugar su secreción en zonas más distales, tales como la parte recta

Cuadro 20.6.2. Genética molecular y tubulopatías hereditarias

Enfermedad	*Tipo de herencia*	*Localización del gen*	*Producto del gen*
Glucosuria renal	AR, AD?	16p11.2-12	SGLT2
Hipouricemia de origen renal	AR	11q13	URAT1
Cistinuria tipo I	AR	2p21	rBAT (proteína de anclaje)
Cistinuria tipo no-1	AR	19q13.1	rBAT (subunidad)
Intolerancia lisinúrica a las proteínas	AR	14q11.2	γ^+LAT-1
Síndrome de Bickel-Fanconi	AR	3q26	GLUT2
Síndrome de Dent	XR	Xp11.22	ClC-5
Síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe	AR	Xq26	Fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato-5-fosfatasa
Cistinosis	AR	17p13	Cistinosina
Citopatías mitocondriales	MIT	ADN mitocondrial	Complejos III y IV
Raquitismo hipofosfatémico familiar	XD	Xq22.1	Endopeptidasa
Raquitismo vitamino D-dependiente tipo I	AR	12q13.3	P450c1α
ATR proximal con anomalías oculares	AR	4q21	NBC-1
ATR distal AD	AD	17q21-22	AE1
ATR distal con sordera nerviosa precoz	AR	2q13	Subunidad B1 de la H^+-ATPasa
ATR distal sin o con sordera nerviosa tardía	AR	7q33-34	Subunidad a4 de la H^+-ATPasa
Osteopetrosis asociada a ATR	AR	8q22	Anhidrasa carbónica II
Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma múltiple)	AD	16p12 12p13	β ENaC y γ ENaC α ENaC
Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma renal)	AD	4q31.1	Receptor MC
Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)	AD	12p13.3 17p11	Cinasa WNK1 Cinasa WNK4
Síndrome de Liddle	AD	16p12	β ENaC y γ ENaC
Exceso aparente de mineralocorticoides	AR	16q22	11β-HSD2
Síndrome de Bartter neonatal (tipo I)	AR	15q15-21	NKCC2
Síndrome de Bartter neonatal (tipo II)	AR	11q24	ROMK
Síndrome de Bartter neonatal con sordera nerviosa (tipo IV)	AR	1p32.3	Barttina
Síndrome de Bartter típico (tipo III)	AR	1p36	ClC-Kb
Síndrome de Gitelman	AR	16q13	NCC
Hipomagnesemia aislada de origen renal	AD	11q23	Subunidad γ de la Na^+K^+-ATPasa
Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria	AR	9q22	TRPM6
Hipomagnesemia-hipercalciuria familiar	AR	3q.27	Claudina-16 (o paracelina-1)
Diabetes insípida nefrogénica hereditaria	XR	Xq28	Receptor vasopresina-2
Diabetes insípida nefrogénica hereditaria	AR, AD	12q13	Acuoporina-2

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; XD: dominante ligada al sexo; XR: recesiva ligada al sexo; rBAT: transportador de L-cistina y L-aminoácidos dibásicos; SGLT2: cotransportador Na/glucosa; URAT1: transportador de ácido úrico; γ^+LAT-1: transportador de L-aminoácidos catiónicos; GLUT2: transportador de glucosa 2; ClC-5: canal de cloro-5 voltaje-dependiente; MIT: mitocondrial; P450c1α: vitamina D 1α-hidroxilasa; AE1: recambiador Cl/HCO_3; MC: mineralocorticoides; α ENaC, β ENaC y γ ENaC: cadenas α, β y γ del canal epitelial de sodio; 11β-HSD2: isoenzima 2 de la 11β-hidroxisteroide deshidrogenasa; NKCC2: cotransportador Na-K-2Cl bumetanida sensible; NCC: cotransportador Na-Cl tiazida sensible; ROMK: canal epitelial de potasio; ClC-Kb: canal epitelial de cloro. TRPM6:canal epitelial de magnesio.

del túbulo proximal. Una porción de la cantidad secretada sería de nuevo reabsorbida por un mecanismo distal post-secretorio de menor afinidad que el mecanismo más proximal. Se han identificado tres transportadores como responsables de dicha reabsorción: uno específico cloro/urato (*URAT1*), otro multiespecífico para aniones órganicos (*OAT*) y un canal transportador de urato. Tanto la secreción como la reabsorción post-secretoria controlan y modulan la excreción urinaria final de ácido úrico, que normalmente es de 520 ± 147 mg/24 horas/1,73 m². En forma de aclaramiento, representa un valor entre 6-12 mL/min/1,73 m², que disminuye progresivamente durante los primeros años de la vida, estando marcadamente influenciado por el volumen del espacio extracelular y por un mecanismo de competición con el ácido láctico y otros ácidos orgánicos.

Niveles de uricemia inferiores a 2 mg/100 mL son raros y, cuando ocurren, pueden ser debidos a una disminución de la producción de ácido úrico o a un aumento de la excreción renal. La *hipouricemia por hipoproducción* se observa en la xantinuria, entidad causada por un defecto congénito de la enzima xantino-oxidasa, o tras la administración de alopurinol, que actúa inhibiendo dicha enzima. La *hipouricemia de origen renal*, causada por un aumento de la excreción de ácido úrico, se observa fundamentalmente en casos de síndrome de De Toni-Debré-Fanconi o en asociación con hipercalciuria idiopática. Más excepcionalmente, puede estar causada por un defecto tubular primitivo, sin anomalía concomitante de otras funciones de transporte tubular renal. Esta tubulopatía específica, heredada con carácter AR, depende de mutaciones en el gen *SLC22A12*, localizado en 11q13, que codifica el transportador de urato *URAT1*, que interviene en la reabsorción presecretora. Esta enfermedad es especialmente frecuente en Japón, y suele ser asintomática o expresarse tardíamente en la edad adulta en forma de nefrolitiasis o episodios de insuficiencia renal aguda en situaciones de ejercicio y estrés oxidativo.

DISFUNCIÓN TUBULAR MÚLTIPLE O SÍNDROME DE DE TONI-DEBRÉ-FANCONI

El *síndrome de De Toni-Debré-Fanconi* o, simplemente, *síndrome de Fanconi*, designa una disfunción múltiple del túbulo proximal, caracte-

Cuadro 20.6.3. Clasificación etiológica del síndrome de Fanconi

Síndrome de Fanconi de origen genético
- Idiopático
  - Esporádico
  - Herencia AD. Herencia AR
  - Herencia recesiva ligada al sexo
- Asociado a enfermedades genéticas
  - Síndrome de Dent
  - Cistinosis. Tirosinemia tipo I
  - Intolerancia hereditaria a la fructosa
  - Galactosemia
  - Síndrome de Bickel-Fanconi
  - Enfermedad de Wilson
  - Raquitismo vitamina D-dependiente tipo I
  - Síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe
  - Citopatías mitocondriales

Síndrome de Fanconi de origen adquirido
- Asociado a enfermedades adquiridas
  - Mieloma múltiple y otras disproteinemias
  - Síndrome nefrótico idiopático
  - Nefritis intersticial aguda con anticuerpos antimembrana basal tubular
  - Trasplante renal. Enfermedades malignas
- Asociado a medicamentos y tóxicos
  - Antibióticos y fármacos antivirales (tetraciclina degradada, metil-3-cromona, gentamicina y otros aminoglucósidos, tenofovir)
  - Metales pesados (mercurio, uranio, plomo, cadmio, platino)
  - Quimioterápicos (ifosfamida, 6-mercaptopurina, estreptozotocina)
  - Ácido maleico, lisol, tolueno, paraquat
  - Ácido valproico. Ranitidina
  - Hierbas medicinales chinas (ácido aristolóquico)

rizada por un trastorno de la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y, con frecuencia, también de bicarbonato, lo que se expresa clínicamente por glucosuria, aminoaciduria generalizada no específica, hiperfosfaturia y acidosis tubular renal proximal. Otras anomalías eventualmente presentes son proteinuria de tipo tubular, hiperuricosuria, conservación inadecuada de sodio y potasio, e incapacidad para concentrar la orina, con poliuria y polidipsia. Hoy día el término de síndrome de Fanconi se utiliza indiscriminadamente para designar cualquier disfunción tubular proximal compleja, sea *completa* o *parcial*, e independientemente de la etiología responsable. Está probablemente causado por un daño enzimático no específico de la célula tubular proximal, que afectaría a algún componente de importancia crítica en la función de transporte. Puede aparecer con carácter idiopático, ser secundario a enfermedades genéticas y adquiridas o estar causado por medicamentos y tóxicos (Cuadro 20.6.3).

Patogenia. El conocimiento de la fisiopatología del síndrome de Fanconi humano es limitado, pero su desarrollo parece depender de un trastorno metabólico de la célula tubular proximal que interfiere con la función de una serie de transportadores sodio-dependientes de la membrana luminal: recambiador sodio-hidrógeno (NHE-3), cotransportador sodio-glucosa (*SGLT2*), cotransportador sodio-fosfato (*NaPi-2a*), cotransportador de cistina y aminoácidos dibásicos (*rBAT*); o de la membrana basolateral: cotransportador sodio-bicarbonato (*NBC-1*), transportador de glucosa (*GLUT2*). Parece existir una incapacidad para mantener el gradiente de sodio entre luz tubular e interior de célula tubular proximal, debido a una alteración del metabolismo oxidativo mitocondrial con disminución de la cantidad de ATP intracelular y alteración secundaria de la actividad de las ATPasas: H^+-ATPasa situada en la membrana luminal y Na^+, K^+-ATPasa situada en la membrana basolateral. La presencia de proteinuria de bajo peso molecular refleja también la existencia de una anormalidad en el proceso de endocitosis/exocitosis de los componentes de las membrana luminal del túbulo proximal, que podría dificultar la inserción exocítica de los transportadores en dicha membrana. Este proceso de endocitosis es altamente dependiente de dos receptores, *megalina* y *cubilina*, que pertenecen a la familia de receptores LDL y que permiten la reabsorción por endocitosis de las macromoléculas filtradas a nivel de los glomérulos renales, incluyendo albúmina, enzimas, complejos proteína-vitaminas, apolipoproteínas, drogas polibásicas, péptidos y hormonas de bajo peso molecular, etc. El proceso de endocitosis es complejo y, además de los receptores megalina y cubulina, interviene también un mecanismo de acidificación endosomial facilitado por la H^+-ATPasa y el canal de cloro ClC-5, situados ambos en la membrana del endosoma. El posible papel que pueden jugar alteraciones de la endocitosis empieza a ser conocido. La constatación de una disminución del contenido urinario de megalina en pacientes con síndrome de Dent o síndrome de Lowe es compatible con un reciclaje defectuoso de megalina en las células tubulares proximales. La aparición de un síndrome de Fanconi tras administración de aminoglucósidos parece también depender de su unión con la megalina y su acumulación posterior en los lisosomas.

Clínica. Depende a la vez del grado de afectación tubular y de la etiología del síndrome. Existen, sin embargo, rasgos clínicos comunes cuando la disfunción tubular es compleja y de larga duración. En el niño, el cuadro clínico está siempre dominado por un retraso de crecimiento y por lesiones de raquitismo, osteoporosis o ambas, resistentes al tratamiento con dosis habituales de vitamina D. La poliuria es frecuente: al pasar inadvertida durante los primeros meses de la vida, puede ser causa de fiebre y deshidratación inexplicadas. La debilidad muscular, o incluso parálisis periódicas, se observan ocasionalmente y son atribuibles a la deficiencia potásica.

Bioquímica. El estudio bioquímico revela hipofosfatemia y normocalcemia. Puede observarse elevación de la FA si existen lesiones activas de osteomalacia. La acidosis hiperclorémica y la hipocaliemia suelen completar el perfil bioquímico sanguíneo. El estudio urinario demuestra glucosuria, proteinuria de tipo tubular, hiperaminoaciduria generalizada, hiperfosfaturia e hiperuricosuria. El pH de la orina se sitúa alrededor o por encima de 6, con cifras de excreción de acidez titulable y de amonio disminuidas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes son capaces de elaborar una orina ácida y de excretar cantidades adecuadas de acidez titulable y de amonio cuando se produce una estimulación ácida importante, lo que es característico de la acidosis tubular renal proximal. El umbral de excreción de bicarbonato aparece característicamente disminuido en este tipo de acidosis tubular, lo cual refleja la insuficiente reabsorción tubular proximal del bicarbonato filtrado. Una pérdida renal de sodio, con hiponatremia moderada, constituye un hecho frecuente. La hipercalciuria no es constante. Aun en presencia de hipercalciuria, es excepcional observar nefrocalcinosis o litiasis, en contraste con lo que ocurre en pacientes con acidosis tubular renal distal. Puede existir también, aunque no obligadamente, un defecto de concentración urinaria. Pacientes con proteinuria tubular evidencian una pobre acumulación renal de DMSA-Tc^{99m} que, sin embargo, aparece acumulado en la vejiga urinaria. Este fenómeno se debe a que este trazador no es reabsorbido por las células tubulares proximales.

Curso clínico, pronóstico y tratamiento. Dependen de la etiología particular causante del síndrome. Las disfunciones tubulares secundarias desaparecen en general al suprimir el agente o tratar la enfermedad causal. Algunas medidas terapéuticas, sin embargo, son aplicables a todos los casos y se considerarán brevemente. Las lesiones óseas de raquitismo y osteomalacia son resistentes al tratamiento con vitamina D y requieren, para su curación, dosis elevadas, entre 10.000 y 25.000 UI diarias. Hoy día el mejor tratamiento es la administración combinada de *sales de fosfato con metabolitos activos de vitamina D*, tales como el 1a (OH)-vitamina D_3 o 1,25 $(OH)_2$-vitamina D_3. La monitorización cuidadosa de la calcemia y de la calciuria es necesaria para detectar precozmente signos de intoxicación vitamínica. Conviene advertir que, cuando se administran simultáneamente sales de fosfato neutro de sodio y soluciones alcalinas, existe el riesgo de tetania.

La *corrección de la acidosis* es una medida importante. La cantidad de bicarbonato (o citrato) sódico y potásico necesaria para esta corrección es elevada, pudiendo alcanzar hasta 10-20 mEq/kg/día de bicarbonato (o citrato), repartidos cada 2-4 horas, durante día y noche. Una solución de citrato bien tolerada contiene 2 g de ácido cítrico, 3 g de citrato sódico y 3,3 g de citrato potásico por 30 mL de agua. Cada mL de esta solución aporta 1 mEq de sodio y 1 mEq de potasio. La gran dependencia de la función tubular proximal del grado de expansión del volumen

extracelular puede explicar que en algunas ocasiones los intentos de corregir las anormalidades electrolíticas mediante el aumento progresivo de los suplementos de bicarbonato, sodio y potasio provoquen, paradójicamente, una exacerbación de las alteraciones bioquímicas. La restricción de la ingesta acuosa, para impedir una excesiva sobrecarga del espacio extracelular, puede seguirse, en cambio, de una mejoría clínica y permitir la corrección de la acidosis, hiponatremia e hipocaliemia con dosis mucho menores de las soluciones alcalinas. La corrección de la acidosis está facilitada por la administración de *hidroclorotiazida*, que actúa a través de una disminución del espacio extracelular con el consiguiente aumento de la reabsorción tubular proximal de sodio y bicarbonato. Sorprendentemente, las lesiones óseas pueden mejorar rápidamente durante la terapéutica con hidroclorotiazida, como consecuencia de la gran disminución de la excreción urinaria de calcio y fósforo.

La *administración de potasio* es indispensable si existe hipokaliemia. Con frecuencia la corrección de la hipokaliemia es difícil y las cifras de potasio sérico no se consiguen mantener en el rango normal. En esta situación, la administración de tiazidas puede ser peligrosa sin un control cuidadoso y repetido de la caliemia. Cuando existe poliuria deben elevarse los *requerimientos hídricos*, en especial en los primeros meses de la vida, en los que falta el acceso libre a la ingesta de líquidos. La administración oral de *L-carnitina* puede ser necesaria en determinados pacientes que demuestren niveles plasmáticos disminuidos y una miopatía secundaria a dicho déficit. A pesar de todas las medidas expuestas, el beneficio clínico es sólo parcial, con escasa influencia sobre el crecimiento.

Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi idiopático

El síndrome de Fanconi primario o idiopático es raro y puede observarse tanto en la edad infantil como en la edad adulta. La mayoría de los casos tienen un carácter esporádico. Sin embargo, un cierto número de pacientes presentan una herencia AD, AR o ligada al sexo. Aunque los genes mutados son aún desconocidos, en una extensa familia con la forma AD se ha podido localizar el locus en el cromosoma 15q15.3. Cuando un síndrome de Fanconi aparece en la edad infantil, antes de ser catalogado como idiopático es necesario descartar siempre el diagnóstico de cistinosis, dado el mal pronóstico de esta enfermedad. El cuadro clínico de estas formas idiopáticas es el ya expuesto. Se describe que estos enfermos presentan una evolución crónica y persistente, con aparición de signos de insuficiencia renal global de 10 a 30 años después de iniciada la enfermedad. Sin embargo, la evolución puede ser mucho más rápida y alcanzarse un estadio terminal de insuficiencia renal durante los años de la infancia.

Síndrome de Dent

La enfermedad, descrita en 1964 por Dent y Friedman, es la misma entidad que la reportada en EE.UU. bajo el nombre de *urolitiasis familiar con herencia ligada al sexo*, en Japón como *proteinuria de bajo peso molecular familiar e idiopática*, y en Italia como *raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al sexo*. Se transmite por herencia recesiva ligada al sexo y estudios recientes han permitido localizar el gen causal en la región Xp11.22. El gen mutado (*CLCN5*) codifica la síntesis del canal de cloro ClC-5, presente en la pared de los endosomas. Este canal de cloro forma parte de una amplia familia de nueve canales de cloro voltaje-dependientes. En el síndrome de Dent han sido descritas numerosas mutaciones en el gen *CLCN5* que resultan en pérdida de función, aunque existen también familias en las que ninguna mutación ha podido ser demostrada, lo que indica que mutaciones en otros genes distintos del *CLCN5* pueden también ser responsables del mismo fenotipo.

Patogenia. El mecanismo por el que una pérdida de función del canal de cloro del ClC-5 da origen a proteinuria de bajo peso molecular, tubulopatía proximal, hipercalciuria, litiasis y nefrocalcinosis, ha sido en gran parte dilucidado por el estudio de *ratones nocaut* para el gen *CLCN5*. El ClC-5 se expresa en numerosas partes de la nefrona y, especialmente, en el túbulo contorneado proximal donde se localiza en las vesículas endocíticas que intervienen en el proceso de reabsorción, mediado por los receptores megalina y cubilina, de las proteínas de bajo peso molecular. En los endosomas se localiza con la H^+-ATPasa lo que hace suponer que el ClC-5 contribuye a la acidificación intravesicular al proveer con un *shunt* eléctrico dicha ATPasa. La ausencia de ClC-5 conduce no sólo a una alteración de la función del endosoma, sino también a una interrupción de todo el mecanismo de endocitosis como consecuencia de una alteración del tráfico intracelular de megalina y cubilina con pérdida selectiva del contenido de estos receptores en el reborde en cepillo de la célula tubular proximal. En un paciente con síndrome de Dent pudo también demostrase la ausencia de megalina en tejido renal. La patogenia de la hipercalciuria probablemente es también la consecuencia del defecto de endocitosis renal.

Clínica. Esta enfermedad se presenta únicamente en varones. Se han descrito tres formas clínicas de presentación: 1) tubulopatía proximal compleja tipo Fanconi con proteinuria e hipercalciuria durante la infancia y urolitiasis, nefrocalcinosis, litiasis e insuficiencia renal crónica durante la edad adulta; 2) raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al sexo; y 3) proteinuria de bajo peso molecular, aislada o asociada a hipercalciuria y nefrocalcinosis. En realidad, las diferencias entre estas diversas formas de presentación son menores de lo que aparentan. Existe gran similitud clínica entre la urolitiasis familiar con herencia ligada al sexo y el síndrome de Dent. En este último síndrome la litiasis es menos frecuente pero el raquitismo hipofosfatémico ha sido reportado en casos infantiles. Finalmente, los casos descritos en Japón con proteinuria de bajo peso molecular como único signo clínico son niños en los que la proteinuria se detectó por *screening* escolar y en los que evolutivamente se detecta la presencia de hipercalciuria y nefrocalcinosis.

Evolución y pronóstico. La evolución a insuficiencia renal crónica, como consecuencia de la nefrocalcinosis, es variable y, cuando ocurre, tiene lugar en la edad adulta. Se tiene conocimiento de enfermos sometidos a trasplante renal y seguidos durante más de 10 años en los que no se desarrolló ni litiasis ni nefrocalcinosis.

Tratamiento. Es exclusivamente sintomático. El uso de tiazidas para reducir la hipercalciuria está recomendado, ya que esta medicación es igualmente eficaz que en la hipercalciuria idiopática.

Síndrome de Bickel-Fanconi

Representa un error congénito del metabolismo, AR, que incluye la asociación de una glucogenosis hepatorrenal, hipoglucemia de ayuno e hiperglucemia postprandial, y una nefropatía tipo Fanconi con glucosuria de intensidad desproporcionada. Clínicamente se manifiesta por gran retraso estatural, raquitismo y hepatomegalia por depósito de glucógeno. Se debe a mutaciones del gen *GLUT2*, que codifica un transportador específico de glucosa a través de las membranas celulares, se expresa en hepatocitos, células pancreáticas β y membranas basolaterales de células epiteliales de intestino y riñón. La pérdida de actividad funcional de este transportador explicaría todos los síntomas observados en el síndrome de Bickel-Fanconi. La hiperglucemia e hipergalactosemia postprandiales dependerían de la captación disminuida de estos monosacáridos en el hígado. Además, la menor captación en la célula β pancreática alteraría el mecanismo sensor de esta célula y daría origen a una secreción de insulina desproporcionadamente disminuida. La hipoglucemia de ayuno podría ser explicada por la dificultad a la salida de glucosa de la célula hepática y por la gran glucosuria debida al defecto de transporte a través de la membrana baso-lateral de la célula tubular renal. La deficiente actividad de la fosforilasa-cinasa representa un fenómeno secundario que puede contribuir al depósito de glucógeno en hígado y riñón. La acumulación de glucógeno a nivel renal sería la causa de un síndrome de Fanconi secundario en el que destacaría la marcada glucosuria. El defecto de transporte intestinal con acumulación de glucosa en el enterocito podría explicar la diarrea y el síndrome de malabsorción observado en algunos pacientes.

Síndrome óculo-cerebro-renal o síndrome de Lowe

La distrofia óculo-cerebro-renal asocia un síndrome de De Toni-Debré-Fanconi con un retraso mental grave y anomalías congénitas oculares y neurológicas.

Genética. Se hereda de modo recesivo ligado al sexo. El gen causal (*OCRL1*) ha sido localizado en la región Xq26 y codifica la enzima fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato-5-fosfatasa. Ocasionalmente el síndrome

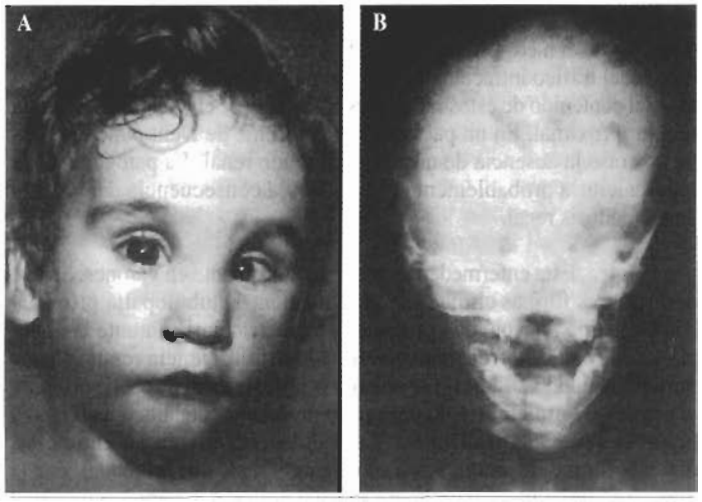


Figura 20.6.1. Síndrome de Lowe. A) Facies en la que se aprecian las anomalías oculares. B) Signos radiológicos de atrofia cerebral en el mismo niño (antigua neumoencefalografía).

de Lowe se expresa en mujeres lo que es, generalmente, explicado por la hipótesis de Lyon o por la existencia de heterogeneidad genética. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la causa más probable de la aparición en mujeres es una translocación a un autosoma del segmento de la X conteniendo el gen, con inactivación preferencial de la X íntegra. Mujeres portadoras de una única mutación alélica pueden también mostrar opacidades del cristalino.

Fisiopatología. El gen *OCRL1* se expresa en numerosos tejidos pero, sin embargo, las consecuencias clínicas de sus mutaciones se limitan al ojo, cerebro y riñón. El fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato-5-fosfatasa está presente en membranas de endosomas y aparato de Golgi y se especula con que su deficiencia puede perturbar el tráfico de proteínas. La polimerización de la actina está también regulada por el fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato-5-fosfatasa por lo que cabe suponer que una alteración de este proceso puede alterar la función de las uniones intercelulares, cuya integridad es necesaria, tanto para la función tubular proximal, como para la diferenciación del cristalino.

Clínica. Es muy característica: aspecto peculiar (Fig. 20.6.1) por la combinación de ceguera, retraso mental grave y anormalidades neurológicas. Las cataratas son constantes y frecuentemente coexisten con glaucoma congénito. Como consecuencia de la ceguera existe nistagmo de búsqueda, frotamiento de ojos, etc. La afectación neurológica es también muy específica: asocia el retraso mental con hipotonía muscular importante y arreflexia osteotendinosa, que se desarrolla progresivamente durante el primer año de vida. Estos niños pueden emitir un grito cerebral característico y adoptan posturas extrañas por la hipermovilidad articular e hipotonía muscular. La hipotonía muscular es un signo mayor de la enfermedad y se acompaña de elevación en sangre de enzimas musculares o incluso de episodios de rabdomiólisis. Existe criptorquidia en la cuarta parte, aproximadamente, de los casos. El síndrome de Fanconi ofrece algunos rasgos peculiares: la proteinuria de tipo tubular y la acidosis tubular renal proximal son constantes pero la glucosuria es poco frecuente; la aminoaciduria es generalizada y afecta especialmente a los aminoácidos dibásicos (cistina, arginina, ornitina); el defecto de concentración renal y la hipokaliemia son excepcionales. Las lesiones óseas más frecuentes corresponden a una desmineralización difusa, aunque en un tercio de los casos aparecen también lesiones de raquitismo. El retraso del crecimiento es muy evidente. El *diagnóstico prenatal* puede establecerse en amniocitos mediante medición directa de la enzima fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato-5-fosfatasa o mediante demostración de una insuficiente expresión génica (OCRL1 mRNA).

Evolución y pronóstico. La función glomerular puede mantenerse poco afectada, aunque el pronóstico permanece sombrío debido a la ceguera y al retraso mental.

Tratamiento. No existe una terapéutica específica.

Cistinosis

Es un error congénito del metabolismo que se presenta con una frecuencia de 1 caso por cada 100.000-200.000 RN vivos y que está caracterizado bioquímicamente por una elevación del contenido intracelular de cistina libre, que se acumula en el interior de los lisosomas (véase cap. 12.4). Se distinguen tres tipos: *adulto, adolescente* e *infantil*. El tipo *adulto* es una afección benigna con depósito de cistina en córnea y médula ósea, pero sin anormalidades renales acompañantes. El tipo *adolescente* presenta depósitos de cistina en diversos órganos, incluido el riñón, pero es de comienzo más tardío, por lo general en la segunda década de la vida; el síndrome de Fanconi es con frecuencia incompleto y evoluciona más lentamente a la insuficiencia renal crónica y el crecimiento es normal o, en todo caso, está mucho menos afectado que en la forma infantil. El tipo *infantil o nefropático* constituye la forma más frecuente y de mayor gravedad y será el tipo al que se refiere exclusivamente esta sección.

Genética. Esta enfermedad se transmite por herencia AR, localizado el gen causal en la región 17p13. El gen implicado (CTNS) consta de 12 exones distribuidos en 23 kb. Los 2 primeros exones no son codificantes, y los 10 restantes codifican la síntesis de una proteína de la membrana lisosomial (*cistinosina*) compuesta por 367 aminoácidos y dotada de 7 dominios transmembranosos, una terminal NH_2 intracitoplásmica compuesta por 128 aminoácidos y una terminal COOH extracitoplásmica compuesta por 10 aminoácidos. La integración de esta proteína en la membrana de los lisosomas requiere la presencia de un segmento GYDQL situado en la terminal COOH, y de un segmento YFPQA situado en el quinto dominio transmembranoso. Se han descrito más de 50 mutaciones diferentes, pero un 40% del total de pacientes con cistinosis presentan una deleción de 57 kb, que puede fácilmente ser detectada por la técnica FISH. El porcentaje de esta deleción es del 75% si se consideran únicamente los pacientes del norte de Europa. En general, en el tipo infantil o nefropático existe una buena correlación entre genotipo y fenotipo y deleciones o mutaciones que conducen a la síntesis de una proteína truncada o afuncionante presentan un cuadro clínico más grave que enfermos afectos de mutaciones *missense*. Los otros dos tipos de cistinosis, adolescente y adulto, son también variantes alélicas del tipo infantil, pero causadas por mutaciones que permiten un funcionamiento más o menos completo de la cistinosina.

Fisiopatología. La cistinosina interviene exclusivamente en el transporte de L-cistina a través de la membrana de los lisosomas por lo que la alteración funcional de esta proteína conduce a una acumulación progresiva de cistina en su interior. El resultado es la formación de cristales de cistina en todos los tejidos del organismo. Se ha demostrado que, tanto el pentapéptido GYDQL, situado en la terminal COOH, como el pentapéptido YFPQA, situado en el quinto dominio transmembranoso, son absolutamente necesarios para que la cistinosina se dirija y se integre en la membrana lisosomial. Para realizar su función de transporte de cistina se requiere también la presencia en la membrana de una H^+-ATPasa que acidifica el interior de los lisosomas. Los mecanismos por los que la acumulación de cistina acaba produciendo la muerte celular son aún poco conocidos. Aunque no existe un modelo animal de cistinosis, se han realizado importantes hallazgos mediante el estudio de células tubulares proximales aisladas y saturadas con cistina, revelando que el síndrome de Fanconi no está causado por un aumento de la permeabilidad de la membrana luminal, sino como consecuencia de una disminución de la síntesis de ATP, que conduce a una inhibición de la actividad de la Na^+, K^+-ATPasa, una disipación del gradiente de Na^+ y una afectación de los transportadores de membrana Na^+-dependientes. La preservación del contenido intracelular de fosfato previene la caída del contenido intracelular de ATP. Un aumento del proceso de apoptosis en las células tubulares proximales puede determinar la salida de cistina del interior de los lisosomas y poner en marcha el proceso de muerte celular.

Clínica. La enfermedad suele debutar en el primer año de vida con poliuria, fiebre inexplicada, deshidratación crónica, vómitos y retraso estaturo-ponderal. Pronto el retraso de crecimiento se hace más evidente,

así como los signos radiológicos de raquitismo. Durante esta fase temprana hay normalidad de la función glomerular con evidencia de disfunciones tubulares múltiples, lo que permite el diagnóstico de síndrome de De Toni-Debré-Fanconi. Algunos pacientes pueden presentar episodios recurrentes de postración aguda, hipotonía y colapso cardiovascular, que pueden conducir a fallecimiento repentino. Estas crisis guardan probablemente relación con la gravedad de la hipokaliemia y de la acidosis metabólica; se han observado particularmente durante la administración EV de soluciones glucosadas. Además de la afectación renal aparecen datos clínicos que traducen el depósito de cistina en otros órganos: fotofobia, dependiente del acúmulo de cistina en la conjuntiva y córnea (examen mediante lámpara de hendidura); retinopatía periférica muy característica; hepatomegalia, linfadenopatías y esplenomegalia; a menudo un cierto grado de anemia, que precede al síndrome urémico; disfunción tiroidea que no suele aparecer hasta los 5-6 años de edad, tanto más manifiesta cuanto más prolongada es la evolución (elevación de TSH). La historia natural en pacientes no tratados con cisteamina conlleva la aparición de insuficiencia renal terminal hacia los 10 años de edad. En pacientes no tratados, que sobreviven gracias a diálisis o trasplante renal, aparecen otros signos de afectación extrarrenal. Entre ellos cabe destacar una miopatía vacuolar, anormalidades gastrointestinales (trastornos de deglución, reflujo gastroesofágico, pseudo-obstrucción) que pueden ocasionar graves problemas de alimentación, ceguera retiniana, diabetes mellitus, insuficiencia pancreática exocrina, función pulmonar afectada y deterioro neurológico.

Diagnóstico. Es muy importante realizarlo pronto, en todo caso, antes de 1 año de edad. Se establece con seguridad por el contenido aumentado de *cistina libre en los leucocitos* polimorfonucleares. Los homocigotos demuestran concentraciones del orden de 3-20 nmol de cistina/mg de proteína celular, y con frecuencia del orden de 5-10 nmol de media-cistina/mg de proteína, mientras que los heterocigotos demuestran concentraciones inferiores, del orden de hasta 1,0 nmol de media-cistina/mg de proteína celular. Los niveles normales se sitúan por debajo de 0,2 nmol de media-cistina/mg de proteína celular. El contenido de cistina puede también determinarse en conjuntiva, uñas o cultivo de fibroblastos. Esta determinación es técnicamente difícil, por lo que el diagnóstico debe con frecuencia basarse en la presencia de *cristales de cistina* en el examen corneal mediante lámpara de hendidura o en diversos tejidos, tales como leucocitos periféricos, aspirados de médula ósea, tejido renal o mucosa rectal. Los cristales pueden también ser observados en hígado, bazo o ganglios linfáticos. Los cristales de cistina son rectangulares o hexagonales y se distinguen fácilmente cuando se realiza el examen bajo luz polarizada. La cistina es soluble en soluciones acuosas o de formol, por lo que los tejidos deben examinarse en fresco o utilizando un fijador alcohólico. Es posible el *diagnóstico prenatal* en el líquido amniótico hacia la semana 16-20 de gestación y estudio de incorporación de la cistina-S en células amnióticas cultivadas o, más precozmente, en la semana 8-10 de gestación por biopsia de vellosidades coriales y estudios de genética molecular. De no efectuarse el diagnóstico prenatal, es importante confirmar el diagnóstico al nacimiento cuando se trate de un feto de riesgo, para poder así iniciar cuanto antes el tratamiento con cisteamina.

Evolución y pronóstico. Antes del uso de la cisteamina la evolución de la forma infantil era irreversiblemente hacia la insuficiencia renal crónica, con fallecimiento por uremia, generalmente antes de la pubertad. Con frecuencia, cuando se instaura cierto grado de insuficiencia renal, hacia los 4-5 años de edad, existe una mejoría aparente del cuadro de tubulopatía, debida a la progresiva destrucción nefrónica. A partir de los 6-9 años de edad la sintomatología estará dominada por el síndrome urémico. Es posible que, en el futuro, esta evolución inexorable pueda ser enlentecida gracias al inicio precoz del tratamiento con cisteamina.

Tratamiento. Puede ser útil la administración de *indometacina*, que en algunos casos produce una clara mejoría de la función tubular. Se han intentado utilizar diversos fármacos capaces *in vitro* de disminuir el contenido intracelular de cistina. De todos ellos el más útil parece ser la *cisteamina* (mercaptoetilamina) que, administrada precozmente, antes de iniciarse la insuficiencia glomerular, parece contribuir a una aceleración del crecimiento estatural y a un enlentecimiento de la evolución hacia la insuficiencia renal global. Penetra en el interior de las células y se une a la cistina para formar un disulfuro mixto de cisteamina y cistina que es análogo a la lisina y, como tal, puede transportarse normalmente a través de la membrana lisosomial. Se administra en forma de solución de bitartrato de cisteamina (Cystagon®). Está disponible en cápsulas de 50 y 150 mg. El tratamiento debe repartirse cada 6 horas, iniciándose con 10 mg/kg/día hasta alcanzar 60 mg/kg/día, tras 2-4 semanas. A partir de este momento la dosis debe regularse hasta alcanzar un valor, entre 60-90 mg/kg/día, capaz de mantener un contenido intracelular de cistina entre 0,3 y 0,9 nmol de media-cistina/mg de proteína celular, La dosis total no debe sobrepasar 90 mg/kg/día. La cisteamina es de olor y gusto muy desagradables, por lo que el uso del tartrato de cisteamina es preferible al del hidrocloruro, utilizado previamente, y que era muy mal tolerado por los enfermos. Debe ser ingerida rápidamente (en menos de 5 minutos). Aunque puede ser disuelta en comida y bebida, no es recomendable que sea administrada lentamente. Puede ser utilizada en forma de colirio, con resultados espectaculares en la córnea.

Las dificultades de alimentación pueden requerir agentes procinéticos (metoclopramida) o antiácidos (cimetidina, ranitidina, omeprazol) o incluso la instauración de alimentación enteral o parenteral. Si existe hipofunción tiroidea o déficit de carnitina, deben ser oportunamente corregidos. En caso de que el tratamiento con cisteamina sea tardío o no prevenga el retraso del crecimiento, está indicada GH.

Desgraciadamente, en el momento actual estos enfermos siguen siendo candidatos a medidas de *hemodiálisis crónica* o *trasplante renal*. Existe ya una importante experiencia acumulada de enfermos con cistinosis, sometidos a trasplante renal, que permite concluir que el riñón trasplantado no desarrolla las alteraciones funcionales de la enfermedad originaria (véase cap. 27.11). La posibilidad de que enfermos de cistinosis sobrepasen la segunda década de la vida gracias a diálisis y trasplante ha permitido, como ya se ha mencionado, la aparición de nuevas complicaciones extrarrenales de la enfermedad, que antes no habían podido manifestarse dado el fallecimiento más precoz. Es posible que el mantenimiento de la terapéutica con cisteamina en el período post-trasplante pueda atenuar o retrasar la aparición de estas complicaciones.

Citopatías mitocondriales

Una forma particular de síndrome de Fanconi hereditario se observa en el curso de mutaciones o deleciones del genoma mitocondrial que afectan a los genes que controlan el funcionamiento de la cadena respiratoria celular. Las formas más comunes se deben a alteraciones de los genes reguladores del complejo III (ubiquinol: citocromo-c-oxidorreductasa) y del complejo IV (citocromo-c-oxidasa). El síndrome de Fanconi se observa junto con otras manifestaciones sistémicas y puede revelarse precozmente, antes de los 2 años de edad. La gravedad de la tubulopatía es variable, desde casos en los que solamente se observa hiperaminoaciduria, hasta casos donde se evidencia proteinuria tubular, glucosuria, hiperaminoaciduria, acidosis, hipofosfatemia e hipercalciuria. La biopsia renal muestra anomalías inespecíficas del epitelio tubular, como vacuolización citoplásmica. dilatación, obstrucción o atrofia, siendo frecuentes mitocondrias gigantes. Las manifestaciones extrarrenales son constantes e incluyen síntomas neurológicos, hepatopatía, pancitopenia, insuficiencia pancreática, diabetes mellitus, cardiomiopatía (véase cap. 23.26).

ACIDOSIS TUBULAR RENAL (ATR)

Representa un síndrome clínico de acidosis metabólica causada por un defecto de reabsorción tubular renal de bicarbonato y de excreción urinaria de ion hidrógeno. A diferencia de lo que ocurre en la llamada *acidosis glomerular renal*, propia de pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, la función glomerular es normal o está comparativamente menos afectada que la función tubular. La etiología responde a numerosas causas, endógenas o exógenas pero, desde el punto de vista clínico y fisiopatológico, puede clasificarse en tres grandes categorías: 1) *ATR proximal*, 2) *ATR distal* y 3) *ATR hiperkaliémica o ATR tipo IV* (Cuadro 20.6.4).

Cuadro 20.6.4. Clasificación etiológica de la acidosis tubular renal

Acidosis tubular renal proximal (tipo 2)
- Primaria (idiopática)
  - Esporádica (transitoria)
  - Con transmisión hereditaria (persistente: AD, AR)
- Secundaria (sintomática)
  - Asociada al síndrome de Fanconi
  - Otras enfermedades (deficiencia de vitamina D, síndrome nefrótico, tetralogía de Fallot, trasplante renal)

Acidosis tubular renal distal (tipo 1)
- Primaria (idiopática)
  - Esporádica (persistente)
  - Con transmisión hereditaria (AD, AR cuando asocia sordera nerviosa)
- Secundaria (sintomática)
  - Enfermedades genéticas (osteopetrosis, eliptocitosis hereditaria, síndrome de Ehlers-Danlos, hiperoxaluria primaria tipo I)
  - Enfermedades adquiridas (enfermedades auto-inmunes, trasplante renal, riñón en esponja, hipertiroidismo, malnutrición)
  - Medicamentos y tóxicos (amfotericina B, sales de litio, amilorida, tolueno)

Acidosis tubular renal hiperkaliémica (tipo 4)
- Estados de hipoaldosteronismo primario o secundario
- Estados de pseudohipoaldosteronismo
- Medicamentos y tóxicos (sales de potasio, heparina, espironolactona, triamtereno, trimetoprim, indometacina y similares, captopril, ciclosporina A)

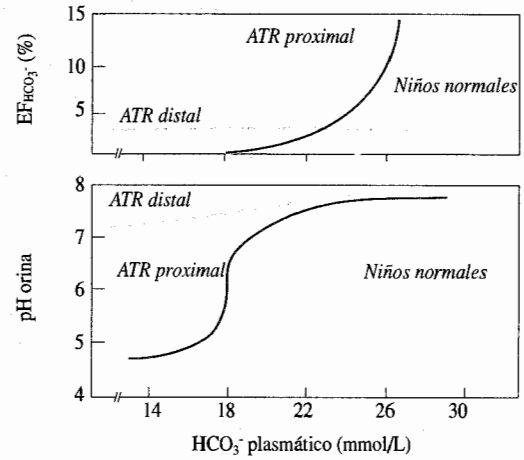


Figura 20.6.2. Fisiopatología de las acidosis tubulares renales proximal y distal.

Acidosis tubular renal proximal

Descrita por Rodríguez Soriano y Edelmann, la acidosis hiperclorémica es el resultado de un defecto tubular de reabsorción del bicarbonato filtrado, mientras que son normales los mecanismos distales de acidificación de la orina.

Etiología. Puede ser observada, aunque no frecuentemente, como una entidad primaria, es decir, idiopática y no asociada a otra anomalía tubular, y que puede adoptar un carácter transitorio o permanente. Más frecuentemente, la ATR proximal se asocia a otras anomalías tubulares, en el contexto del síndrome de Fanconi, o está causada por la administración de fármacos o tóxicos.

Genética. Estudios de biología molecular han demostrado que la ATR proximal AR, asociada a retraso mental y anomalías oculares, está causada por mutaciones homocigotas del gen *SLC4A4* localizado en 4p21 y que codifica el transportador NBC-1. Este transportador, no solamente es necesario para la reabsorción tubular proximal de Na^+ y HCO_3^-, sino también para su extrusión del estroma corneal y mantener así su transparencia. Existe otra rara forma familiar, heredada con carácter AD, en la que aún no ha podido demostrarse la anomalía genética primaria.

Fisiopatología. El resultado del defecto tubular de reabsorción del bicarbonato filtrado es una disminución del umbral renal de excreción de bicarbonato, que normalmente oscila entre un valor de 22 mEq/L en el lactante y 26 mEq/L en el adulto. Cuando se corrige la acidosis metabólica mediante la administración exógena de alcalinos, la cantidad de bicarbonato excretada en la orina es muy abundante, pudiendo incluso exceder del 15% de la total filtrada a nivel glomerular cuando la bicarbonaturia se estudia a niveles normales de bicarbonatemia, es decir, entre 22-24 mEq/L (Fig. 20.6.2). Este fenómeno explica la resistencia a la terapéutica alcalina y la necesidad de administrar dosis elevadas y frecuentes para alcanzar una corrección estable de la acidosis.

La naturaleza íntima del defecto teóricamente podría depender de cualquiera de los mecanismos intrínsecos que regulan dicha reabsorción. La reabsorción del 80-90% del bicarbonato filtrado tiene lugar a través de unos mecanismos de transporte que incluyen la función de un contratransportador Na^+/H^+ en la membrana luminal (NHE3) y de un cotransportador Na^+/HCO_3^- en la membrana basolateral (NBC-1). La anhidrasa carbónica de acción luminal (AC IV) es fundamental para el funcionamiento paralelo de estos dos transportadores. Esta anhidrasa carbónica es genética y estructuralmente diferente de la anhidrasa carbónica intracelular (AC II). Un 20% aproximadamente del bicarbonato filtrado lo hace a través de mecanismos pasivos de retrodifusión a lo largo de los canales paracelulares. En casos de ATR proximal aislada heredada de forma AR se ha demostrado una alteración del cotransportador NBC-1. Existen tres cotransportadores Na^+/HCO_3^- (NBC-1, -2 y -3) que pertenecen a una superfamilia de transportadores de HCO_3^-. NBC-1 está formado por 1.035 aminoácidos y contiene diez dominios transmembranosos y dos terminales intracitoplásmicas. Se expresa preferentemente en la membrana basolateral del túbulo proximal y está activado por la acidosis metabólica, la depleción potásica y los glucocorticoides e inhibido por la alcalosis metabólica. Una deficiencia aislada de la actividad de la anhidrasa carbónica intraluminal (AC IV) no ha sido descrita, pero un defecto de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica (AC II) puede dar origen a una acidosis combinada, proximal y distal.

En la mayoría de los pacientes hay una *disfunción tubular proximal múltiple* o síndrome de Fanconi, lo que hace suponer una alteración metabólica más compleja y menos específica que conduce a una disminución de la formación intracelular de ATP, como ocurre en el síndrome de Fanconi. También deben considerarse numerosas circunstancias que alteran la función tubular de reabsorción de bicarbonato, como hipocapnia, hiperpotasemia, insuficiencia renal, expansión del espacio extracelular, hiperfunción paratiroidea y depleción de fosfato. Estos factores, si bien rara vez dan origen por sí mismos a un estado de ATR proximal, contribuyen con frecuencia a agravar el estado de acidosis cuando inciden en pacientes con alteración intrínseca de la función tubular proximal.

Clínica. La ATR proximal puede ser observada, aunque no frecuentemente, como una entidad *primaria*, es decir, idiopática y no asociada a otra anomalía tubular. Existe una *forma esporádica y transitoria en lactantes*, manifestada por retraso del crecimiento, que responde bien a la terapéutica alcalina y que desaparece espontáneamente a los pocos años de evolución. Las formas persistentes suelen tener un carácter familiar. Existe una *forma transmitida de forma AD*, que se manifiesta también con retraso del crecimiento, sin anomalías asociadas, y otra *forma transmitida de forma AR* donde el hipocrecimiento va asociado con retraso mental y anomalías oculares diversas (nistagmo, catarata, opacidad corneal, glaucoma). En las formas *secundarias*, se asocia a otras anomalías tubulares en el contexto del síndrome de De Toni-Debré-Fanconi. Más excepcionalmente, la ATR proximal está causada por fármacos y tóxicos o aparece en el curso de otra enfermedad renal o sistémica.

Diagnóstico. Se establece mediante la demostración de un umbral renal de excreción de bicarbonato disminuido (Fig. 20.6.2). Para ello es necesario elevar progresivamente la bicarbonatemia mediante una infusión de bicarbonato sódico. Por el contrario, la función de acidificación distal, valorada por el estudio del pH de la orina y excreción renal de acidez titulable y amonio durante una sobrecarga ácida, es normal. En la práctica, cuando un paciente requiere más de 6 mEq/kg/24 horas de bicarbonato o citrato para mantener una cifra de bicarbonato plasmático superior a 22 mEq/L y, sin embargo, es capaz de acidificar la orina por debajo

Cuadro 20.6.5. Diagnóstico diferencial de los diversos tipos de acidosis tubular renal

	ATR proximal	*ATR distal "clásica"*	*ATR distal con pérdida de HCO_3*	*ATR distal hiperkaliémica*	*ATR hiperkaliémica*
En situación de acidosis metabólica (espontánea o tras sobrecarga ácida)					
• K plasma	N, D	N, D	N, D	A	A
• Anión restante urinario	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
• pH urinario	< 5,5	> 5,5	> 5,5	> 5,5	< 5,5
• Amoniuria	N	D	D	D	D
• Excreción fraccional de K	N, A	A	A	D	D
• Calciuria	N	A	A	A	N o D
• Citraturia	N	D	D	D	N
En situación de equilibrio ácido-básico normal (tras sobrecarga alcalina)					
• Excreción fraccional de HCO_3	> 10-15%	< 5%	> 5-15%	< 5%	> 5-10%
• O-S PCO_2	> 20 mmHg	< 20 mmHg	< 20 mmHg	> 20 mmHg	> 20 mmHg
Otros defectos tubulares	Frecuentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
Nefrocalcinosis o litiasis	Ausente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Ausente
Afectación ósea	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Ausente

N: normal; A: aumentado; D: disminuido.

de un pH 5,5 bajo una carga ácida, puede afirmarse que padece una ATR proximal. Esta prueba puede suplir la determinación del umbral de excreción de bicarbonato, que es mucho más laboriosa (Cuadro 20.6.5).

Tratamiento. Debe ir dirigido a compensar la pérdida urinaria de bicarbonato: administración de dosis elevadas de bicarbonato (o citrato), hasta 10-20 mEq/kg/24 horas repartidas cada 2-4 horas, durante día y noche. La hidroclorotiazida puede facilitar la corrección de la acidosis con dosis menores de alcalinos.

Acidosis tubular renal distal

En este tipo, descrito por Butler y Albright, el pH urinario es inapropiadamente elevado, es decir, superior a 5,5, a pesar de existir un estado simultáneo de acidosis. El resultado es un balance positivo de radicales ácidos, del que se derivan todas las complicaciones clínicas y biológicas de la enfermedad.

Etiología. En el niño, la ATR distal adopta casi siempre un carácter primario. La forma aislada es, frecuentemente, esporádica, aunque en algunos casos parece responder a una herencia AD. Las formas asociadas a sordera nerviosa, precoz o tardía, presentan un carácter familiar y se transmiten por herencia AR. Otra asociación interesante es con la osteopetrosis AR. Estos niños presentan también calcificaciones cerebrales y, ocasionalmente, retraso mental y el defecto genético se sitúa en el gen codificador de la anhidrasa carbónica tipo II. Además de la forma primaria existen casos, especialmente en la edad adulta, en los que la ATR distal es de tipo adquirido y se asocia a otras enfermedades renales o sistémicas, especialmente de tipo auto-inmune, o depende de la administración de fármacos o tóxicos (Cuadro 20.6.4).

Genética. La forma AD está causada por mutaciones del gen *SLC4A1*, localizado en 17q21-22 y que codifica el recambiador Cl^--HCO_3^-, AE1. El recambiador AE1 es también necesario para el intercambio de Cl^- y HCO_3^- en la membrana del hematíe. La forma AR no asociada o asociada a sordera neurosensorial tardía está causada por mutaciones del gen *ATP6V0A4*, localizado en 7q33-34 y que codifica la subunidad a4 de la ATPasa vacuolar transportadora de H^+. La forma asociada a sordera nerviosa precoz también se transmite por herencia AR y está causada por mutaciones del gen *ATP6V1B1*, localizado en 2p13 y que codifica la subunidad B1 de la H^+-ATPasa. La asociación de osteopetrosis AR, calcificaciones cerebrales. retraso mental y acidosis tubular renal mixta, proximal y distal, depende de mutaciones del gen codificador de la anhidrasa carbónica tipo II, situado en 8q22.

Fisiopatología. En la ATR distal, el pH urinario es inapropiadamente elevado, es decir, superior a 5,5, a pesar de coexistir una acidosis metabólica sistémica. A diferencia de lo que ocurre en la ATR proximal, la excreción urinaria de bicarbonato es de escasa magnitud y no sobrepasa el 5% de la cantidad filtrada, cuando se analiza dicha excreción a niveles normales de bicarbonatemia, es decir, alrededor de 24 mmol/L (Fig. 20.6.2). Estas características fisiológicas no se cumplen, sin embargo, en lactantes y niños pequeños con ATR distal, en los que a menudo existe una pérdida urinaria asociada de bicarbonato (acidosis mixta o tipo 3). Tras una sobrecarga ácida el pH urinario se mantiene elevado y la excreción renal de acidez titulable y de amonio aparece disminuida. El resultado es un balance positivo de radicales ácidos, del que se derivan todas las complicaciones clínicas y biológicas de la enfermedad. La acidificación urinaria tiene lugar preferentemente en las células intercaladas tipo a del túmulo colector cortical. La secreción de ion hidrógeno está mediada por H^+-ATPasa vacuolar, que transfiere este protón activamente a través de la membrana luminal. La función de esta ATPasa está marcadamente influenciada por la electronegatividad generada en la luz tubular por el transporte simultáneo de sodio en las células principales de dicho túmulo colector. El H^+ puede también ser secretado gracias a una segunda ATPasa, la H^+-K^+ATPasa que intercambia ión hidrógeno por potasio. El bicarbonato, formado intracelularmente por la acción de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica (AC tipo II), abandona la célula a través de la membrana basolateral mediante un mecanismo de transporte eléctricamente neutro de intercambio Cl^-/HCO_3^- que está facilitado por una proteína transportadora, la llamada proteína banda 3 o AE1. Este mecanismo es el mismo que permite la difusión de bicarbonato a través de la membrana de los hematíes.

Formas primarias. Dependen fundamentalmente de un *defecto de secreción de H^+*. La forma AD depende de mutaciones del gen *SLC4A1*, que codificada el recambiador de aniones basolateral de las células intercaladas del túbulo colector cortical, la llamada proteína banda 3 o AE1. Mutaciones de este gen puedan también causar la ovalocitosis hereditaria, frecuente en el sudeste de Asia (véase cap. 18.4), pero las anomalías de glóbulos rojos y el defecto renal raramente coinciden en el mismo enfermo. Las formas AR con mutaciones en los genes *ATP6V0A4* y *ATP6V1B1*, que codifican las subunidades α4 y B1 de la H^+-ATPasa vacuolar, respectivamente, también están causadas por un defecto de secreción de H^+. Estos genes también se expresan en cóclea y saco endolinfático, por lo que puede deducirse que la homeostasis del pH del líquido endolinfático es muy importante para alcanzar una audición normal.

Formas secundarias. Suelen depender de otras anomalías celulares. En el llamado *defecto de voltaje* existe una incapacidad de la nefrona distal para generar o aumentar la electronegatividad intratubular, debido a un defecto en la llegada o el transporte de sodio a dicho nivel. La ausencia de electronegatividad intratubular, no solamente dificulta la salida de H^+, sino también de K^+, por lo que se asocia frecuentemente con hiper-

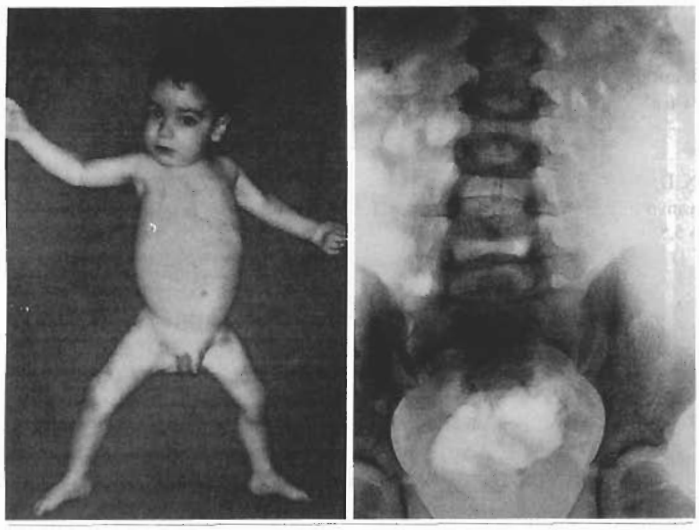


Figura 20.6.3. Acidosis tubular renal distal. A) Malnutrición. B) Nefrocalcinosis.

kaliemia. En el llamado *defecto de gradiente*, presente tras administración de amfotericina B, existe una capacidad secretora de H^+ normal, pero ineficaz, debido a una retrodifusión aumentada de dicho H^+ secretado, como resultado de una permeabilidad transmembranosa aumentada.

Clínica. La forma *primaria* (o enfermedad de Butler-Albright) suele manifestarse de manera florida después de los dos primeros años de la vida, aunque frecuentemente la sintomatología está ya presente desde las primeras semanas con vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. Más adelante se hace más evidente el retraso del crecimiento y la poliuria. El raquitismo nunca se observa en la primera infancia aunque sí tras muchos años de evolución sin tratamiento. La nefrocalcinosis, por el contrario, es un hallazgo precoz y puede ser detectada por ultrasonografía aún en casos en los que no es visible radiológicamente (Fig. 20.6.3). La urolitiasis es más frecuente en adultos, pero también puede observarse ocasionalmente en niños si se ha diferido largamente el tratamiento. La ultrasonografía puede también detectar la presencia de quistes renales. Debilidad muscular, o incluso episodios de parálisis flácida, aparecen como consecuencia de la hipopotasemia. Debe investigarse la posible asociación con sordera nerviosa. La vida de los pacientes puede estar en peligro por crisis repetidas de deshidratación, colapso circulatorio, arritmia cardíaca, dificultad respiratoria, letargia o coma.

Laboratorio. En sangre existe acidosis metabólica hiperclorémica, hipokaliemia y moderada hiponatremia. La filtración glomerular es normal al inicio, pero puede producirse un deterioro progresivo de la función glomerular como consecuencia del daño parenquimatoso ligado a la nefrocalcinosis. El pH urinario es inapropiadamente elevado (superior a 5,5) habida cuenta de la acidemia concomitante, mientras que la excreción urinaria de acidez titulable y de amonio están disminuidas. Ocasionalmente, puede detectarse la presencia de una proteinuria de bajo peso molecular, probablemente inducida por una alteración secundaria de la endocitosis. La coexistencia de hipercalciuria e hipocitraturia determina la precipitación cálcica en tejido renal y vías urinarias (véanse caps. 21.2 y 21.3). En los primeros meses o años de la vida se asocia con una pérdida importante de bicarbonato, dando una acidosis mixta, proximal y distal (*tipo 3*). La tubulopatía proximal asociada depende de un fenómeno madurativo, ya que desaparece hacia los 3-5 años de edad. Este hecho tiene gran importancia para una correcta dosificación de la terapéutica alcalina. Otra posible asociación es la sordera nerviosa: la evidencia de una herencia AR separa estos casos de aquellos sin sordera que, cuando son hereditarios, siguen un tipo de herencia AD.

Diagnóstico. Se establece por la demostración de un pH urinario superior a 5,5 a pesar del cuadro de acidemia coexistente, ya sea espontánea o inducida por la administración de una sal ácida, como ocurre durante la sobrecarga con cloruro de amonio (Cuadro 20.6.5). A diferencia de lo observado en la ATR proximal, la excreción urinaria de bicarbonato es de escasa magnitud y no sobrepasa el 5% de la cantidad filtrada, cuando se analiza dicha excreción a niveles normales de bicarbonatemia, es decir, alrededor de 24 mmol/L. Tras una sobrecarga ácida, el pH urinario se mantiene elevado y la excreción renal de acidez titulable y, especialmente, de amonio aparecen disminuidas. Las determinaciones de pH urinario pueden ofrecer también gran valor cuando se efectúan tras la infusión de sulfato sódico o tras la administración IV de furosemida (1 mg/kg). Tanto el sulfato como la furosemida estimulan la secreción de hidrógeno y potasio en la nefrona distal al generar una fuerte electronegatividad intraluminal.

El cálculo del llamado *anión restante urinario* (o "anión gap" urinario) se efectúa por la fórmula: Na + K - Cl, estando representado cada electrolito por su concentración urinaria en mmol/L. Este cálculo permite una estimación aproximada de la concentración urinaria de amonio siempre que se valore en circunstancias de acidosis metabólica. En general, pacientes con ATR proximal presentan un valor negativo, es decir, la concentración urinaria de cloro es superior a la suma de las concentraciones urinarias de sodio y de potasio. Por el contrario, los pacientes con ATR distal presentan un anión restante urinario positivo, es decir, la concentración urinaria de cloro es inferior a la suma de las concentraciones urinarias de sodio y de potasio. En un niño normal, la PCO_2 de la orina se eleva marcadamente al administrar una sobrecarga alcalina y, como consecuencia, el pH urinario se eleva a valores superiores a 7,4. Este aumento de la PCO_2 es la consecuencia directa de la secreción de ion hidrógeno en la nefrona distal: el H reacciona con el HCO_3 presente en la luz tubular y forma H_2CO_3, que se deshidrata lentamente en CO_2 y agua, al no existir acción luminal de la anhidrasa carbónica IV en los segmentos distales. El CO_2 formado aparece en la orina debido a las condiciones desfavorables para su reabsorción presentes a dicho nivel. El estudio comporta el cálculo del llamado gradiente de PCO_2 (o delta PCO_2), es decir, la PCO_2 urinaria menos la PCO_2 plasmática. El delta PCO_2 esta siempre disminuido en la ATR distal, está elevado en la ATR proximal y es variable en la ATR hipercaliémica.

La ATR distal primaria tiene un carácter persistente, es decir, el defecto de acidificación permanece inmodificado a lo largo de la vida. El llamado *síndrome de Lightwood* o ATR distal transitoria, observado durante los años 1940 y 1950, representaba formas secundarias a la acción de diversos tóxicos, tales como sulfonamida, mercurio y, fundamentalmente, vitamina D. A pesar de la persistencia del defecto tubular, el *pronóstico* de la ATR distal primaria es excelente, si el diagnóstico es precoz y se previene la aparición de un grado importante de nefrocalcinosis. Cuando el tratamiento es tardío, sin embargo, no podrá evitarse la progresión de la insuficiencia renal.

Tratamiento. Consiste en la administración de *bicarbonato* (o citrato) en cantidad suficiente para compensar la producción endógena de ion hidrógeno. Los niños mayores o adultos suelen requerir alrededor de 1-3 mEq/kg/24 horas de bicarbonato o citrato, a la vez sódico y potásico. En lactantes y niños pequeños, estas dosis son insuficientes, ya que en estas edades existe una pérdida urinaria importante de bicarbonato. La dosis idónea debe ser calculada individualmente para cada paciente y debe compensar la pérdida urinaria de bicarbonato (medida en mEq/kg/24 horas) y la producción endógena de ion hidrógeno, que puede estimarse equivalente a 2 mEq/kg/24 horas. La dosis de bicarbonato disminuye progresivamente con la edad del niño para alcanzar valores mínimos y estables hacia los 6-7 años de edad; si es correcta, debe normalizar completamente el crecimiento, mantener una función glomerular normal y corregir completamente la hipercalciuria y la hipocitraturia para evitar así la progresión de la nefrocalcinosis.

Acidosis tubular renal hiperkaliémica

Ha sido identificada en pacientes con hiperpotasemia de diverso origen, incluyendo hipoaldosteronismo, tanto primario como asociado a hiporreninemia por insuficiencia renal crónica. Debe conocerse su presencia en estados de pseudohipoaldosteronismo, tanto tipo I como tipo II (*síndrome de Gordon*). La fisiopatología de esta ATR es compleja, pero depende fundamentalmente de un defecto de amoniogénesis, causado por el hipoaldosteronismo y la propia hiperpotasemia. Existe una capacidad normal de acidificar la orina (pH urinario inferior a 5,5) tras estimulación por sobrecarga ácida (Cuadro 20.6.5). Existe también un defecto

de reabsorción de bicarbonato, generalmente de grado menor que el observado en la ATR proximal, ya que la excreción de bicarbonato a valores normales de bicarbonatemia rara vez excede el 10% del bicarbonato filtrado. La elevación de la PCO_2 urinaria después de la sobrecarga de bicarbonato alcanza por lo general límites normales si no se asocia insuficiencia renal. La deficiencia de aldosterona o la resistencia tubular a la acción de la misma son las causas más frecuentes de este tipo de ATR. La hipoamoniuria es en gran parte secundaria a la inhibición del sistema de glutaminasa renal ejercida por la propia hiperpotasemia.

Clínica. Guarda relación con la enfermedad causal. En general, no suele asociarse a nefrocalcinosis o litiasis, y las lesiones óseas sólo se aparecen en individuos con uremia avanzada.

Tratamiento. Dependerá de la etiología. En general, deben siempre suprimirse los fármacos que retienen potasio e intentar normalizar la kaliemia mediante la utilización de resinas de intercambio iónico o diuréticos tipo furosemida. Si existe hipoaldosteronismo puede ser necesario administrar fluorocortisona. En algunos casos deberá también prescribirse bicarbonato sódico a una dosis aproximada de 1,5-2 mmol/kg/2 h. La hidroclorotiazida estará especialmente indicada en pacientes con pseudohipoaldosteronismo tipo II o síndrome de Gordon.

HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

Constituye una de las causas más frecuentes de litiasis renal recidivante del adulto y, más ocasionalmente, del niño (véase cap. 21.3). Está definida por hipercalciuria permanente, con calcemia normal y sin causa aparente. En el niño mayor de 1 año, valores de calciuria superiores a 4 mg/kg/24 horas (o un cociente calcio [Ca]/creatinina [Cr] urinario en ayunas superior a 0,21 mg/mg) pueden considerarse patológicos. En el niño menor de 1 año, los límites que definen la calciuria son más elevados, ya que el percentil 95 del cociente Ca/Cr puede oscilar entre 0,80 y 0,60 mg/mg. La mayoría de estos niños corresponden a familias con antecedentes de litiasis renal, lo que sugiere una transmisión hereditaria AD. Muchos son asintomáticos pero, en su evolución, pueden desarrollar litiasis renal, con cálculos de oxalato o fosfato cálcico. En algunos niños la hipercalciuria puede revelarse por la presencia de episodios repetidos de hematuria macroscópica, aun sin cálculos visibles radiológicamente: el tratamiento de la hipercalciuria hace desaparecer la hematuria que, probablemente, está causada por microcristales en los túbulos renales.

El estudio del cociente calcio/creatinina en ayunas tras una dieta pobre en calcio, o después de la prueba de Pak o sobrecarga oral de cloruro cálcico (1 g de Ca elemental por 1,73 m^2 de superficie corporal), permite clasificar las hipercalciurias idiopáticas en absortivas o renales. Se habla de *hipercalciuria renal* cuando el cociente Ca/Cr en ayunas es superior a 0,21 mg/mg, y se habla de *hipercalciuria absortiva* cuando el cociente Ca/Cr en ayunas es inferior a 0,21 mg/mg, mientras que el cociente Ca/Cr tras sobrecarga cálcica es superior a 0,27. Esta clasificación es artificiosa y ofrece escaso interés práctico al establecer el tratamiento. De hecho, la patogenia de la hipercalciuria idiopática permanece siendo misteriosa. Se han evocado diversas hipótesis: absorción intestinal excesiva de calcio, disminución de la reabsorción tubular de calcio, pérdida renal de fosfato, formación excesiva de 1,25 $(OH)_2$-vitamina D_3, aumento de la resorción ósea. Es posible que todas estas alteraciones estén interrelacionadas y jueguen papeles coadyuvantes aunque no se ha podido aún definir cuál es el defecto genético primario.

Es importante diferenciar la hipercalciuria idiopática de las hipercalciurias *nutricionales*. El aporte alimentario excesivo de calcio raramente causa por sí mismo un cuadro de hipercalciuria en el niño. Por el contrario, un aporte excesivo de sodio es causa de una hipercalciuria secundaria a la natriuresis. Durante la nutrición parenteral exclusiva puede observarse un cuadro de hipercalciuria casi siempre secundario a un aporte excesivo de calcio e insuficiente de fosfatos.

Tratamiento. Está únicamente justificado en los casos sintomáticos, ya sea por la presencia de litiasis o de episodios repetidos de hematuria. Las recomendaciones dietéticas incluyen el aumento de la ingesta acuosa y la disminución de la ingesta cálcica. Esta última recomendación debe hacerse con cautela, ya que deben asegurarse las recomendaciones dietéticas para cada edad. Conviene, en todo caso, evitar la ingesta excesiva de leche y derivados lácteos. La respuesta terapéutica a la administración de *hidroclorotiazida* (1 a 2 mg/kg/día) es excelente, obteniéndose un efecto hipocalciúrico máximo tras 2 semanas de administración. Debe tenerse la precaución de controlar el balance lipídico, ya que este medicamento induce un aumento del colesterol total y una elevación del cociente colesterol LDL/colesterol HDL.

Forma grave de hipercalciuria idiopática. Puede asociar retraso de crecimiento, poliuria, lesiones de raquitismo y osteoporosis, litiasis renal o nefrocalcinosis. Este tipo de hipercalciuria depende siempre de un defecto hereditario de reabsorción tubular de calcio y, entre las posibles causas, están el síndrome de Dent y la hipomagnesemia-hipercalciuria familiar. La presencia de un defecto de acidificación distal secundario puede hacer suponer que el enfermo presenta un cuadro de acidosis tubular renal distal. El pronóstico es mucho más grave, ya que la progresión de la nefrocalcinosis puede determinar una insuficiencia renal evolutiva. El tratamiento debe combinar la administración de *hidroclorotiazida* y *citrato potásico*, asociando una sal de magnesio cuando exista hipomagnesemia.

PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO

Pseudohipoaldosteronismo tipo I primario

Se trata de una condición hereditaria caracterizada por pérdida salina, hipovolemia, hiponatremia, hipercaliemia y acidosis metabólica, en presencia de niveles marcadamente elevados en plasma de actividad de renina y de aldosterona. Deben diferenciarse dos entidades clínica y genéticamente diferentes: en una, la resistencia periférica a los mineralocorticoides está aparentemente presente en diversos órganos (forma múltiple), mientras que en la otra se limita al riñón (forma renal).

Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma múltiple)

Genética. Es una entidad poco frecuente, con herencia AR en la que existe una aparente resistencia periférica a la acción de los mineralocorticoides en riñón, colon, glándulas sudoríparas y glándulas salivales. Los padres de los enfermos son normales y no presentan elevación de la aldosterona plasmática. Estudios recientes de biología molecular han demostrado que este proceso está causado por mutaciones "con pérdida de función" de uno de los genes codificadores (*SNCC1A, SNCC1B y SNCC1G*) de las subunidades α, β y γ del canal de sodio ENaC.

Clínica. Es mucho más grave que en la forma renal. La sintomatología suele debutar al nacimiento con pérdida salina masiva, poliuria, deshidratación y posible muerte por colapso cardiovascular, y se mantiene a lo largo de la vida. La pérdida salina y la poliuria pueden ya manifestarse en la vida fetal en forma de polihidramnios.

Bioquímica. Se observa hiponatremia, hiperkaliemia y acidosis metabólica. La hiponatremia puede estar enmascarada por la coexistencia de hemoconcentración. La hiperkaliemia es variable, pudiendo alcanzar valores amenazantes para la función cardíaca. La excreción urinaria de Na es inapropiadamente elevada habida cuenta de la existencia de hipovolemia e hiponatremia. Por otra parte, la excreción de K está muy disminuida, con valores de excreción fraccionada y de gradiente transtubular de K extremadamente reducidos. La FG es normal una vez se ha corregido la depleción salina. Aunque estos hallazgos bioquímicos son similares a los presentes en los síndromes de hipoaldosteronismo, la diferenciación es sencilla ya que se acompañan de valores plasmáticos muy elevados de aldosterona. Además, la excreción urinaria de aldosterona y tetrahidroaldosterona está también muy aumentada y el cociente urinario entre 18-hidroxi-tetrahidro-compuesto A y tetrahidro-aldosterona es normal. Debe remarcarse que todas estas alteraciones bioquímicas no se modifican tras administración de un mineralocorticoide. Ocasionalmente pueden también observarse hipercalciuria y nefrocalcinosis. Existe elevación de la concentración de electrolitos en sudor y saliva, y anomalías de transporte de Na en mucosa rectal. La elevación del contenido en ClNa del moco respiratorio causa un

incremento de infecciones respiratorias que, conjuntamente con la elevación del la concentración de Cl en sudor, puede acarrear una confusión diagnóstica con la FQ. Ratones transgénicos en los que se ha eliminado el gen codificador de la subunidad αENaC, fallecen al nacimiento de edema pulmonar al no poder eliminar el líquido pulmonar fetal.

Tratamiento. Debe restaurar las pérdidas hidroelectrolíticas manteniendo, si es necesario, una perfusión de solución hidrosalina. La suplementación oral de ClNa, que debe prescribirse de manera indefinida, puede ser insuficiente para mantener una volemia normal y normalizar los niveles plasmáticos de Na y K. En este sentido, puede precisarse asociar la administración de resinas intercambiadoras de K por vía rectal o, incluso, manipular la dieta para reducir al máximo la ingesta de K. Pacientes ocasionales pueden beneficiarse de la administración de indometacina o hidroclorotiazida. A diferencia de lo que ocurre en la forma renal, la mejoría progresiva con la edad es menos aparente, por lo que el tratamiento debe, probablemente, mantenerse durante toda la vida.

Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma renal)

Genética. Ocurre con mucha mayor frecuencia que la forma múltiple y se hereda con carácter AD. Muchos casos son esporádicos, pero el estudio familiar revela niveles elevados de aldosterona en uno de los padres, aparentemente asintomáticos. El gen, localizado en 4q31.1, codifica la síntesis del receptor de los mineralcorticoides.

Clínica. Es muy variable, desde casos ya sintomáticos en el período neonatal hasta otros que permanecen sin síntomas durante toda la vida. En la presentación clásica, durante los primeros meses de vida aparece un cuadro de pérdida de peso, vómitos, deshidratación y falta de medro, como consecuencia de un balance hidrosalino negativo. Puede también observarse hipercalciuria y nefrocalcinosis. Si se retrasa el tratamiento, pueden hacerse más evidentes los signos de marasmo. Durante los episodios de pérdida salina, que suelen desencadenarse coincidiendo con cuadros infecciosos intercurrentes, el paciente puede aparecer colapsado y comatoso. Existen también formas con clínica menos aparente e incluso sin signos de pérdida salina. El cuadro bioquímico ha sido ya descrito con detalle al tratar la forma múltiple. La concentración de electrolitos en sudor y saliva es normal.

Tratamiento. La simple administración de un suplemento de ClNa (3-6 g/día) se sigue de una mejoría clínica y bioquímica manifiesta. La expansión del volumen del EEC mejora la FG, aumenta la llegada de filtrado a la nefrona distal y crea un gradiente favorable para la secreción de K, a pesar de la resistencia molecular a la acción de la aldosterona. La cantidad de ClNa requerida debe ser estimada a partir de la respuesta clínica, la normalización de la kaliemia y la disminución de la actividad de renina plasmática. Aunque el defecto primario es irreversible, existe una mejoría espontánea que tiene lugar a partir de 1-3 años de vida. Esta mejoría probablemente se debe a una maduración de los mecanismos de transporte tubular proximal de Na y al desarrollo de una mayor avidez por la ingesta de sal. Niños en edad escolar o adolescentes suelen mantenerse asintomáticos si ingieren una dieta con contenido "normal" de ClNa. Los niveles de aldosterona en plasma persisten siempre elevados, mientras que la actividad de renina suele disminuir con la edad. Esta discrepancia puede guardar relación con el desarrollo de un cierto grado de hiperaldosteronismo terciario o autónomo.

Pseudohipoaldosteronismo tipo I secundario

La situación más frecuente ocurre en lactantes con combinaciones diversas de obstrucción e infección del tracto urinario. El cuadro de pseudohipoaldosteronismo tiene un carácter transitorio ya que la mejoría de la obstrucción, la curación de la infección, o ambas circunstancias, dan origen a la normalización del cuadro. Por lo tanto, la realización de un urocultivo y de una ecografía renal es obligada antes de diagnosticar en un lactante una forma primaria de pseudohipoaldosteronismo tipo I.

Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)

Un síndrome familiar de HTA, hiperkaliemia, acidosis metabólica, actividad de renina plasmática disminuida y función renal normal fue caracterizado como una nueva entidad clínica por Gordon y cols. La hipertensión es un síntoma característico de adolescentes y adultos pero puede faltar en niños. La entidad reportada por Spitzer y cols., que asocia retraso del crecimiento, hiperkaliemia, acidosis y normotensión arterial, corresponde a este mismo síndrome.

Genética. El tipo de herencia más probable es AD. El defecto genético había sido localizado en al menos tres zonas cromosómicas (1q31-42, 12p13.3 y 17p11-q21), lo que hacía suponer la existencia de heterogeneidad genética. Recientemente se han identificado mutaciones en los genes codificantes de las cinasas WNK1 y WKN4 que intervienen en el transporte de ClNa en la nefrona distal.

Fisiopatología. Las hipótesis emitidas (deficiencia de APN, insensibilidad tubular al APN, deficiencia de PGE2) para explicar la hiperreabsorción de ClNa no han recibido confirmación. La reciente demostración de que existen mutaciones en los genes codificantes de las cinasas WNK1 y WNK4 ha abierto un nueva perspectiva en la comprensión de la HTA de origen genético. Ambas proteínas se localizan en la nefroma distal. La cinasa WNK4 se localiza con el transportador Na-Cl tiazida-sensible (NCC) y es un regulador fisiológico de su actividad, por lo que una mutación inactivadora de su síntesis resulta en un aumento de la reabsorción de Na. La cinasa WNK1 no afecta directamente al transporte de Na pero, cuando se expresa conjuntamente con WNK4, hace desaparecer el efecto inhibitorio de ésta sobre NCC. Mutaciones con "ganancia de función" de WNK1 pueden, por lo tanto, dar también origen a una hiperreabsorción tubular distal de Na.

Clínica. El retraso del crecimiento y la HTA son los signos clínicos cardinales en niños y adultos, respectivamente. Se ha mencionado también la presencia de fatiga y debilidad muscular. El diagnóstico se establece, por lo general, en la adolescencia o en la edad adulta aunque puede hacerse evidente durante la infancia o, incluso, en la época neonatal.

Bioquímica. Revela hiperkaliemia, acidosis metabólica, hipouricemia, hipoaldosteronismo hiporreninémico y función renal normal. Característicamente, la hiperkaliemia no se modifica por la administración de fludrocortisona. La hipercalciuria está con frecuencia presente y puede dar origen a cálculos de oxalato cálcico. Schambelan y cols. fueron los primeros en emitir la hipótesis de que en el asa ascendente de Henle existía una hiperreabsorción tubular de ClNa que cortocircuitaba la llegada de Cl^- a sitios distales donde actúa la aldosterona. La afectación de la secreción de H^+ y K^+ daba por resultado el desarrollo de acidosis e hiperkaliemia. El aumento de la reabsorción de ClNa inducía también una expansión del volumen del EEC, inhibía el sistema renina-aldosterona y podía provocar la aparición de hipertensión arterial. En favor de esta hipótesis estaba el hecho de que las excreciones urinarias de H^+ y K^+ se elevan cuando se incrementa la electronegatividad de zonas tubulares distales mediante la administración de sales de aniones poco reabsorbibles, como el sulfato o el bicarbonato sódico, o tras la administración de furosemida.

Tratamiento. La administración de *diuréticos* se sigue de una completa normalización de las alteraciones clínicas y bioquímicas: desaparece la HTA (si existía), se normalizan los valores plasmáticos de renina y aldosterona y se corrigen la acidosis metabólica y la hiperkaliemia. La administración de furosemida es extraordinariamente efectiva, pero su uso puede agravar la hipercalciuria y aumentar el riego de desarrollar una litiasis urinaria. Es preferible el uso de hidroclorotiazida (1,5 a 2 mg/kg/día) ya que, siendo tan eficaz como la furosemida en la corrección de las anomalías bioquímicas, ofrece la ventaja adicional de que corrige la hipercalciuria. El pronóstico a medio-largo plazo permanece incierto pero, sin duda, puede ser favorable si se evitan las complicaciones orgánicas de la HTA.

PSEUDOHIPERALDOSTERONISMO

Síndrome de Liddle

Se trata de una tubulopatía primaria muy poco frecuente que asocia HTA con hipokaliemia, alcalosis metabólica y supresión de las secreciones de renina y de aldosterona.

Genética. Se han observado casos esporádicos, aunque la herencia más habitual es de tipo AD. Estudios de biología molecular han demostrado que el defecto genético es una mutación activadora de uno de los genes codificadores de las subunidades β y γ del canal epitelial de Na sensible al amiloride (ENaC). Tanto el gen *SNCC1B*, que codifica la subunidad βENaC, como el gen *SNCC1G*, que codifica la subunidad γENaC, están localizados en el 16p12. No se han descrito anormalidades genéticas en el gen *SNCC1A*, codificador de la subunidad αENaC y localizado en 12p13. Hoy día está establecido que mutaciones en uno de los genes que codifican las subunidades βENaC y γENaC truncan las terminales C y previenen la unión de una proteína reguladora, denominada Nedd4, a una zona específica rica en prolina localizada en dicha terminal. Este fallo de unión previene la degradación normal del canal e induce un aumento de su número en las membranas celulares en las que se expresa. Aunque el síndrome de Liddle constituye un síndrome poco frecuente, los mencionados hallazgos abren perspectivas en el entendimiento patofisiológico de otras formas más comunes de HTA.

El *cuadro clínico* mejora tras la administración de un antagonista del canal epitelial de sodio como es el triamtereno, pero no tras la administración de espironolactona, un antagonista del receptor a la aldosterona. Todas las manifestaciones clínicas son la consecuencia de la reabsorción tubular renal excesiva e inapropiada de ClNa. El resultado es expansión del volumen del espacio extracelular, HTA, inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona con tasas casi nulas de renina y aldosterona, hipokaliemia y alcalosis metabólica. El retraso del crecimiento es un hecho frecuente. Se ha descrito también la presencia de nefrocalcinosis. El tratamiento debe incluir la administración de sales de potasio y de un diurético tipo triamtereno o amiloride.

Exceso aparente de mineralocorticoides

Esta entidad, causada por una deficiencia de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2), se hereda con carácter AR y se caracteriza por un cuadro clínicamente muy semejante al síndrome de Liddle, ya que también asocia HTA, alcalosis metabólica hipokaliémica, hiporreninemia y ausencia de secreción de algún mineralocorticoide conocido. La respuesta favorable a la administración de dexametasona permite diferenciarlo clínicamente del síndrome de Liddle. Hoy día se sabe que la 11β-HSD2 juega un papel fundamental en la determinación de la especificidad de los receptores tipo I. En condiciones normales, la 11β-HSD2 convierte el cortisol en cortisona, lo que permite que los receptores tipo I libres puedan ligar preferentemente aldosterona. Cuando la enzima es funcionalmente deficiente, la elevada concentración intrarrenal de cortisol permite la ligazón del mismo a dicho receptor dando origen a un exceso aparente de secreción de mineralcorticoides. Existen dos isoenzimas de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa: la isoenzima tipo 1 es fundamentalmente hepático, mientras que la isoenzima tipo 2 es, fundamentalmente, renal. Tanto el gen de 11β-HSD1, localizado en el cromosoma 1, como el gen de 11β-HSD2, localizado en 16q22, han sido clonados. Hasta el momento no se han podido demostrar mutaciones en el gen de la isoenzima 1, pero se han detectado una mutación en el gen de la isoenzima 2 en individuos afectos de este síndrome.

SÍNDROME DE BARTTER Y SÍNDROMES AFINES

En 1962, Bartter y cols. reportaron a dos pacientes que presentaban un nuevo síndrome caracterizado por hipokaliemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo con tensión arterial normal, respuesta presora disminuida a la infusión de angiotensina II e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Desde entonces, numerosos trabajos han aparecido en la literatura describiendo a pacientes semejantes bajo el sobrenombre de "síndrome de Bartter". Hoy día está establecido que este término incluye entidades que, aunque clínica y bioquímicamente son semejantes, responden a situaciones genéticas y fisiopatológicas distintas. El término *síndrome de Bartter* no se refiere, por lo tanto, a una entidad única sino que abarca un conjunto de síndromes que están todos caracterizados por una alteración renal intrínseca del transporte tubular distal de ClNa. Incluye los llamados *síndrome de Bartter neonatal*, *síndrome de Bartter "típico"* y *síndrome de Gitelman*.

Síndrome de Bartter neonatal

Seyberth y cols. habían sugerido que los casos de inicio antenatal constituían una entidad diferente causada por una hipersecreción sistémica de PGE_2, y habían propuesto que este síndrome fuese denominado *hiperprostaglandinismo E2*. Esta denominación es inadecuada, ya que el hiperprostaglandinismo constituye un fenómeno secundario y no primario.

Genética. Esta entidad, heredada con carácter AR, no es genéticamente homogénea. En el síndrome de Bartter neonatal *tipo I* se ha demostrado la existencia de mutaciones homocigotas en ambos alelos del gen *SLC12A1*, localizado en 15q15-21. Este gen, formado por 26 exones, codifica el cotransportador del asa ascendente de Henle Na-2Cl-K (también llamado NKCC2). En el síndrome de Bartter neonatal *tipo II* se han encontrado mutaciones diversas en el gen *KCNJ1*, localizado en 11q24-25. Este gen, formado por sólo 5 exones, codifica un canal de potasio, llamado ROMK, que recicla de nuevo a la luz tubular el K reabsorbido en el asa ascendente de Henle. De esta manera se permite el funcionamiento ininterrumpido del cotransportador Na-2Cl-K arriba mencionado. Existen tres isoformas de la proteína ROMK que comparten un núcleo común de 372 aminoácidos codificados en el exón 5. La mayoría de las mutaciones causantes de un síndrome de Bartter neonatal están localizadas en dicho exón 5.

En algunos casos de síndrome de Bartter neonatal, aparentemente indistinguibles desde el punto de vista clínico, no se han podido demostrar mutaciones en NKCC2 o ROMK, lo que hace suponer que existen otras causas genéticas aún no descubiertas. Por otra aparte, la correspondencia entre genotipo y fenotipo puede ser más variable que la aquí descrita, ya que se han demostrado mutaciones en los genes NKCC2 o ROMK en pacientes que han debutado clínicamente una vez transcurrido el período neonatal.

Existe un síndrome de Bartter neonatal (*tipo IV*) asociado a sordera neurosensorial e insuficiencia renal precoz que está causado por mutaciones del gen *BSND*, localizado en 1p32.3. Este gen está formado por cuatro exones y codifica un nueva proteína denominada *barttina*, que se expresa preferentemente en el asa ascendente de Henle y en el oído medio y es necesaria para la inserción de los canales de cloro ClC-Kb en la membrana basolateral.

Fisiopatología. Está bien establecido que el defecto primario en el síndrome de Bartter neonatal es un transporte alterado de electrolitos en el asa ascendente de Henle, debido a anomalías genéticas que perturban el funcionamiento del cotransportador Na-2Cl-K "absortivo" (NKCC2). Pertenece a una familia de cuatro proteínas que también incluye los transportadores Na- 2Cl- K "secretor", Na-K y K-Cl. Todas estas proteínas son estructuralmente semejantes y están formadas por 12 dominios intramembranosos y dos terminales intracitosólicas. Obviamente, anomalías genéticas que alteran la estructura de NKCC2 tendrán una importante repercusión funcional que será en todo semejante a la observada tras administración prolongada de furosemida, dado que este diurético es un bloqueador específico de dicho cotransportador. Esta circunstancia explica que la administración aguda de furosemida a estos pacientes se siga de una respuesta natriurética y hormonal disminuida. El canal de potasio ROMK está formado por dos dominios intramembranosos, que contienen el canal propiamente dicho, y dos terminales citosólicas. Está presente a lo largo de toda la nefrona distal: en el túbulo colector es en parte responsable de la secreción de K, mientras que en el asa ascendente de Henle es necesario para suministrar K al transportador Na-2Cl-K "absortivo" y permitir así su funcionamiento continuo. Las anomalías genéticas que alteran la estructura de ROMK impedirán, por lo tanto, la reabsorción adecuada de electrolitos en dicho segmento nefrónico.

Normalmente, la función del cotransportador Na-2Cl-K es responsable de la reabsorción de un 30%, aproximadamente, del Na filtrado. Por lo tanto se deduce, lógicamente, que su mal funcionamiento se siga de pérdida salina, contracción del volumen del EEC, hiperreninismo, hiperaldosteronismo, hiperkaliuria, hipokaliemia, alcalosis metabólica e hipersecreción de PGE_2. La infusión de una solución salina hipotónica demuestra porcentajes de reaborción distal de Cl extremadamente dis-

Cuadro 20.6.6. Diagnóstico diferencial del síndrome de Bartter y del síndrome de Gitelman

	Síndrome de Bartter neonatal	*Síndrome de Bartter "típico"*	*Síndrome de Gitelman*
Comienzo clínico	Ante- o neonatal	Lactancia por infancia	Infancia o adolescencia
Polihidramnios/prematuridad	Presente	Frecuentemente presente	Ausente
Polidipsia/poliuria	Presente	Presente	Ausente
Apetito por la sal	Presente	Presente	Ausente
Retraso del crecimiento	Presente	Presente	Ausente u ocasional
Debilidad muscular/tetania	Ausente	Ocasionalmente presente	Presente
Nefrocalcinosis	Presente	Ausente	Ausente
Sordera nerviosa	Ocasionalmente presente	Ausente	Ausente
Alcalosis metabólica	Presente (puede estar ausente en RN)	Presente	Presente
Hipokaliemia	Presente (puede estar ausente en RN)	Presente	Presente
Hipomagnesemia	Ausente o excepcional	Ocasionalmente presente?	Presente
Excreción urinaria ClNa	Muy elevada	Elevada	Normal o elevada
Excreción urinaria Ca	Muy elevada	Normal o elevada	Muy disminuida
Capacidad concentración urinaria	Disminuida	Disminuida	Normal
Hiperreninismo/hiperaldosteronismo	Presente	Presente	Presente
Hiperprostaglandinismo	Presente	Presente	Ausente
Hipertrofia yuxtaglomerular	Presente	Presente	Ocasionalmente presente

minuidos. La hipersecreción renal y sistémica de PGE_2, aunque sea secundaria a la hipovolemia, es responsable de gran parte de los signos clínicos y bioquímicos de la enfermedad. Además, la hipersecreción de PGE_2 contribuye a inhibir aún más la reabsorción de ClNa en el asa ascendente de Henle. La hipercalciuria puede ser explicada por el hecho de que, aproximadamente un 25% del calcio filtrado, se reabsorbe en el asa ascendente de Henle, facilitada por el voltaje luz-negativo generado por la actividad del cotransportador Na-2Cl-K. La hipercalciuria guarda también relación con una síntesis aumentada de 1,25-dihidroxi-vitamina D_3, con reabsorción intestinal de calcio y resorción ósea aumentadas.

Clínica. Las manifestaciones clínicas suelen ya aparecer durante la vida intrauterina o inmediatamente después del nacimiento e incluyen polihidramnios, prematuridad, poliuria masiva, hipercalciuria y nefrocalcinosis (Cuadro 20.6.6). La poliuria puede alcanzar hasta 50 mL/kg/hora y puede poner en riesgo la vida del RN si no se compensa adecuadamente. Algunos pacientes presentan una apariencia particular: son delgados y con una cara triangular caracterizada por frente prominente, ojos grandes, orejas desprendidas y boca caída y flácida. Se ha reportado también la asociación con estrabismo y sordera nerviosa. Ya se ha mencionado que existe otra forma con sordera neurosensorial e insuficiencia renal precoz que es genéticamente diferente. El retraso del crecimiento es constante, aunque puede normalizarse tras una terapéutica adecuada. Se han descrito osteopenia, fiebre, diarrea secretora, convulsiones y predisposición a las infecciones.

Los enfermos con el tipo genético II pueden presentar al nacimiento un cuadro bioquímico en todo semejante al pseudohipoaldosteronismo primario tipo I, es decir, hiponatremia, hiperkaliemia y acidosis metabólica. Tras varias semanas de evolución la hiperkaliemia desaparece y se hace más evidente la pérdida renal de K, con tendencia a desarrollar hipokaliemia y alcalosis metabólica. Una vez transcurrida la época neonatal, el cuadro bioquímico es completamente indistinguible del presente en otros enfermos afectos de la forma "típica" de síndrome de Bartter. Un importante hecho diferencial es una marcada hipercalciuria que apenas se modifica con el tratamiento. De hecho, la constatación de hipercalciuria y nefrocalcinosis en un niño con signos clínicos y bioquímicos sugestivos de síndrome de Bartter debe hacer suponer que se trata de una forma neonatal que ha sobrevivido hasta épocas más tardías de la infancia.

Es posible el *diagnóstico prenatal* en épocas precoces de gestación a través de estudios de biología molecular en amniocitos o por biopsia de vellosidades coriales. Puede también ser realizado en fases más tardías al demostrarse una elevada concentración de Cl en el líquido amniótico.

Diagnóstico. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Bartter neonatal son tan características que raramente se planteará una duda diagnóstica. Ya se ha indicado que pacientes afectos de la forma genética tipo II pueden presentar un cuadro neonatal que remeda el pseudohipoaldosteronismo tipo I. La posible existencia de polihidramnios, prematuridad, hipercalciuria y nefrocalcinosis en esta segunda entidad puede también contribuir a la confusión diagnóstica. Un cuadro de pseudo-síndrome de Bartter es excepcional durante la época neonatal, aunque puede aparecer en RN cardiópatas tratados durante períodos prolongados con dosis elevadas de PGE_1.

Pronóstico y tratamiento. Durante la época neonatal deben extremarse todos los esfuerzos terapéuticos destinados a corregir la deshidratación y el disbalance electrolítico. Para ello, puede ser necesario infundir una solución salina. La administración de indometacina u otro inhibidor de la ciclo-oxigenasa en esta fase postnatal inmediata no es necesaria con frecuencia, además de ser peligrosa, por el riesgo de enterocolitis necrotizante. El uso de indometacina ha sido también recomendado prenatalmente pero, dado que su eficacia no está completamente demostrada y que existe riesgo potencial para el feto, esta indicación debe aún ser tomada con reserva. Transcurridas 4-6 semanas de vida, la casi totalidad de los pacientes se beneficiarán de la administración de *indometacina y suplementos de ClK*. Aunque los inhibidores de la ciclo-oxigenasa no modifican la anomalía genética primaria, sí modifican favorablemente gran parte de la sintomatología acompañante. Pacientes con el defecto genético tipo II son especialmente sensibles a la indometacina y dosis inferiores a 1 mg/kg/día son suficientes para mantener la kaliemia en el rango normal, sin necesidad de añadir suplementos de K. De hecho, dosis más elevadas de indometacina pueden incluso causar episodios intercurrentes de hiperkaliemia. Por el contrario, la forma neonatal con sordera neurosensorial debida a mutaciones del gen BSND es resistente al tratamiento con indometacina y aboca de manera constante a un cuadro terminal de insuficiencia renal crónica. En general, un tratamiento precoz y adecuado permite un crecimiento y pubertad normales. Sin embargo, ningún tratamiento es capaz de reducir la hipercalciuria de manera apreciable por lo que persiste el riesgo de daño renal progresivo secundario a la nefrocalcinosis.

Síndrome de Bartter típico

Genética. Este síndrome también se hereda de manera AR. Se ha demostrado que puede estar causado por deleciones o mutaciones en el gen codificador del canal renal de cloro ClC-Kb (síndrome de Bartter *tipo III*). En el hombre, existen dos canales de cloro altamente relacio-

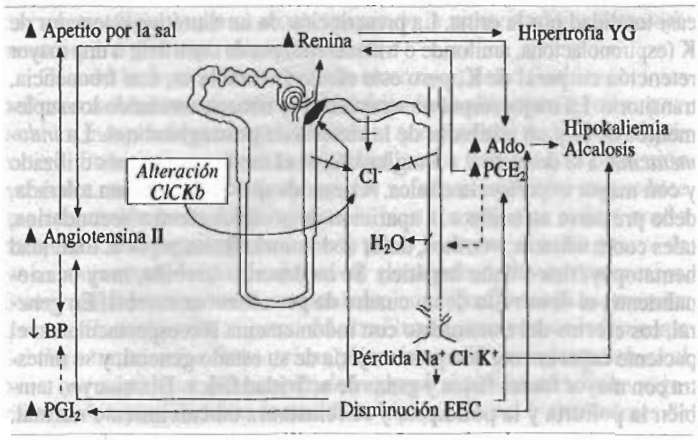


Figura 20.6.4. Fisiopatología de la forma típica de síndrome de Bartter.

nados (ClC-Ka y ClC-Kb) que están codificados por dos genes (*CLCNKA* y *CLCNKB*) localizados de manera casi secuencial en el cromosoma 1p36. En España, la casi totalidad de los pacientes estudiados se han mostrado homocigotos para una mutación *missense* idéntica en *CLCNKB*. Esta mutación sustituye una alanina por una treonina en el codón 204 (A204T), que normalmente sitúa el aminoácido alanina en el sexto dominio intramembranoso de la proteína. Estos resultados plantean que la mutación A204T parece haberse originado en España ya que, por el momento, no ha sido demostrada en pacientes con síndrome de Bartter tipo III de otros países. El hecho de que un cierto número de pacientes con un cuadro clínico similar no presenten anomalías en el gen *CLCNKB* indica que otros genes pueden estar también implicados. Una de estas circunstancias, con herencia AD, es la presencia de mutaciones activadoras en el gen codificador del receptor sensor del Ca (CaSR). Este receptor, que reconoce la concentración de Ca^{++}, está presente en la glándula paratiroidea y también en el túbulo renal. Cuando está activado en exceso se produce una disminución de reabsorción de Ca en el asa ascendente de Henle, lo que crea un gradiente desfavorable para la reabsorción de sodio a través del cotransportador NKCC2.

Anatomía patológica. El signo cardinal en la biopsia renal es la hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (véase Fig. 20.6.5C y Fig. 9 en Lámina de color XIV). Más raramente puede también demostrarse un cierto grado de hiperplasia de las células intersticiales renomedulares. Signos diversos de nefropatía túbulo-intersticial crónica (hialinosis glomerular, vacuolización apical de las células tubulares proximales, atrofia tubular, fibrosis intersticial) pueden aparecer evolutivamente.

Fisiopatología. Los canales de cloro (ClC) constituyen una amplia familia de al menos 9 isoformas, que participan en el transporte de Cl en numerosas membranas del organismo y que son activados por diferencias de voltaje. Los canales de cloro ClC-Ka y ClC-Kb se expresan exclusivamente en tejido renal humano, están formados por 687 aminoácidos y contienen 12 dominios intramembranosos y dos terminales citosólicas. El ClC-Kb está situado en la membrana basolateral de las células tubulares distales y permite el paso de Cl desde la célula al torrente circulatorio. Evidentemente, el mal funcionamiento de este canal tendrá como consecuencia un transporte alterado de ClNa en toda la nefrona distal. Otros mecanismos de transporte basolateral, como el cotransportador K-Cl son, sin duda, incapaces de compensar dicha alteración funcional. Se había postulado que en el síndrome de Bartter existía un defecto generalizado de transporte transmembranoso de Na basado en el hecho de que la concentración de este catión en eritrocitos o células musculares aparecía siempre elevada. Sin embargo, hoy día se admite que esta alteración es secundaria a la deficiencia potásica. La alteración hereditaria del transporte tubular de ClNa inicia la cascada de eventos que conducen a la alcalosis metabólica hipokaliémica (Fig. 20.6.4)

Clínica. Si bien no de manera constante como en la forma neonatal, pueden también constatarse antecedentes de polihidramnios y parto prematuro (Cuadro 20.6.6). La sintomatología debuta, por lo general, durante los primeros dos años de vida en forma de poliuria, polidipsia, vómitos, estreñimiento, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación y falta de medro. El retraso del crecimiento puede asociarse a retraso ligero en el desarrollo intelectual. Se ha señalado una facies característica, semejante a la descrita en el síndrome de Bartter neonatal (Fig. 20.6.5). En algunos pacientes aislados se ha demostrado un déficit asociado de GH. Signos de fatiga y debilidad muscular generalizada, secundarios a la hipocaliemia, no son tampoco infrecuentes. Sin embargo, los episodios recurrentes de tetania son más característicos del síndrome de Gitelman. La TA es característicamente normal. En la ecografía renal no suele existir nefrocalcinosis, aunque sí puede observarse la presencia de pequeños quistes medulares secundarios a la hipokaliemia crónica.

Bioquímica. Los datos más relevantes en sangre son la hipokaliemia y la alcalosis metabólica. La hiperuricemia, secundaria a la contracción

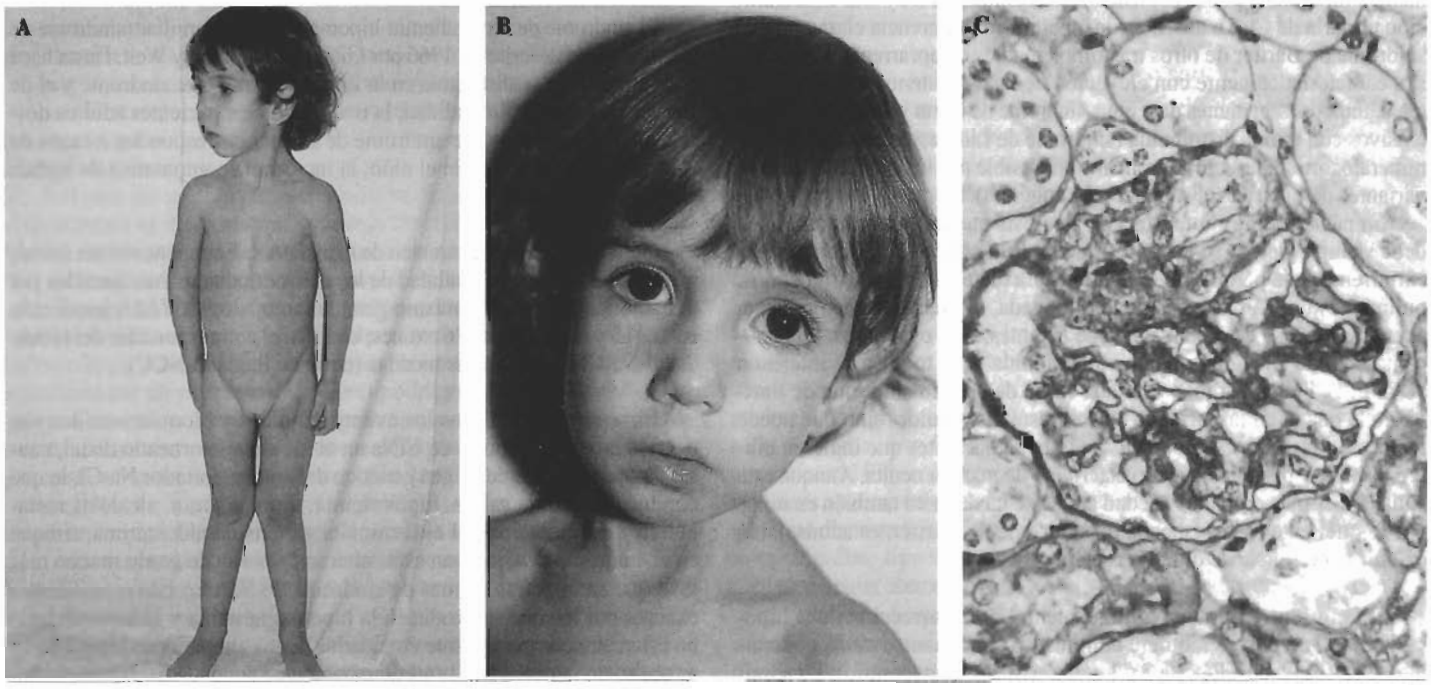


Figura 20.6.5. Síndrome de Bartter. A) Signos de malnutrición. B) Facies triangular y triste en el mismo niño. C) Hipertrofia del aparato yuxtaglomerular.

del volumen del EEC, puede estar presente en un 50% de los pacientes. La hipomagnesemia aparece con menor frecuencia (20% de los casos, aproximadamente) y, si se constata, es obligatorio descartar el diagnóstico de síndrome de Gitelman. Otros hallazgos bioquímicos ocasionalmente presentes son policitemia, hipercalcemia e hipofosfatemia. En la orina se demuestra el aumento de las excreciones fraccionales de Cl, Na y K. El hallazgo de una concentración urinaria de Cl superior a 10 mEq/L, en un paciente que presenta un cuadro de alcalosis metabólica hipokaliémica, es especialmente importante ya que permite excluir otras causas de depleción corporal de Cl de origen extrarrenal. La presencia de un defecto de transporte distal de ClNa en el síndrome de Bartter puede demostrarse estudiando los aclaramientos fraccionados durante la infusión de una solución salina hipotónica. El cálculo del porcentaje de reabsorción distal de Cl ($C_{H2O}/C_{H2O} + C_{Cl}$ x 100) muestra valores siempre disminuidos, del orden del 60% o menos durante una perfusión hiposalina.

En contraste con la forma neonatal, la excreción urinaria de calcio es normal o está sólo moderadamente aumentada. Existe de manera constante una disminución de la capacidad de concentración de la orina y un aumento de la excreción urinaria de PGE_2 y de 6-ceto-PGF_{1a}, metabolito principal de la PGI_2 por prostaciclina. La excreción de calicreína está también elevada. La hiperproducción de prostaglandinas puede dar origen a un defecto de agregación plaquetaria, lo que debe tenerse en cuenta al practicar una biopsia renal percutánea. La FG es normal en estadios precoces de la enfermedad pero puede estar alterada en fases evolucionadas de la misma como consecuencia del desarrollo de una nefropatía túbulo-intersticial crónica, probablemente debida a la acción fibrogénica de la angiotensina II.

La actividad de renina y la concentración de aldosterona en plasma están constantemente elevadas. La TA se mantiene normal o ligeramente disminuida a pesar de la presencia de estas y otras sustancias presoras, tales como noradrenalina y endotelina-1. De hecho, la estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona parece ser necesaria para evitar la hipotensión arterial. La administración de saralasina (un inhibidor competitivo de la angiotensina II) o de captopril (un bloqueador de la ECA) provoca una caída significativa de la TA. La tendencia a la hipotensión es el resultado de la interacción de numerosos factores: contracción del EEC, hipersecreción de prostaglandinas, actividad aumentada del sistema calicreína-cininas y vasodilatación mediada por óxido nítrico. Paradójicamente, la concentración de ANP en sangre está elevada, a pesar de la hipovolemia, como consecuencia del hiperprostaglandinismo.

Diagnóstico. Ante todo paciente que presenta un cuadro de hipokaliemia y alcalosis metabólica hipoclorémica debe establecerse el diagnóstico diferencial por la presencia o ausencia de HTA y a la concentración urinaria de Cl. La ausencia de hipertensión diferencia claramente el síndrome de Bartter de otros trastornos renales o suprarrenales que cursan característicamente con elevación de la TA: estenosis de la arteria renal, tumores secretantes de renina, síndrome de Conn y síndromes hipertensivos con renina disminuida (síndrome de Liddle, exceso aparente de mineralocorticoides, aldosteronismo supresible por los glucocorticoides, variantes de hiperplasia suprarrenal congénita).

En pacientes normotensos con alcalosis metabólica hipokaliémica debe siempre valorarse la concentración urinaria de Cl. Circunstancias extrarrenales de pérdida de Cl (deficiencia dietética, vómitos repetidos, bulimia, aspiración nasogástrica prolongada, diarrea clorurada crónica, adenoma velloso de colon, abuso de laxantes, FQ) evidencian una concentración de Cl en la orina muy disminuida y, en todo caso, inferior a 10 mEq/L. Sin embargo, existe una causa de pseudo-síndrome de Bartter en la que el Cl urinario, no sólo no está disminuido, sino que puede incluso ser superior a 20 mEq/L. Se trata de pacientes que ingieren diuréticos tipo furosemida o ácido etacrínico de manera oculta. Aunque esta situación es más propia de la edad adulta se ha descrito también en niños por lo que, ante toda sospecha de síndrome de Bartter, es aconsejable excluir la presencia de diuréticos en la orina.

Tratamiento. El objetivo fundamental es la corrección de la hipokaliemia. Para ello se requiere administrar *suplementos de K*, generalmente en forma de ClK (1 a 3 g/kg/día, o más si es necesario). La administración aislada de este suplemento es inefectiva ya que se pierde en su casi totalidad por la orina. La prescripción de un diurético retenedor de K (espironolactona, amiloride o triamtereno) puede contribuir a una mayor retención corporal de K, pero este efecto favorable es, con frecuencia, transitorio. La mejor respuesta terapéutica se obtiene asociando los suplementos de K y un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. La *indometacina*, a la dosis de 2 a 5 mg/kg/día, es el medicamento más utilizado y con mayor experiencia clínica. A pesar de que suele ser bien tolerada, debe prestarse atención a la aparición de posibles efectos secundarios, tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, úlcera péptica, toxicidad hematopoyética o daño hepático. Se ha descrito también, muy ocasionalmente, el desarrollo de un cuadro de pseudotumor cerebri. En general, los efectos del tratamiento con indometacina son espectaculares: el paciente experimenta una gran mejoría de su estado general, y se muestra con mayor fuerza física y ganas de actividad física. Disminuyen también la poliuria y la polidipsia y se reinstaura un crecimiento normal, incluso con fenómeno de *catch-up*. La kaliemia asciende de forma significativa, pero raramente se mantiene en valores superiores a 3,5 mEq/L. La renina y aldosterona plasmática se normalizan. Sin embargo, el defecto genético, manifestado por la disminución del porcentaje de reabsorción distal de Cl permanece, obviamente, inmodificado. En los casos con hipomagnesemia puede ser también necesario suministrar suplementos de Mg. La corrección de la hipomagnesemia a menudo aumenta la eficacia de los suplementos de K.

La eficacia del tratamiento con indometacina se mantiene durante períodos prolongados de tiempo. Sin embargo, con el transcurso de los años puede observarse un cierto grado de recurrencia de la hipokaliemia y la hiperreninemia, aunque se mantiene el buen estado general. En esta circunstancia debe reajustarse la dosis de indometacina o iniciar una terapéutica combinada con espironolactona. En adultos, se ha preconizado el uso de IECA, tales como captopril o enalapril que, al parecer, suministran una cierta mejoría clínica y bioquímica. No existen datos sobre su uso en niños, pero entrañan un grave riesgo de desarrollar hipotensión arterial. Debe también prestarse especial atención a la práctica de procedimientos anestésicos.

Pronóstico. A largo plazo en el síndrome de Bartter "típico" es favorable, si la terapéutica con indometacina y ClK se ha mantenido de manera ininterrumpida y ha sido bien controlada. La talla adulta alcanzada es, por lo general, normal. No debe olvidarse, sin embargo, que pacientes mal controlados, con hipokaliemia e hiperreninemia persistentes, pueden desarrollar un cuadro de nefropatía túbulo-intersticial progresiva que puede incluso evolucionar a una insuficiencia renal crónica terminal.

Síndrome de Gitelman

El síndrome de hipokaliemia-hipomagnesemia familiar (síndrome de Gitelman) fue descrito en 1966 por Gitelman, Graham y Welt. Hasta hace poco tiempo no se distinguía en la literatura entre este síndrome y el de Bartter en general. En realidad, la mayoría de los pacientes adultos descritos bajo el epónimo de síndrome de Bartter corresponden a casos de síndrome de Gitelman. En el niño, la incidencia comparativa de ambos síndromes es similar.

Genética. Se hereda también de manera AR. Es genéticamente homogéneo dado que la casi totalidad de los casos estudiados son causados por mutaciones diversas del mismo gen, denominado *SLC12A3*, localizado en 16q13 y formado por 26 exones; codifica el cotransportador del túbulo distal Na-Cl sensible a las tiazidas (también llamado NCC).

Fisiopatología. Todos los eventos clínicos y bioquímicos derivan del defecto de transporte de ClNa en el túbulo contorneado distal, causado por anomalías de origen genético del cotransportador Na-Cl, lo que conduce a pérdida salina, hipovolemia, hipokaliemia, alcalosis metabólica y estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona, aunque en el síndrome de Gitelman estas alteraciones son de grado mucho más leve que en las otras formas de síndrome de Bartter. Los mecanismos exactos por los que se producen la hipomagnesemia y la hipocalciuria no están aún completamente elucidados. Estas alteraciones bioquímicas se observan también tras la administración prolongada de diuréticos tiacídicos por lo que posiblemente guardan una relación directa con el mal

funcionamiento del cotransportador Na-Cl. No se han encontrado anomalías en los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea o 1,25 $(OH)_2$ vitamina D_3.

Clínica. Se ha mencionado que los pacientes están con frecuencia asintomáticos, con la excepción de episodios recurrentes de debilidad muscular y tetania, que se pueden acompañar de dolor abdominal, vómitos y fiebre. Los intervalos de aparente salud pueden ser muy prolongados y el diagnóstico no establecerse hasta la edad adulta. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes presentan síntomas menores tales como apetito por la sal, fatiga, debilidad muscular, dolorimiento general, mareos, nicturia y polidipsia. El retraso del crecimiento falta o es de grado leve. La condrocalcinosis, debida a depósitos de cristales de pirofosfato cálcico deshidratado, es una complicación relevante en adultos. La ecografía ocular puede mostrar depósitos cálcicos a nivel coroideo.

Los hallazgos bioquímicos más relevantes en sangre son hipokaliemia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica. Puede existir también una moderada elevación de la uricemia pero, en general, todos los parámetros funcionales renales son normales. La demostración de hiperreninemia e hiperaldosteronismo puede llevar a la confusión con el síndrome de Bartter "típico". Sin embargo, la excreción urinaria de PGE_2 es normal y la biopsia renal no suele mostrar hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (Cuadro 20.6.6).

El hallazgo urinario más característico, además de la hipermagnesiuria y la hiperkaliuria, es la hipocalciuria. Aunque este hallazgo bioquímico permite, por lo general, una diferenciación inmediata con las otras formas de síndrome de Bartter, existen casos diagnosticados clínicamente de síndrome de Gitelman por la presencia de hipomagnesemia e hipocalciuria que en realidad se deben a mutaciones del gen *CLCNKB*. La infusión de una solución salina hipotónica revela porcentajes de reabsorción distal de Na sólo moderadamente disminuidos, intermedios entre los valores normales y los encontrados en las otras formas de síndrome de Bartter. Hallazgos importantes son las repuestas natriurética y calciurética disminuidas a la administración de hidroclorotiazida y furosemida, respectivamente.

Diagnóstico. La presencia de hipomagnesemia e hipocalciuria permite un diagnóstico de síndrome de Gitelman. Cabe suponer, sin embargo, que estudios genéticos sistemáticos en pacientes con hipokaliemia y alcalosis metabólica demuestren que estos hallazgos bioquímicos no son siempre de constatación obligatoria.

Pronóstico y tratamiento. El tratamiento debe basarse fundamentalmente en un suplemento de Mg, en forma de una de las sales hoy día asequibles: óxido, cloruro, pidolato, lactato, pirrolidona-carboxilato, etc. Es preferible la administración de Cl_2Mg ya que también compensa la pérdida urinaria de Cl. La dosis total de Mg debe ser individualizada en cada paciente y dada a intervalos de 6-8 horas. La administración mantenida de una sal de Mg, no solamente previene la aparición de fenómenos de tetania, sino que también normaliza la concentración de K, el equilibrio ácido-básico, el eje renina-aldosterona y la excreción urinaria de calcio. La corrección de la deficiencia potásica puede ser incompleta por lo que algunos pacientes, para corregir la hipokaliemia, pueden requerir la administración adicional de sales de potasio y un diurético retenedor de K, tipo amiloride o espironolactona. La administración de indometacina no es, generalmente, necesaria.

El pronóstico a largo plazo del síndrome de Gitelman es excelente, tanto en términos de crecimiento como de preservación de la función renal. El suplemento de Mg debe mantenerse de manera ininterrumpida durante la vida adulta, no sólo para evitar los episodios de tetania, sino también para prevenir la aparición de condrocalcinosis.

SÍNDROMES HIPOMAGNESÉMICOS DE ORIGEN RENAL

La hipomagnesemia (magnesio plasmático inferior a 1,4 mg/100 mL) puede ser debida a causas dietéticas, digestivas o renales (véase cap. 12.22). La hipomagnesemia de origen renal puede observarse con carácter *primario* o ser *secundaria* a enfermedades renales o generales, como nefritis túbulo-intersticial, post-insuficiencia renal aguda, obstrucción urinaria, trasplante renal, síndrome de Gitelman, diabetes, hipertiroidismo o bien al uso de diversos medicamentos: diuréticos, aminoglucósidos, cisplatino y ciclosporina. La hipomagnesemia renal de causa hereditaria, aparte de en el síndrome de Gitelman, puede observarse en otras dos entidades:

Hipomagnesemia aislada

Esta anormalidad bioquímica, causada por un trastorno aislado de la reabsorción tubular renal de Mg, aparece sin otras anormalidades bioquímicas acompañantes y puede cursar con episodios repetidos de tetania o ser completamente asintomática. Existe una forma *autosómica dominante* causada por mutaciones del gen *FXD2*, localizado en 11q23, que codifica la subunidad γ de la Na^+, K^+-ATPasa. El defecto genético induce que dicha subunidad no se incrusta adecuadamente en la membrana celular lo que da lugar a una disminución de la actividad de la ATPasa con afectación indirecta del transporte de Mg en la membrana basolateral del túbulo renal. Existe también un forma *autosómica recesiva* de causa genética aún desconocida.

Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria

Se trata de una enfermedad, heredada de forma AR, que depende de una anomalía del transporte de Mg tanto en la mucosa intestinal como en el túbulo renal. Se ha demostrado recientemente que se debe a mutaciones del gen *TRPM6*, localizado en 9q22. Este gen, formado por 39 exones, codifica una proteína de 2.022 aminoácidos que actúa como un canal de Mg en los epitelios intestinal y luminal tubular renal.

La clínica se manifiesta ya en el período neonatal con un cuadro de intranquilidad, temblores, tetania y convulsiones. En niños puede también afectar al sensorio, inducir movimientos coreoatetósicos o dificultar la articulación de la palabra. En todos los casos se demuestra la presencia en sangre de hipomagnesemia e hipocalcemia de grado importante. La hipocalcemia es secundaria a la insuficiencia funcional paratiroidea y a la resistencia periférica a la acción de esta hormona, ambos hechos inducidos por la hipomagnesemia. Puede existir también hipocaliemia, que se estabiliza tras la normalización de la magnesemia.

El pronóstico es extremadamente grave y su tratamiento requiere la ingesta diurna de dosis muy elevadas de sales de Mg asociadas a la infusión nasogástrica nocturna de Mg.

Hipomagnesemia-hipercalciuria familiar

Genética. La hipomagnesemia-hipercalciuria familiar se hereda de manera AR. Estudios de biología molecular han demostrado que esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen *CLDN16*, localizado en 3q27, que codifica una proteína que permite el transporte de Mg y Ca en las uniones intercelulares de la nefrona distal. Esta proteína, claudina-16, (también denominada paracelina-1), pertenece a la familia de las claudinas. Los individuos heterocigotos pueden presentar hipercalciuria aislada con nefrolitiasis recurrente, sin evidencia de hipomagnesemia. En dos familias con hipercalciuria idiopática, sin hipomagnesemia, se ha identificado una mutación homocigota en el gen *CLDN16* que da lugar a la acumulación de claudina-16 en los lisosomas con la consiguiente interrupción de su asociación con la proteína ZO-1 de las uniones intercelulares.

Fisiopatología. El defecto primario consiste en un trastorno de la reabsorción de Ca y Mg en la rama gruesa del asa ascendente de Henle, donde se reabsorbe, a través de los canales paracelulares, casi el 50% del Mg filtrado. La claudina-16 es un transportador necesario para esta reabsorción. Esta proteína está formada por 305 aminoácidos y posee cuatro dominios transmembranosos y dos terminales, N y C, intracitoplásmicas. Se expresa exclusivamente en asa de Henle y túbulo distal.

Clínica. El cuadro clínico asocia tetania o convulsiones, retraso del crecimiento, poliuria y nefrocalcinosis. Son características las alteraciones oftalmológicas (miopía magna, nistagmo horizontal, coloboma macular) y electroencefalográficas. Hipocalcemia, raquitismo vitamina D resistente y un defecto auditivo han sido también constatados en algunos pacientes. La hipomagnesemia no cursa con hipokaliemia y tampoco

existe alteración de la reabsorción renal de ClNa. Ocasionalmente puede también aparecer hiperuricemia, que puede dar origen a un cuadro de gota. El desarrollo progresivo de un cuadro de insuficiencia renal crónica parece ser secundario a la nefritis túbulo-intersticial crónica causada por la nefrocalcinosis. La hipomagnesemia es mucho más profunda que la observada en el síndrome de Gitelman, y se asocia constantemente con una hipercalciuria de grado importante. La presencia de un defecto de acidificación renal secundario puede contribuir a la confusión frecuente de este síndrome con la acidosis tubular renal distal primaria.

Pronóstico y tratamiento. El tratamiento es poco efectivo. Debe incluir la administración de sales de magnesio, hidroclorotiazida y citrato potásico. El control de la hipomagnesemia y de la hipercalciuria es difícil, por lo que la agravación de la nefrocalcinosis puede dar origen a un cuadro progresivo de insuficiencia renal en un plazo de 10 a 25 años. Un cierto número de pacientes han sido trasplantados con éxito sin reaparición de la enfermedad genética en el riñón trasplantado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carballo-Trujillo I, García-Nieto V, Moya-Angeler FJ et al. Novel truncating mutations in the ClC-5 chloride channel gene in patients with Dent'syndrome. *Nephrol Dial Trasplant* 2003; 18: 717.
- Coto E, Rodríguez GJ, Jeck N et al. A new mutation (intron 9 + 1 G>T) in the SLC12A3 gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies. *Kidney Int* 2004; 65: 25.
- Faucherre A, Desbois P, Satre V et al. Lowe syndrome protein OCRL1 interacts with Rac GTPase in the trans-Golgi network. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2449.
- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 111.
- González-Lamuño D, García-Fuentes M. Tubulopatías. *Pediatr Integral* 2005; IX (5): 363-78.
- Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2164.
- Muller D, Kausalya PJ, Claverie-Martin F et al. A novel claudin 16 mutation associated with childhood hypercalciuria abolishes binding to ZO-1 and results in lysosomal mistargeting. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1293.
- Rodríguez Soriano J. Bartter and related syndromes. The puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 315.
- Rodríguez Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis-From functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1121.
- Rodríguez Soriano J. Renal tubular: The clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2160.
- Rodríguez Soriano J. Tubular disorders of electrolyte regulation En: Ellis D. Avner et al. Pediatric Nephrology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p. 729.
- Rötig A, Munnich A. Genetic features of mitochondrial respiratory chain disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2995.
- Santer R, Groth S, Kinner M et al. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet* 2002; 110: 21.
- Santer R, Kinner M, Lassen CL. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glycosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2873.
- Vehaskari VM. Inherited Na transport disorders: the taming of the syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 182.
- Weber S, Schneider L, Peters M et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1872.

20.7 Síndrome hemolítico-urémico

J. Rodríguez-Soriano

El *síndrome hemolítico-urémico* (SHU) se caracteriza por la asociación de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, y constituye una causa frecuente de insuficiencia renal crónica en niños, especialmente en ciertos países del mundo. La forma más frecuente es la llamada forma *típica* asociada a diarrea (D+), que aparece con mayor frecuencia en niños menores de 2 años y adopta un carácter epidémico. Esta forma, que predomina especialmente en Argentina, es casi siempre debida a una infección por un *Escherichia coli* enterohemorrágico, aunque puede también estar causada por otros gérmenes enteroinvasivos (*Shigella disenteriae* serotipo I, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia tuberculosis*, *Salmonella*). Existen una formas atípicas no asociadas a diarrea (D-), menos frecuentes y entre las que cabe destacar la causada por *Streptococcus pneumoniae* y una forma hereditaria, que adopta un carácter familiar o recurrente (Cuadro 20.7.1). Este capítulo se refiere preferentemente a la forma típica o epidémica, cuya incidencia es creciente y, en muchos países, es la primera causa de insuficiencia renal en lactantes y párvulos.

FORMA TÍPICA O EPIDÉMICA

Epidemiología. La forma epidémica del SHU se aclaró en gran manera cuando se demostró su asociación con una exotoxina (verocitoxina) producida por *Escherichia coli* enterohemorrágicos. El serotipo de *Escherichia coli* más frecuentemente implicado en Norteamérica es el O157:H7. En Europa han sido también implicados los serotipos 0111 y 0103. La verocitoxina es idéntica a la toxina Shiga (Stx) producida por la *Shigella disenteriae* tipo 1. El *Escherichia coli* enteropatógeno es capaz de sintetizar cuatro tipos de Stx: Stx 1, Stx 2, Stx 2c y Stx 2e. Stx 2c y Stx 2e presentan sólo diferencias estructurales pequeñas con Stx 2. Las Stx están compuestas por una subunidad central A, que posee una acción inhibitoria sobre la síntesis proteica ribosomial y cinco subunidades B, una de las cuales permite la adherencia a receptores específicos de naturaleza glicolipídica (globotriosilceramida o GB3) presentes en las membranas celulares.

El SHU se asocia particularmente con Stx 2 y, ocasionalmente, con Stx 1 o Stx 2c, aislada o combinadamente. El *Escherichia coli* enterohemorrágico está presente en el intestino de ganado vacuno aparentemente sano y puede así transferirse a la leche del mismo o contaminar la carne en los mataderos. Se han descrito epidemias causadas por cadenas de hamburgueserías al mezclarse una pequeña parte de carne contaminada y no someterse a una cocción suficiente. La Stx puede también provenir de otras fuentes diferentes del ganado vacuno y, así, se ha demostrado en supermercados la contaminación de cordero, pescado, pollo o cerdo. También se han descrito infecciones a partir de zumo de manzana contaminado, leche no pasteurizada o incluso a través de contacto humano directo. La importancia de *Escherichia coli* O157:H7 como inductor del síndrome hemolítico-urémico se debe también a que posee factores particulares de virulencia (intiminas) que facilitan su adherencia al enterocito y el subsiguiente paso de Stx a la circulación general.

Fisiopatología. La Stx sería responsable de la colitis hemorrágica frecuentemente asociada así como de la afectación multisistémica de las células endoteliales vasculares, que poseen el receptor específico GB3. Es posible que la liberación de lipopolisacáridos bacterianos de acción endotóxica también contribuya al daño endotelial. La adherencia de neutrófilos activados parece ser crítica para su desarrollo, ya que son capaces de liberar, mediante la activación de la cascada de la p38 *mitogen-activated-protein* (MAP) cinasa, citocinas pro-inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral α) dañinas para la membrana basal glome-

Cuadro 20.7.1. Heterogeneidad del síndrome hemolítico-urémico

Síndrome hemolítico-urémico típico (D+)
- *Escherichia coli* O157:H7
- *Shigella disenteriae* tipo 1

Síndrome hemolítico-urémico atípico (D-)
- Adquirido
  - Post-infeccioso (*S. pneumoniae*, S. β-hemolítico grupo A, *Aeromonas hydrofila*, *Staphylococcus*, *Clostridium difficile*, CMV, virus Epstein-Barr, hepatitis A, mononucleosis infecciosa, influenza A, Hanta virus, fiebre Q)
  - Post-vacunación
  - Asociado a glomerulonefritis:
    - Glomérulo-esclerosis focal y segmentaria
    - Glomerulonefritis post-estreptocócica
    - Glomerulopatía membranosa
    - Nefritis lúpica
  - Inducido por fármacos: anticonceptivos, citostáticos (mitomicina, gemcitabina), quinina, inhibidores de la calcineurina
  - Tras irradiación
  - Tras trasplante de riñón o de médula ósea
  - Durante la gestación
  - Por intoxicaciones (veneno de la serpiente Habu, mordedura de escorpión)
  - En el curso de la hipertensión maligna
  - Enfermedades auto-inmunes (autoanticuerpos anti-factor H o anti-ADAMTS 13)
- Hereditario
  - Deficiencia de factor H
  - Deficiencia de CD46
  - Deficiencia de ADAMTS 13
  - Alteraciones hereditarias del metabolismo de la vitamina B_{12}
  - Causa desconocida

rular. El aflujo de leucocitos y mononucleares al riñón, como respuesta a la acción de citocinas específicas, tales como la proteína-1 atrayente de monocitos (MCP-1) y la interleucina 8, parece ser un elemento clave en la patogénesis. El endotelio vascular sintetiza normalmente prostaciclina, que es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, por lo que se opone a la acción del tromboxano, secretado por las plaquetas y que es vasoconstrictor y agregante plaquetario. En el síndrome hemolítico urémico el daño endotelial causaría una deficiencia de prostaciclina, con la consiguiente adhesión plaquetaria, disminución de la síntesis de trombomodulina, liberación de tromboxano, vasoconstricción y activación del sistema de coagulación local. El papel jugado por la carencia o acción de otras sustancias de origen endotelial, tales como el óxido nítrico (vasodilatador) o la endotelina (vasoconstrictor), parece ser también de gran importancia. El depósito de fibrina en capilares y arterias dará origen a lesiones isquémicas en riñón y otros órganos y provocará la distorsión de los eritrocitos y las disminución de su vida media. En niños con síndrome hemolítico-urémico se ha demostrado la elevación en sangre de un potente inhibidor de la fibrinólisis (inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno o PAI-1). Cuando la isquemia tisular es importante, se producirán infartos y necrosis más o menos extensos.

Clínica

Existe una fase prodrómica no específica, que dura de 1 a 7 días y en la que el niño suele presentar un cuadro de gastroenteritis muco-sanguinolenta de escasa gravedad. El pródromo con diarrea no es de presencia obligatoria ya que no se constata en un 10% de casos, aproximadamente. En este grupo sin diarrea la nefropatía posterior parece adquirir menor gravedad. Tras un intervalo variable de 1 a 4 días, se inicia la *fase aguda*, en la que el niño aparece bruscamente enfermo, con debilidad muscular, letargia y palidez extrema. Coincidiendo con esta rápida hemólisis se detecta la oligo-anuria. La orina es hematúrica y contiene abundantes proteínas. La hipertensión arterial es frecuente. La hemorragia gastrointestinal es constante, ya sea en forma de melena o en forma de sangre oculta en heces. Se asocian también síntomas neurológicos: somnolencia, irritabilidad, temblores, ataxia, convulsiones generalizadas o coma. Ocasionalmente pueden observarse signos neurológicos focales: hemiparesia, anormalidades pupilares o hemorragias retinianas. Excepcionalmente, pueden aparecer signos clínicos o electrocardiográficos de infarto de miocardio. La insuficiencia renal aguda puede durar escasos días o prolongarse, sin mejoría aparente, hasta el fallecimiento del enfermo. En general, la oliguria dura alrededor de 10-15 días. Las alteraciones metabólicas y hemodinámicas propias de la insuficiencia renal aguda inciden grandemente en el pronóstico inmediato: hipertensión arterial grave, fallo cardíaco, sobrecarga hidrosalina, etc. La aplicación precoz de medidas dialíticas influencia favorablemente el pronóstico.

Diagnóstico

Está enormemente facilitado por la demostración en extensiones de sangre periférica de *hematíes fragmentados* o *distorsionados*, en forma de casco o punta de lanza. El número de esquistocitos aumenta durante las crisis hemolíticas, pero pueden persistir, de manera decreciente, durante varias semanas. Existe una reticulocitosis acompañante que confirma el carácter hemolítico de la anemia. El test de Coombs es negativo. Existe plaquetopenia al inicio de la enfermedad, pero, tras 1 ó 2 semanas, el recuento plaquetario es normal. Sólo muy precozmente, en la fase aguda puede demostrarse el consumo de factores de coagulación o la presencia de productos de degradación de la fibrina en sangre y orina. Generalmente, cuando se observa al enfermo, ya ha tenido lugar el episodio agudo de coagulación intravascular, por lo que los factores de coagulación aparecen elevados debido a un fenómeno de rebote. Los factores C_3 y C_4 del complemento son normales.

Diagnóstico etiológico. Debe comportar la búsqueda de Stx libre en heces o de anticuerpos circulantes anti-Stx o antilipopolisacáridos del serotipo O157:H7. Las heces deben coleccionarse dentro de los 4-6 días que siguen al inicio de la diarrea, ya que la Stx desaparece rápidamente. La detección de Stx se realiza clásicamente por el estudio de la citotoxicidad de la muestra sobre un cultivo de células vero o HeLa, pero hoy está grandemente facilitada mediante técnicas de biología molecular, que demuestran la presencia en heces de los genes de las diversas Stx, utilizando para ello la técnica de la PCR y sondas específicas marcadas. La elevación de anticuerpos IgM puede ser diagnóstica en pacientes cuyas heces ya no contienen el germen causal.

Hallazgos anatomopatológicos. Pueden observarse, en material de necropsia, en numerosos órganos: riñón, tracto intestinal, SNC, etc. Las lesiones renales son fácilmente objetivables en material obtenido por biopsia renal. Las lesiones más características (*microangiopatía trombótica*) son de tipo focal y se observan en los glomérulos: las paredes de los capilares aparecen engrosadas, con un aspecto de doble contorno causado por un ensanchamiento del espacio subendotelial debido a un despegamiento de la célula endotelial que aparece hinchada y estrechando la luz capilar. Existe trombosis capilar por material fibrinoide y aumento de la matriz mesangial, que adopta un aspecto fibrilar. Pueden también observarse trombos luminales, hinchazón endotelial y depósitos subendoteliales de fibrina a nivel de las arteriolas aferentes. Cuando la trombosis afecta vasos de mayor calibre, tales como las arterias arciformes o interlobulares, el pronóstico se agrava notablemente. Lesiones más o menos extensas de necrosis cortical son el resultado de la isquemia tisular renal.

Prevención

Estudios prospectivos en Norteamérica han mostrado que el 8-10% de los pacientes desarrollan SHU tras infección esporádica por *Escherichia coli* O157:H7. Este riesgo aumenta en niños menores de 5 años, cuando la diarrea es sanguinolenta, cuando la cifra de leucocitos en sangre está marcadamente elevada y cuando se administran agentes antidiarreicos frenadores de la motilidad intestinal. El uso de antibióticos como tratamiento de la infección intestinal por *Escherichia coli* O157:H7 está totalmente contraindicados ya que aumenta el riesgo de desarrollar el síndrome hemolítico urémico. Dado que una vez establecida la infección intestinal existen, por el momento, escasas posibilidades de prevenir el desarrollo de la enfermedad, todos los esfuerzos deben dirigirse a controlar la infección humana. Para ello se requiere un cuidadoso control de la infección del ganado y de la comercialización de carne, leche y derivados lácteos. En este sentido, un importante avance será la aplicación en el futuro de la recomendación efectuada por la FDA de que

se irradie la carne de vacuno fresca, de manera semejante a lo ya efectuado en pollos para prevenir la infección por *Salmonella* o *Campylobacter*. Una recomendación fundamental es comer hamburguesas caseras siempre bien cocidas.

Otra estrategia importante para detectar posibles situaciones epidémicas es la búsqueda sistemática de *Escherichia coli* O157:H7 en cultivos fecales. En general, la posibilidad de un cultivo positivo será mayor en niños con diarrea sanguinolenta, afebril, con dolorimiento abdominal y con marcada leucocitosis. Si no se buscan sistemáticamente colibacilos enterohemorrágicos, difícilmente podrán ponerse en marcha medidas preventivas. Entre ellas, para casos de colitis hemorrágica en los que se detecte la presencia de *Escherichia coli* O157:H7 pero aún no hayan aparecido signos clínicos de SHU, la más prometedora parece ser la administración de anticuerpos monoclonales humanos contra las toxinas Shiga. Otra medida en estudio consiste en la administración de análogos de los receptores GB3, capaces de fijar la Stx de la circulación y evitar su fijación a los receptores GB3 tisulares. En el SHU experimental la inhibición del sistema p38 MAP cinasa bloquea la producción de citocinas pro-inflamatorias y pro-trombogénicas, pero este tratamiento no ha alcanzado aún la fase de ensayo clínico.

Tratamiento

Es puramente sintomático y debe fundamentalmente comportar la aplicación precoz de diálisis peritoneal o hemofiltración-diálisis continua veno-venosa (CVVHD). Esta última técnica requiere una UCI bien dotada, pero resulta especialmente útil en pacientes hemodinámicamente inestables. Por lo general, la *diálisis* es necesaria durante un período de 5 a 7 días, cuando son necesarios períodos más prolongados, el paciente no recupera la función renal o lo hace al precio de un daño renal residual de mayor o menor grado. Otros tratamientos se han revelado inefectivos: heparina, sustancias fibrinolíticas (estreptocinasa o urocinasa) o antiagregantes plaquetarios (aspirina o dipiridamol). Se ha recomendado el uso de transfusiones de plasma fresco o de la plasmaféresis con la idea de aportar factores estimulantes de la síntesis vascular de prostaciclina, pero su eficacia es dudosa en la forma epidémica, a no ser que se documente una deficiencia del factor H o de la proteasa que escinde el factor vWF. La infusión de prostaciclina, como antiagregante plaquetario, o la administración de vitamina E, como sustancia antioxidante, constituyen aún tratamientos experimentales. No existe indicación para la administración de corticoides.

Evolución y pronóstico

Pronóstico inmediato. Dependerá de la gravedad de la insuficiencia renal aguda inicial y de la precocidad con la que se instaure la diálisis. En general, la mortalidad precoz es menor del 5%, pero puede ser superada en casos en los que la anuria se prolonga durante más de 7 días o la oliguria más de 14 días. Como ya se ha mencionado otros factores de mal pronóstico son: niño muy pequeño, síntomas gastrointestinales muy agudos y graves, con heces hemorrágicas, afectación neurológica importante o cuando existe al inicio una leucocitosis polimorfonuclear > 20.000/mm^3. El pronóstico inmediato depende también de la aparición de complicaciones extrarrenales graves tales como necrosis intestinal masiva, infarto cerebral o miocárdico y necrosis pancreática.

Pronóstico a largo plazo. Dependerá de la evolución de la nefropatía. En un 15 por 100 de los casos sigue un curso progresivo a la insuficiencia renal crónica en un período promedio de 4 años, porcentaje que se eleva hasta el 60 por 100 de los casos cuando la oligo-anuria se prolonga más de dos semanas. En general, el pronóstico inmediato guarda relación con las lesiones encontradas en la biopsia renal: son elementos indicativos de evolución a insuficiencia renal crónica la presencia de necrosis cortical o de lesiones de microangiopatía trombótica en arteriolas y arterias o en más del 50 por 100 de los glomérulos estudiados.

La mayoría de los pacientes (70%) se recuperan completamente de la IRA inicial. Se puede afirmar que los niños que presentan datos analíticos sanguíneos y urinarios normales, durante el seguimiento de dos años, tienen un escaso riesgo de nefropatía residual. En el 15% restante, la presencia de un aclaramiento de creatinina disminuido, de proteinuria residual persistente o de HTA, ensombrecen el pronóstico evolutivo y la evolución a la IRC se produce en un plazo más o menos prolongado. Los hallazgos biópsicos renales demuestran la presencia de glomérulos esclerosados y de glomérulos aumentados de tamaño, lo que es indicativo de la existencia de hiperfiltración en las nefronas supervivientes. Estudios en Argentina han revelado que, 10 años después de la enfermedad inicial, el 63% de los pacientes presentaban un aclaramiento de creatinina normal sin proteinuria, el 18% presentaban un aclaramiento de creatinina normal con proteinuria, el 16% presentaban un aclaramiento de creatinina disminuida y el 3% estaban en IRC terminal. Pacientes con daño renal residual pueden beneficiarse de la administración prolongada de inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina (IECA). El riesgo de reproducir la enfermedad tras trasplante renal es prácticamente inexistente en la forma epidémica.

Secuelas. La mayoría de los pacientes se recuperan sin secuelas neurológicas, pero pueden también aparecer complicaciones tardías, que van desde trastornos ligeros de comportamiento o aprendizaje hasta retraso mental, deficiencias motoras diversas o epilepsia secundaria como consecuencia de áreas más o menos extensas de atrofia cerebral. Otras secuelas, tales como diabetes mellitus insulino-dependiente, infarto de miocardio y estenosis gastrointestinal, son poco frecuentes.

FORMAS ATÍPICAS

Las *formas atípicas*, no precedidas de diarrea, pueden ser observadas en una gran variedad de circunstancias (Cuadro 20.7.1). De todas ellas, conviene mencionar sólo brevemente la forma asociada a infección por *Streptococcus pneumoniae* y las formas hereditarias.

SHU secundario a infección por *Streptococcus pneumoniae*. Ha sido excepcionalmente descrito. El llamado *antígeno de Thomsen-Friedenreich* (antígeno T) forma parte de la estructura de la membrana de los hematíes y normalmente no está expuesto, ya que está protegido por el ácido neuramínico. Los neumococos son capaces de secretar neuraminidasa y exponer al antígeno T a la acción de autoanticuerpos. Estos anticuerpos, de clase IgM, dan origen a aglutinación y lisis de los eritrocitos y lesionan las células endoteliales glomerulares. El SHU resultante puede ser extremadamente grave y se acompaña frecuentemente de hepatomegalia y alteraciones hepáticas. En general, debe sospecharse su existencia en todo niño con enfermedad neumocócica, sea neumonía o meningitis, que desarrolla anemia y se deteriora clínicamente a pesar del tratamiento antibiótico. El pronóstico puede ser favorable si el diagnóstico se establece rápidamente y se realiza una exanguino-transfusión utilizando hematíes lavados. Se utilizarán únicamente hematíes o plaquetas lavadas y, de precisarse la administración de plasma fresco, deberá asegurase un nivel bajo de anticuerpos anti-T.

SHU hereditario. Representa a un grupo heterogéneo de pacientes, tanto desde el punto de vista etiológico como evolutivo. Puede ser heredado, tanto de modo AR como AD. En general, se trata de una forma especialmente grave que conduce con frecuencia a lesiones renales irreversibles, especialmente si se requiere diálisis en la fase aguda o aparecen recurrencias múltiples en el mismo enfermo. Además de cuando adopte un carácter familiar o recurrente, deberá también sospecharse cuando la edad del niño sea mayor de 4 años y cuando no existan pródromos diarreicos. El desarrollo de estas formas familiares parece en gran parte ser debida a una deficiente regulación del sistema complemento. Una primera causa es una *deficiencia hereditaria del factor H* del sistema complemento. Este factor H es una proteína plasmática que inhibe la formación y función de la C_3 convertasa. Su función reguladora está mediada por su capacidad de ligar C_{3b}, acelerar la destrucción del complejo C_3bB convertasa y servir de cofactor para la inactivación del C_3b mediada por el factor I. Una deficiencia de factor H permite la activación permanente del sistema del complemento que tiene como resultado el depósito del mismo en la células endoteliales renales con el consiguiente daño celular y desarrollo de microangiopatía trombótica. La eventual existencia de un factor C_3 del complemento disminuido en sangre puede hacer sospechar este diagnóstico, que es definitivamente efectuado por la medi-

ción del factor H en sangre. En el 15-30% de pacientes con SHU familiar se han descrito mutaciones en el gen codificador de esta proteína. Una situación fisopatológicamente idéntica, pero de carácter adquirido, puede observarse en el contexto de una enfermedad autoinmune con formación de anticuerpos anti-factor H. Una segunda causa de trastorno del sistema complemento es la expresión disminuida de un cofactor de membrana que actúa como regulador del complemento. Esta proteína (MCP, CD46), semejante al factor H, inhibe la activación del complemento a través de la inactivación del C_3b depositado en las membranas. En un número de pacientes aún limitado, se han demostrado mutaciones en el gen codificador de esta proteína.

La deficiencia congénita o adquirida (por auto-anticuerpos de tipo IgG) de la proteasa en que incide el factor de von Willebrand (ADAMTS 13) da generalmente origen a un cuadro de púrpura trombótica trombocitopénica, que presenta gran similitud con el SHU. Recientemente, una deficiencia de ADAMTS 13 ha sido reportada en niños con SHU atípico (D-) recurrente de inicio neonatal.

El *SHU asociado a errores congénitos del metabolismo de la vitamina B_{12}*, fundamentalmente deficiencia congénita de cobalamina C, tiene también un inicio neonatal asociado a retraso del crecimiento, complicaciones neurológicas, megaloblastosis y neutropenia con hiperpigmentación de neutrófilos. La sospecha diagnóstica puede ser confirmada por la elevación en sangre y orina de la concentración de ácido metilmalónico y la disminución en sangre de la concentración de homocisteína.

Tratamiento de las formas hereditarias. Es a menudo decepcionante y no consigue evitar la eventual evolución a la IRC. La única medida en fase aguda que se ha mostrado beneficiosa es la aplicación de la plasmaféresis. La administración de inmunoglobulina IV se ha mostrado inefectiva. Para el tratamiento de la deficiencia en factor H, se ha recomendado la práctica de un trasplante hepático o hepático-renal, pero los resultados han sido poco prometedores. En el SHU asociado a deficiencia de cobalamina C deben administrase dosis elevadas de hidroxicobalamina, betaína y ácido fólico. Aunque este tratamiento normaliza las alteraciones metabólicas, la mortalidad de este cuadro sigue siendo muy elevada. Es importante señalar el alto riesgo existente de reaparición del SHU tras trasplante renal en estas formas hereditarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Apilánez M, Areses R, Ruiz Benito MA et al. Síndrome hemolítico-urémico secundario a neumonía por Streptococcus pneumoniae. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 378.
- Bonnardeaux A, Puchette V. Complement dysregulation in haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1514.
- Garg AX, Suri RS, Barrowman N et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290: 1360.
- Gianviti A, Tozzi AE, De Petris L et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1229.
- Karmali MA. Prospects for preventing serious systemic toxemic complications of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections using Shiga toxin receptor analogues. *J Infect Dis* 2004; 189: 355.
- Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1095.
- Loirat C, Taylor CM. Hemolytic uremic syndromes. En: Avner ED et al. Pediatric Nephrology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p. 887.
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035.
- Ochoa TJ, Cleary TG. Epidemiology and spectrum of disease of Escherichia coli O157. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 259.
- Rodríguez Soriano J. Síndrome hemolítico-urémico. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1601 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Sadfar N, Saud A, Gangnon RE et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 996.
- Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome: pathogenesis, treatment and outcome. *Curr Opin Pediatr* 2005: 17: 200.
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1073.
- Tazzari PL, Ricci F, Carnicelli D et al. Flow cytometry detection of Shiga toxin in the blood from children with hemolytic uremic syndrome. *Citometry* 2004; 61B: 40.
- Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 688.
- Veyradier A, Obert B, Haddad E et al. Severe deficiency of the specific von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 2003; 142: 310.

20.8 Insuficiencia renal

J. Rodríguez-Soriano

El término *insuficiencia renal* indica un síndrome clínico-biológico, de etiología variada, causado por una disminución importante de la capacidad depuradora renal. Puede aparecer de manera rápida (*insuficiencia renal aguda*) o instaurarse de forma progresiva (*insuficiencia renal crónica*). El comportamiento clínico de ambas formas va a ser diferente: las posibilidades de recuperación funcional son mucho mayores en la forma aguda, mientras que la forma crónica conduce casi constantemente, tras un período variable de tiempo, a una situación de insuficiencia renal terminal, que obliga, para la supervivencia del enfermo, a iniciar una depuración extrarrenal periódica o practicar un trasplante renal.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La *insuficiencia renal aguda* (IRA) constituye una situación clínica caracterizada por una reducción brusca de la capacidad depuradora renal. Generalmente se asocia con oliguria o anuria (diuresis inferior a 0,5 mL/kg/hora) pero, excepcionalmente, la diuresis puede estar conservada. La evolución suele ser favorable, aunque la mortalidad sigue siendo elevada.

Etiología. Las causas más comunes de IRA en el niño se resumen en el Cuadro 20.8.1. Desde el punto de vista patogénico, pueden ser agrupadas en: 1) *prerrenales,* en las que existe una hipoperfusión renal debida a deshidratación aguda, choque (séptico, cardiogénico o traumático), quemaduras extensas, etc. 2) *Renales,* por lesiones parenquimatosas glomerulares, vasculares o túbulo-intersticiales (causadas por nefrotoxinas endógenas o exógenas). 3) *Postrenales,* por obstrucción de las vías urinarias. En la evaluación de un enfermo oligúrico es fundamental diferenciar la oliguria renal propiamente dicha, de las llamadas oliguria prerrenal y oliguria postrenal, que son potencialmente reversibles de manera inmediata con medidas terapéuticas adecuadas. Algunas causas, como la trombosis venosa renal, ocurren más frecuentemente en RN, mientras que el síndrome hemolítico urémico y las glomerulonefritis rápidamente progresivas se observan, sobre todo, en lactantes y niños mayores, respectivamente. La *incidencia de IRA en niños* se ha estimado en 0,8 casos por 100.000 individuos de la población total. Aproximadamente, entre el 8 y el 24% de los pacientes pediátricos que ingresan en una UCI desarrollan IRA.

Fisiopatología. Conviene diferenciar las oligurias prerrenales y renales de la oliguria obstructiva. La hipoperfusión renal ocasiona una disminución marcada del flujo plasmático renal y una disminución consiguiente de la filtración glomerular. La oligoanuria resultante será

Cuadro 20.8.1. Etiología de la insuficiencia renal aguda en pediatría

	Recién nacido	*Lactante y escolar*
Hipoperfusión renal (prerrenal)		
	Deshidratación	Hipotensión
	Hemorragias	Hemorragias
	Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca
	Hipoxia/asfixia	Choque séptico
	Choque séptico	Quemaduras
	Síndrome de distrés respiratorio	
Enfermedades renales (renal)		
• Enfermedades parenquimatosas	Agenesia renal bilateral	Síndrome hemolítico-urémico
	Hipoplasia/displasia	Glomerulonefritis aguda
	Poliquistosis	Síndrome de Schönlein-Henoch
	Necrosis cortical	Nefropatía lúpica
	Necrosis tubular	Hipertensión maligna
	Pielonefritis aguda	Nefritis túbulo-intersticial
	Síndrome nefrótico congénito	
• Enfermedades vasculares	Trombosis venosa renal	Trombosis venosa renal
	Trombosis arterial renal	Trombosis arterial renal
• Nefrotoxinas endógenas	Hemoglobina	Hemoglobina. Mioglobina
	Mioglobina	Ácido úrico (lisis tumoral)
	Ácido úrico	Oxalato
• Nefrotoxinas exógenas	Aminoglucósidos	Antibióticos
	Contrastes radiológicos	Anestésicos
	Indometacina	Contrastes radiológicos
	Captopril	Quimioterapia
Uropatías (postrenal)		
	Válvulas de uretra	Uropatías obstructivas
	Obstrucción ureteral bilateral	Litiasis. Coágulos. Tumores

potencialmente reversible si se restablece de forma temprana la perfusión renal. Sin embargo, si la hipoperfusión persiste, la repercusión funcional se transformará en daño orgánico, con aparición de lesiones de necrosis cortical o tubular. La necrosis tubular, ya sea de origen isquémico o resultado de una acción tóxica, conduce a obstrucción intratubular y reabsorción pasiva del filtrado glomerular. Por otra parte, aunque haya mejorado la perfusión renal, la filtración glomerular permanece disminuida por la acción de factores circulantes que producen la vasoconstricción de la arteriola aferente. Esta acción vasoconstrictora depende fundamentalmente de la hipersecreción de angiotensina, dado que la secreción de renina está estimulada por la mayor llegada de sodio a la mácula densa. Es también posible que una hipersecreción de endotelina intensifique la vasoconstricción glomerular. El grado en el que la obstrucción intratubular, la reabsorción pasiva o la vasoconstricción, contribuyen a la insuficiencia renal, depende de la etiología y de la duración de la agresión renal (Fig. 20.8.1).

Clínica

La sintomatología de la IRA depende fundamentalmente de tres factores: la enfermedad causal, la lesión parenquimatosa renal y los trastornos de la homeostasis que resultan. Generalmente son precisas una serie de circunstancias para desarrollar un estado de IRA. Así, la necrosis tubular aguda sigue raramente a un episodio aislado de hipotensión, pero aparece cuando la deshidratación, sepsis o hemorragia actúan como factores predisponentes. El curso clínico está caracterizado por tres períodos más o menos aparentes: el período *oligúrico* propiamente dicho, el período *poliúrico* y el período de *resolución o normalización de la función renal.*

Período de oliguria. Desde el punto de vista clínico, la *oliguria* es el síntoma principal, y se define por la presencia de un volumen de diuresis inferior a 0,5 mL/kg/h o 400 mL/1,73 m²/24 h. Debe señalarse que no siempre existe oliguria ya que, en ocasiones, la diuresis se encuentra conservada o puede incluso existir un cierto grado de poliuria. La oliguria se puede acompañar de edemas, trastornos respiratorios (hiperpnea) o trastornos neurológicos (convulsiones o coma). Si se administra un exceso de líquidos, ya sea de forma inadvertida o por la errónea idea de forzar la diuresis, se puede provocar una sobrecarga cardíaca y un edema agudo de pulmón. Sin embargo, en caso de una IRA prerrenal, la hidratación es lo más importante. Las convulsiones pueden deberse a una encefalopatía hipertensiva o a causas metabólicas (acidosis, hiperhidratación, hipocalcemia, encefalopatía urémica).

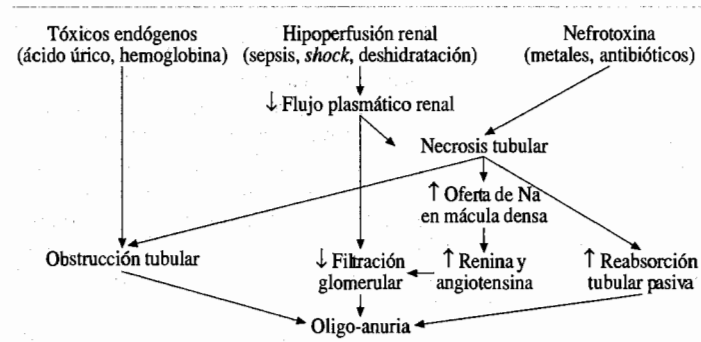


Figura 20.8.1. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda.

El *síndrome biológico* es característico: concentraciones plasmáticas elevadas de urea, creatinina y ácido úrico, acidosis metabólica, hiponatremia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipermagnesemia. Existe una anemia hipocroma y hemorragias diversas causadas por un defecto de coagulación asociado. La orina puede ser hematúrica y contiene cantidades variables de proteínas. La concentración urinaria de sodio es también variable dependiendo del tipo de IRA.

Ante un enfermo oligúrico se establecerá el *diagnóstico de la causa* a partir de una cuidadosa historia clínica en la que deben recogerse las posibles circunstancias que pueden derivar en un estado de IRA. El examen físico deberá valorar la repleción del espacio extracelular, la función cardíaca y la perfusión periférica, así como incluir una cuidadosa palpación de las zonas renal y vesical. El estudio biológico comportará hemocultivo y determinaciones sanguíneas de urea, creatinina, osmolalidad, electrolitos y equilibrio ácido-básico. En la orina (obtenida por sondaje, si es necesario) se determinará la presencia de sangre y proteínas, sedimento, urea, creatinina, electrolitos, osmolalidad y urocultivo. La radiografía simple del abdomen y, especialmente, la ecografía renal, permitirán apreciar el tamaño de los riñones y la presencia eventual de obstrucción urinaria, por litiasis u otras causas. Los estudios ecográficos, especialmente si se utiliza la técnica Doppler, permitirán también comprobar la permeabilidad de las arterias y venas renales, así como de la aorta y de la vena cava. Los estudios radioisotópicos (mediante DTPA-Tc99m o DMSA-Tc99m) son especialmente útiles para la valoración de la perfusión y función renal, y complementan la información anatómica obtenida mediante la ecografía. Otras exploraciones, como UIV, cistografía y arteriografía, pueden ser ocasionalmente útiles, pero hoy día están raramente indicadas, ya que casi siempre pueden ser sustituidas por la ecografía. La biopsia renal no tiene casi nunca una indicación inmediata, aunque deberá practicarse con fines pronósticos en casos de oliguria muy prolongada.

El período oligúrico es de duración muy variable y el tiempo transcurrido hasta que reaparece un volumen suficiente de orina puede oscilar desde pocos días hasta más de 4 semanas. Por lo general, la diuresis reaparece tras un período de oliguria de 10-14 días. La ausencia completa de diuresis o anuria, es excepcional; cuando ocurre debe hacer sospechar la presencia de una obstrucción completa del tracto urinario, ya sea bilateral o en riñón único.

La determinación de los llamados *índices diagnósticos de IRA* puede ser útil para diferenciar la oliguria prerrenal de la oliguria renal (Cuadro 20.8.2). Debe tenerse en cuenta que estos índices son útiles cuando son analizados conjuntamente y no de una manera aislada. En todo caso, los mismos sólo tienen un valor diagnóstico y en modo alguno permiten establecer el pronóstico de la IRA.

Período de poliuria. En el período de poliuria hay incrementos sucesivos del volumen de diuresis, que puede rápidamente ascender a más de

Cuadro 20.8.2. Diagnóstico diferencial entre insuficiencia renal aguda de causas prerrenal y renal

	Edad < 1 año		*Edad > 1 año*	
	Prerrenal	*Renal*	*Prerrenal*	*Renal*
Urea orina/urea plasma	> 5	< 5	> 8	< 8
Osm orina/osm plasma	> 1,1	< 1,1	> 1,1	< 1,1
Creatinina orina/creatinina plasma	> 10	< 10	> 20	< 20
Excreción fraccionada de Na	< 1,5	> 3	< 1,5	> 3

5.000 mL/1,73 m²/24 h. Sin embargo, la aplicación de medidas dialíticas durante la fase de oliguria contribuye a reducir el grado de poliuria subsiguiente. La disminución de las cifras plasmáticas de urea y creatinina no es inmediata y pueden seguir elevadas una vez iniciada la poliuria debido a la profunda afectación de la función renal. Con la mejoría de la función glomerular, y como consecuencia de la persistencia del daño tubular, puede observarse durante esta fase una importante pérdida urinaria de electrolitos.

Período de resolución o normalización. Puede prolongarse durante meses. La normalización de la función renal dependerá fundamentalmente del tipo y gravedad de la afectación renal. Cabe esperar una resolución completa en casos de glomerulonefritis o necrosis tubular aguda, incompleta o nula en casos de necrosis cortical y variable en casos de SHU.

Tratamiento

Las *medidas terapéuticas etiológicas* serán concomitantes con el resto del tratamiento: si existe un cuadro séptico se utilizarán los antibióticos adecuados, teniendo en cuenta la toxicidad renal y el grado de insuficiencia renal para ajustar la dosificación de los mismos; si la hiperuricemia es la causa de la IRA se tratará con alopurinol; en ciertas nefropatías glomerulares de evolución rápidamente progresiva, en el síndrome hemolítico-urémico y en la trombosis venosa renal, se ha utilizado la heparina, sin una prueba formal de su eficacia; las uropatías malformativas congénitas de carácter obstructivo y las litiasis requieren casi siempre la corrección quirúrgica, ya sea de entrada o después de superada la fase de IRA. Los *controles clínico y biológico*, de ser posible en una unidad de cuidados intensivos, son fundamentales en el tratamiento de la IRA y deben ser precisos y rigurosos. Es necesario registrar diariamente en una gráfica peso corporal, diuresis y pérdidas extrarrenales (por vómitos, diarrea, fiebre y taquipnea). La respiración, el pulso y la TA, deben ser monitorizados continuamente.

Fase de oliguria

Balance de líquidos. En primer lugar, hay que considerar el *balance de líquidos*: la primera actuación terapéutica debe estar orientada a reemplazar pérdidas previas de sangre o de líquidos corporales. Ya que en fases iniciales puede no tenerse la información necesaria sobre la exactitud de dichas pérdidas, puede estar indicada la administración sistemática de solución salina isotónica o solución bicarbonatada M/6, a la dosis de 10-20 mL/kg durante un período de 60-120 minutos. De no existir *shock* es preferible que la solución sea administrada lentamente con el fin de evitar el riesgo de una sobrecarga cardiovascular aguda. En fases precoces de IRA por hipoperfusión renal, puede ser útil la administración de manitol ya que está demostrado que, durante una diuresis osmótica, el riñón es menos proclive a sufrir un daño isquémico. El manitol debe administrarse en una solución al 20%, a la dosis de 0,5 mL/kg, por vía intravenosa, durante un período de 2 horas. La infusión de manitol está especialmente indicada para prevenir la IRA post-cirugía cardiovascular, cuando existe hemoglobinuria masiva y al inicio de la nefropatía hiperuricémica por lisis masiva de tejido tumoral. En esta última circunstancia, debe también administrarse una droga hipouricemiante tal como un inhibidor de la xantina oxidasa (alopurinol o urato oxidasa recombinante (rasburicase). Otra estrategia en la IRA por hipoperfusión renal es la administración intravenosa de dopamina a dosis baja (1-3 mg/kg/min). Este tratamiento causa una mejoría inmediata, aunque de breve duración, del flujo urinario. El uso intravenoso de furosemida (2 mg/kg) está también indicado en la fase oligúrica de la glomerulonefritis aguda. Estudios de investigación se dirigen actualmente a valorar la utilidad de agonistas de la dopamina A-1 o del péptido natriurético atrial (anaritide) en el manejo de la oligoanuria.

En caso de no reinstaurarse la diuresis, debe ser controlado cuidadosamente el balance de agua y electrolitos, registrando exactamente la ingesta y excreta de agua, tanto por vía renal como por vía digestiva y por pérdidas insensibles. Para ello, es necesaria la vigilancia rigurosa del peso y de la diuresis. Las pérdidas insensibles pueden ser estimadas a partir de la fórmula siguiente: *pérdidas insensibles = (peso inicial + ingresos) - (peso final + pérdidas)*. Son pérdidas los vómitos, deposiciones y orina. Por otro lado, para establecer un balance exacto se debe tener en cuenta el agua endógena producida en el catabolismo celular (agua metabólica). Ya que durante la IRA está aumentado el catabolismo celular, el agua metabólica es mayor de lo habitual, por lo que el cálculo de las pérdidas insensibles no supera, por lo general, los 500 mL/1,73 m²/24 horas. Una pérdida de peso diaria de 0,2 a 1% es apropiada.

Nutrición. Para evitar el catabolismo proteico hay que suministrar suficientes calorías, especialmente en forma de HC y, en menor proporción, en forma de lípidos. Dada la restricción de líquidos, puede ser necesario administrar una solución hipertónica de glucosa, intentando cubrir con la misma un 20% de las necesidades energéticas totales. La ingesta calórica debe ser completada, si es posible, con la administración oral de polímeros de glucosa, mantequilla, aceite de maíz, etc. Un aporte calórico adecuado oscilará entre 60-100 kcal/kg/24 horas. Si la IRA se prolonga, hasta un 8% del total calórico debe ser proporcionado en forma de proteínas de elevado valor biológico y aminoácidos esenciales. La ingesta proteica será, por lo tanto, de 2 g por cada 100 kcal consumidas, lo que representa un total de 1-2 g/kg/24 horas. Si el paciente no tolera la alimentación oral, será necesaria una nutrición parenteral.

Tratamiento de las complicaciones. En la fase oligúrica son numerosas y frecuentemente requieren un tratamiento urgente. Por lo general, la *hiponatremia* resulta de la hemodilución plasmática, por excesivo aporte de líquidos. No se requiere la administración de sodio excepto en raros casos en los que exista evidencia de depleción salina (diarrea importante, pérdidas sudorales excesivas, etc.). Si la hiponatremia causa síntomas (vómitos, letargia, convulsiones) y la simple restricción de líquidos es insuficiente, será necesario instaurar rápidamente un método de depuración extrarrenal. La *hiperpotasemia* requiere tratamiento inmediato. Debe intentarse prevenir su aparición mediante el uso de resinas de intercambio iónico, a la dosis de 1 g/kg por vía oral o rectal. Si aumenta de forma amenazadora, a pesar de la administración de dos o tres dosis de resinas, existirá indicación urgente de depuración extrarrenal. Ello ocurre cuando el potasio plasmático excede de 7 mEq/L y se observan cambios electrocardiográficos significativos (T picuda, QRS amplio, ST deprimido, intervalo PR prolongado). En tanto se prepara la diálisis, deben ser aplicadas las siguientes medidas, de manera sucesiva si la anterior es ineficaz: 1) infusión de 0,5 mL/kg de gluconato cálcico al 10%; 2) infusión de 4 µg/kg durante 20 min de salbutamol, o nebulización de 2,5 mg (< 25 kg) o 5,0 mg (> 25 kg); 3) administración EV combinada de solución glucosada al 50% (1 mL/kg) e insulina (una unidad por cada 5 g de glucosa); 4) infusión de 2-5 mEq/kg de bicarbonato sódico. Pasada la fase aguda, pueden también administrarse resinas de intercambio iónico (kayexalate), 0,5-1 g/kg por VO o rectal.

Convulsiones. Pueden deberse a diversos factores: hipervolemia, hipocalcemia, hiponatremia, uremia, por lo que el tratamiento debe estar orientado a corregir el trastorno causal. La hipervolemia requiere la sustracción de líquidos mediante diálisis, aunque en casos de encefalopatía hipertensiva en el curso de una glomerulonefritis aguda podrá también mejorarse tras administración de furosemida. La hipocalcemia requiere la administración de 0,5 mL/kg de una solución de gluconato cálcico al 10%, durante 5-10 minutos, con monitorización cardíaca durante su administración. La HTA se debe generalmente a la sobrecarga hidrosalina, por lo que requiere las medidas enunciadas anteriormente. Si existe encefalopatía hipertensiva, puede ser necesario un tratamiento urgente: la medida

más inmediata es la administración de nifedipina por vía sublingual, a la dosis de 0,3-0,5 mg/kg, dosis que puede repetirse en intervalos de 3 horas. Si es necesario, puede infundirse nitroprusiato sódico (0,5-8 µg/kg/min) o labetalol (0,5-2 mg/kg/hora). Convulsiones debidas a otras causas deben ser controladas mediante la administración de diazepam (0,3 mg/kg), repetida a los 10 minutos en caso necesario.

Anemia. Es muy frecuente y puede precisar transfusiones si la concentración de Hb desciende por debajo de 5 g/100 mL. Es preferible el uso de un concentrado de hematíes, que siempre debe administrarse muy lentamente, con monitorización de la TA.

Depuración extrarrenal. A pesar de los beneficios del tratamiento conservador, no debe diferirse la aplicación de la depuración extrarrenal: diálisis peritoneal o hemodiálisis. En el niño, la diálisis peritoneal ofrece ventajas indudables sobre la hemodiálisis, por lo que es la medida preferente. Recientemente, se utiliza también la técnica de la hemofiltración venovenosa continua (CVVH) para controlar la sobrecarga cardiovascular. La hemofiltración puede también combinarse con diálisis (CVVHD). Esta técnicas son especialmente útiles en neonatos y en niños con choque o compromiso vascular importante. En general, la depuración extrarrenal está indicada en casos de uremia importante, hiperpotasemia incontrolable, acidosis intensa o sobrecarga cardiovascular sintomática pero, incluso antes de que aparezcan estas complicaciones, estará indicada su instauración si se sospecha la irreversibilidad inmediata del fallo renal.

Fase de poliuria

Es indicativa del inicio de la recuperación funcional renal, debiéndose recordar que durante ella existe riesgo de depleción salina aguda. Es necesario un control riguroso del balance hídrico y de la pérdida urinaria de electrolitos e intentar un aumento de la ingesta calórica en función de la tolerancia del paciente. A medida que mejora la función renal, puede también liberalizar la ingesta proteica, aportando una dieta más variada y apetitosa. También debe vigilarse la aparición de una infección urinaria, habida cuenta de que el paciente ha sido sometido a cateterización uretral durante la fase oligúrica.

Evolución y pronóstico

La IRA sigue siendo una situación clínica extremadamente grave. La mortalidad global, incluyendo todos los tipos de IRA, está situada en alrededor del 20% de los casos; con frecuencia, el fallecimiento se produce rápidamente, antes de que se puedan instaurar las medidas dialíticas. La mortalidad es mucho mayor en la IRA del RN. La mortalidad, con la aplicación temprana de diálisis, está más ligada a la enfermedad causal que al propio fallo renal, siendo especialmente importante (> 50% de los casos) en los choques séptico, post-traumático o cardiogénico, tras cirugía cardiovascular. En estas circunstancias, la mortalidad también es mayor en RN. Por el contrario, la mortalidad es casi nula en la glomerulonefritis aguda y escasa en la fase inicial del SHU. En resumen, entre los factores que condicionan el pronóstico vital cabe mencionar:1) enfermedad causal; 2) hipotensión al inicio y uso de sustancias presoras en el curso de la IRA; 3) valores muy elevados de urea y creatinina en sangre; 4) necesidad de ventilación asistida y de depuración extrarrenal; 5) modalidad de depuración extrarrenal. En general, la supervivencia es menor en enfermos sometidos a CVVH o CVVHD, debido a que presentan mayor gravedad clínica con frecuente fallo multiorgánico.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un estado patológico renal, de variada etiología, en el que la función renal está disminuida de manera estable o progresiva. Por lo general, el aumento de la creatinina plasmática es ya detectable analíticamente cuando la filtración glomerular disminuye a valores < 75 mL/min/1,73 m^2. Sin embargo, los signos y síntomas de la uremia no aparecen hasta que la filtración glomerular se sitúa por debajo de 15 mL/min/1,73 m^2. La incidencia global de IRC en el niño puede estimarse en 12 nuevos casos/millón de niños (hasta 20 años)/año y la prevalencia en 75 casos/millón de niños (hasta 20 años). A la edad de 20 años, la probabilidad acumulativa de alcanzar un estadio de IRC terminal es del 68%. En consecuencia, la incidencia de IRC terminal es del orden de 6-8 nuevos casos/millón de niños/año. Esta cifra no representa la totalidad de los casos ya que se basa en el número de niños con IRC terminal que se inscriben en programas de diálisis y trasplante, y excluye probablemente casos en RN y lactantes. En todo caso, la incidencia en el niño es muy inferior a la comunicada en el adulto de 40-60 nuevos casos/millón de habitantes/año.

Etiología

Las causas de IRC en el niño son diversas: nefropatías glomerulares (28%), uropatías malformativas y nefropatía por reflujo (27%), nefropatías hereditarias (20%), hipoplasia/displasia renal (12%), nefropatías vasculares (4%) y enfermedades renales sistémicas (3%). Un grupo de causas heterogéneas o no determinadas agrupa al 6% restante. La distribución de frecuencias en España es muy semejante a la descrita en otros países europeos.

Fisiopatología

La pérdida gradual de tejido renal funcionante da origen a alteraciones que dependen tanto de la disminución de la capacidad depuradora como del fallo de la función endocrina. A pesar del deterioro progresivo del parénquima renal funcionante existe siempre un grupo de nefronas que aparentemente no se encuentran afectadas y que pueden seguir regulando la homeostasis; estas "nefronas residuales intactas" se hipertrofian para compensar la desaparición de las nefronas dañadas. La adaptación nefrónica será distinta en relación con los diversos tipos de solutos: 1) existen solutos, como la creatinina o la urea, que no están sometidos a ninguna regulación compensadora, por lo que los niveles plasmáticos aumentan progresivamente a medida que disminuye la filtración glomerular. No existe posibilidad terapéutica de disminuir el nivel plasmático de creatinina ya que esta sustancia se produce endógenamente, pero la disminución de la ingesta proteica comporta la disminución de las cifras de urea y de otros productos nitrogenados. 2) Solutos como el fosfato inorgánico están sometidos a una regulación parcial, que permite mantener cifras plasmáticas normales a pesar de una disminución moderada de la filtración glomerular. Ello se debe a que las nefronas residuales intactas son capaces de modular el transporte tubular y aumentar la fracción excretada en la orina. Cada descenso de la filtración glomerular exige una readaptación de la función tubular en las nefronas intactas, lo que se consigue, en el caso del fosfato, por el progresivo aumento de la secreción de hormona paratiroidea. Cuando la filtración glomerular disminuye por debajo del 30% del valor normal se sobrepasa, por lo general, la posibilidad de regulación y se produce la consiguiente elevación de la fosfatemia. 3) Finalmente, existen solutos, como el sodio, el potasio o el magnesio, para los que el riñón posee una gran capacidad reguladora, aun en situaciones de IRC avanzada. Los niveles plasmáticos se mantienen constantes debido a la gran capacidad de adaptación de las nefronas residuales intactas, lo que permite que la excreción fraccional sea cada vez mayor. En ambas situaciones de regulación limitada o completa existe también el fenómeno llamado de "magnificación", que implica la posibilidad de aumentar aún más la excreción de una sustancia cuando el paciente está sometido a una sobrecarga aguda de la misma.

Una consecuencia inevitable de esta adaptación funcional progresiva de la nefronas supervivientes es la elevación de las hormonas que participan en la regulación del transporte tubular (hormona paratiroidea, factor natriurético atrial). La elevación plasmática de estas hormonas es necesaria para conseguir la adaptación funcional renal, pero puede ser perjudicial en términos extrarrenales (hipótesis del "precio a pagar" o *trade-off*). Así, por ejemplo, a medida que progresa el deterioro renal, la concentración plasmática de fosfato inorgánico se mantiene normal o poco elevada a expensas de incrementos progresivos de secreción de hormona paratiroidea. El precio a pagar por el mantenimiento de la homeostasis del fosfato es el desarrollo de la osteodistrofia renal, por acción nociva de la hormona paratiroidea sobre el tejido óseo. Las medidas terapéuticas deben, no solamente mantener la ingesta de solutos dentro de los límites de tolerancia, sino que también deben prevenir en lo posible un incremento excesivo de las hormonas reguladoras. Para evitar el hiperparatiroidismo, es preciso aplicar recursos médicos (administración de

carbonato cálcico y metabolitos activos de la vitamina D) y, eventualmente, quirúrgicos (paratiroidectomía).

Cuando la destrucción nefrónica alcanza un determinado nivel, las nefronas residuales intactas acaban sufriendo también un deterioro progresivo, independientemente de la causa que provocó el daño renal primitivo. En estudios experimentales realizados en ratas con reducción nefrónica, se ha demostrado que en las nefronas residuales se produce una adaptación hemodinámica que, si bien contribuye a la hipertrofia compensadora, comporta en un cierto plazo la destrucción progresiva de las mismas a través se un fenómeno de glomérulo-esclerosis progresiva. Estos cambios hemodinámicos producen una hiperfiltración glomerular que, no sólo provoca un aumento del ultrafiltrado, sino también un aumento del flujo transcapilar de proteínas plasmáticas. El paso de proteínas al mesangio contribuye al desarrollo de la glomérulo-esclerosis. Se ha sugerido que la administración de una dieta hipoproteica o de inhibidores de la enzima convertasa (captopril, enalapril) o de los receptores tipo 1 de la angiotensina (lasartán) evitan la hiperfiltración y pueden detener la evolución inexorable a estadios terminales de insuficiencia renal.

Clínica

Desde el punto de vista de las formas de presentación de la IRC se pueden establecer las siguientes fases: 1) *forma oculta,* donde las manifestaciones son puramente bioquímicas. 2) *Forma de poliuria compensadora,* donde son evidentes el aumento de la diuresis y la disminución de la capacidad de concentración urinaria. 3) *Forma descompensada* o *síndrome urémico,* etapa final con todas las características clínicas y biológicas del mismo.

En cuanto a la magnitud de la IRC se pueden establecer tres grados: *IRC leve* (filtración glomerular, 51-75 mL/min/1,73 m^2); *IRC moderada* (filtración glomerular, 25-50 mL/min/1,73 m^2); *IRC avanzada* (filtración glomerular < 25 mL/min/1,73 m^2); *IRC terminal* (filtración glomerular < 5 mL/min/1,73 m^2).

En todo niño con IRC se debe:

1. Establecer la naturaleza crónica de la enfermedad: anamnesis (historia de proteinuria o hipertensión, retraso del crecimiento, infecciones urinarias recurrentes). Historia familiar (síndrome de Alport, enfermedad poliquística renal). Examen clínico (anemia, retinopatía hipertensiva, enanismo, raquitismo). Tamaño renal (riñones pequeños y contraídos indican cronicidad, pero riñones de tamaño normal no la excluyen). Evidencia radiológica de osteodistrofia renal. Anomalías biológicas asociadas
2. Identificar la etiología de la insuficiencia renal: estudios de imagen, isotópicos, biopsia.
3. Determinar las consecuencias clínicas y bioquímicas de la insuficiencia renal.
4. Identificar los factores que pueden acelerar la evolución desfavorable: hipertensión, obstrucción, pielonefritis, fármacos nefrotóxicos, deshidratación, depleción de volumen extracelular.

Complicaciones

Balance de agua. La disminución de la capacidad de concentración urinaria es una alteración precoz. Normalmente, una restricción hídrica de 12-14 horas debe elevar la osmolalidad urinaria a valores > 850 mOsm/L, mientras que niños con IRC no consiguen alcanzar esta cifra. La hipostenuria es especialmente importante (con valores máximos < 300 mOsm/L) en la nefropatías túbulo-intersticiales crónicas, en las hidronefrosis y en las hipoplasias y displasias renales. Clínicamente se manifiesta por un *síndrome de poliuria-polidipsia.* La capacidad de dilución también se encuentra afectada pero menos. La disminución de la filtración glomerular provoca una incapacidad para aumentar la diuresis en respuesta a una sobrecarga hídrica por lo que existe el riesgo de intoxicación hídrica e hiponatremia dilucional. En fases avanzadas de IRC existe una osmolalidad urinaria fija, próxima a la osmolalidad plasmática, con incapacidad, tanto para concentrar, como para diluir la orina. Este defecto recibe el nombre de *isostenuria.*

Balance de sodio. En la IRC el riñón mantiene una gran capacidad reguladora del balance de sodio, gracias al aumento progresivo de la capacidad de excretar sodio por las nefronas residuales intactas. Esto puede aumentar entre 15-20 veces la excreción fraccional de sodio. Sin embargo, esta adaptación comporta el acercamiento de los límites mínimo y máximo de tolerancia, por lo que debe vigilarse la administración de sodio con el fin de evitar accidentes de depleción o sobrecarga. Una gran restricción sódica dará origen a un balance negativo, con agravamiento de la insuficiencia renal por hipovolemia, mientras que una sobrecarga sódica excesiva provocará edemas e HTA. La ingesta de sodio debe ser adaptada a las posibilidades reguladoras de cada enfermo.

Balance de potasio. En la IRC el riñón conserva también una extraordinaria capacidad de regulación del balance de potasio, de tal manera que la potasemia se mantiene en límites normales incluso en estadios terminales de insuficiencia renal. Esta perfecta homeostasis refleja principalmente el aumento progresivo de excreción de potasio por las nefronas residuales intactas, aunque existe también una respuesta compensadora de la mucosa del colon. La adaptación renal depende de varios factores, siendo necesaria la integridad del eje renina-aldosterona. En un 10% de casos de IRC, aun en estadios poco avanzados, se puede documentar la presencia de una hiperpotasemia de grado moderado, originada por un estado de hipoaldosteronismo hiporreninémico, probablemente causado, entre otros factores, por una secreción renal insuficiente de prostaciclina.

Equilibrio ácido-básico. La acidosis metabólica es un trastorno metabólico constante cuando la filtración glomerular es < 50 mL/min/1,73 m^2. Es el resultado de la retención de ion hidrógeno procedente del catabolismo proteico, debido a la disminución de la capacidad reguladora renal.

Metabolismo proteico. El metabolismo proteico está especialmente alterado en el curso de la urernia debido a una disminución de la síntesis y aumento de la degradación proteica. La falta de ingesta calórica motiva que los aminoácidos de la síntesis proteica, pasen a ser utilizados como fuente energética. La proteólisis muscular está en gran parte inducida por la acidosis metabólica presente en estos enfermos, que estimula la degradación de los aminoácidos de cadena ramificada a través de un mecanismo ATP-dependiente ligado a la ubiquitina y los proteasomas. La consecuencia es una disminución del contenido proteico muscular.

Es característica de la uremia una disminución de los aminoácidos de cadena ramificada y de otros aminoácidos esenciales y la elevación de aminoácidos no esenciales tales como citrulina, glicina, alanina, ácido aspártico y 1- y 3-metilhistidina, lo que da como resultado una disminución de la relación valina/lisina del plasma. Una alteración importante es la hiperhomocisteinemia, un factor añadido de riesgo cardiovascular. La alteración del aminograma inhibe también la síntesis proteica e interfiere con la función de enzimas o sistemas de transporte.

Metabolismo hidrocarbonado. Más del 50% de pacientes con IRC presentan una alteración diabetógena en la prueba de sobrecarga de glucosa como consecuencia de una elevación de la resistencia periférica a la insulina. Puede también observarse ocasionalmente una hiperglucemia en ayunas sin cetosis. La causa de esta pérdida de sensibilidad a la insulina no está bien aclarada, pero puede deberse a síntesis de insulina anormal, alteración del catabolismo de la insulina o presencia de antagonistas circulantes de la insulina libre.

Metabolismo lipídico. La IRC se asocia frecuentemente con anomalías del transporte y metabolismo de triglicéridos y lipoproteínas. La alteración más frecuente es la hipertrigliceridemia, mientras que la concentración plasmática de colesterol puede mantenerse normal o elevarse, especialmente en su fracción de baja densidad o LDL-colesterol. Por el contrario, el HDL-colesterol suele estar disminuido. El perfil de las lipoproteínas aparece también alterado, con una elevación de la lipoproteína (a) y una disminución del cociente apoA-I/apoC-III en pacientes con IRC avanzada. Este tipo de dislipoproteinemia aumenta el riesgo de enfermedad vascular aterogénica, aunque este riesgo parece ser limitado en la edad pediátrica. La patogenia de las alteraciones lipídicas no está determinada con exactitud, aunque es evidente la existencia de un catabolismo disminuido de las lipoproteínas relacionado con una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa y de otras enzimas.

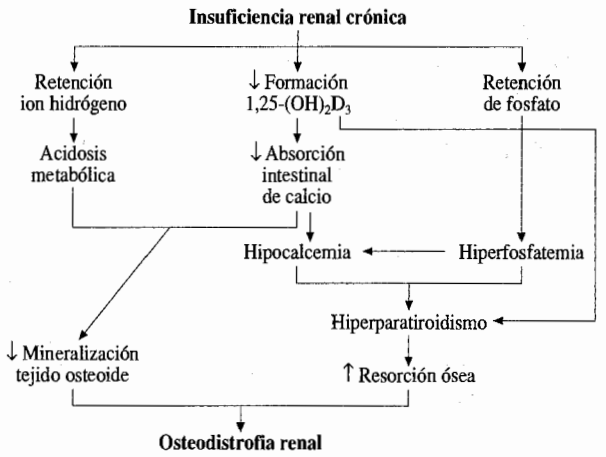


Figura 20.8.2. Alteraciones del metabolismo calcio-fosfórico en la insuficiencia renal crónica.

Metabolismo calcio-fosfórico. En la IRC se producen importantes alteraciones del metabolismo calcio-fosfórico: metabolismo alterado de la vitamina D, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. La formación de 1,25-$(OH)_2D_3$ se encuentra disminuida en la insuficiencia renal, con la consiguiente disminución de la absorción intestinal de calcio. Por otra parte, a medida que avanza la insuficiencia renal se eleva progresivamente la concentración plasmática de hormona paratiroidea que, si bien contribuye a mantener en un límite normal los niveles plasmáticos de calcio y fósforo inorgánicos, provoca también un incremento de la actividad osteoclástica con aumento de la resorción ósea. El aumento de la secreción de PTH se debe fundamentalmente a la disminución de los niveles plasmáticos de 1,25-$(OH)_2D_3$. La síntesis y secreción de la hormona están directamente reguladas por dicho metabolito, que actúa inhibiendo la secreción de PTH a través de receptores situados en la propia glándula paratiroides. En pacientes con IRC, la administración de calcitriol en forma de pulsos intravenosos permite un control terapéutico efectivo del hiperparatiroidismo secundario. La acidosis metabólica crónica también coadyuva con la deficiencia de 1,25-$(OH)_2D_3$ en la disminución de la mineralización del tejido osteoide. El conjunto de estas alteraciones óseas recibe el nombre de osteodistrofia renal (Fig. 20.8.2).

Los estadios precoces de *osteodistrofia renal* sólo se pueden demostrar por biopsia ósea. Los primeros signos radiológicos aparecen en las falanges, en forma de lesiones de reabsorción subperióstica. En fases más avanzadas, aparecen lesiones floridas que se asemejan al raquitismo nutricional. Clínicamente, aparecen dolores óseos, fracturas espontáneas y signos de hiperparatiroidismo secundario, tales como calcificaciones metastásicas o enrojecimiento ocular. Dos signos característicos son el *genu valgum* y la epifisiólisis de la cabeza femoral, como resultado de la fusión incompleta de la placa metafisaria con la epífisis.

Ultrasonografía de alta resolución descubre que la alteración del metabolismo calcio-fosfórico se refleja también en la paredes arteriales con engrosamiento de las capas íntima y media y calcificaciones en su interior. Estas alteraciones parecen depender fundamentalmente de la elevación del producto calcio-fosfórico en sangre y del uso terapéutico de preparados activos de vitamina D.

Estado nutricional. Es un hecho aceptado que niños afectos de grados avanzados de IRC presentan un cuadro de malnutrición calórico-proteica. La malnutrición se suele manifestar por retraso del crecimiento, reducción de la masa muscular y disminución del índice peso/talla. En general, el grado de malnutrición es tanto mayor cuanto menor es la edad del paciente, mayor el grado y la duración de la insuficiencia renal y menor la intensidad del soporte nutricional. Cuando la IRC incide en los dos primeros años de vida, el riesgo de repercusión nutricional es especialmente importante. Los índices nutricionales más afectados se observan en niños sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal durante períodos prolongados de tiempo. La hemodiálisis comporta una pérdida importante de aminoácidos, especialmente si se utilizan dializadores de alto flujo. Durante la diálisis peritoneal, no solamente se pierden aminoácidos sino también albúmina e inmunoglobulinas. La valoración evolutiva del estado nutricional y del crecimiento debe constituir una parte obligada del seguimiento asistencial de niños con IRC. Esta valoración periódica debe incluir una estimación de la ingesta alimenticia, mediciones antropométricas (incluyendo estimación de "peso seco", talla, perímetro craneal (en menores de 3 años), edad ósea, perímetro braquial y grosor del pliegue graso tricipital y subescapular) y determinaciones biológicas (incluyendo concentración de hemoglobina, recuento leucocitario, proteínas totales, albúmina y bicarbonato plasmático). En lactantes estos parámetros deben ser evaluados mensualmente en niños mayores de 2 años cada 3-4 meses.

Crecimiento. El retraso del crecimiento se hace ya aparente en la fase no terminal de IRC, y es muy importante (más de 3 DE) cuando los enfermos entran en un programa de diálisis-trasplante. El retraso del crecimiento es "armónico", con un peso apropiado para el retraso de talla existente. El retraso de talla ocurre precozmente, sobre todo cuando la IRC se inicia en los primeros años de la vida, como es el caso de las nefropatías congénitas y hereditarias (hipoplasia y displasia renales, uropatías malformativas, cistinosis, etc.). Después de los primeros años de la vida, la velocidad de crecimiento permanece esencialmente conservada, y la casi totalidad de los enfermos crecen normalmente dentro de un percentil determinado. El retraso del crecimiento está magnificado por el retraso simultáneo de edad ósea. Cuando los niños nefrópatas alcanzan un estadio terminal de IRC, la velocidad de crecimiento disminuye de nuevo marcadamente a pesar de instaurarse un programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria. El desarrollo puberal está retrasado en función del retraso de edad ósea existente. Si se alcanza la pubertad en un estadio terminal de IRC, el pico de velocidad de crecimiento es, con frecuencia, insuficiente, lo que contribuye a una talla adulta deficitaria.

La *fisiopatología del retraso del crecimiento* es multifactorial y depende de la propia enfermedad causal, trastornos del metabolismo hidromineral, acidosis metabólica crónica, falta de aporte calórico-proteico, osteodistrofia renal y factores hormonales diversos. Estos últimos son especialmente importantes e incluyen una alteración del eje hormona del crecimiento/IGF-1 (o somatomedina). Existe una elevación de los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento, lo que sugiere una resistencia periférica a la acción hormonal ya que se acompaña de una disminución de la IGF-1 circulante bioactiva causada, a la vez, por una disminución de la síntesis hepática de IGF-1 y por una ligazón excesiva a sus proteínas transportadoras (IGF-1 BPs). Las IGF-1 BPs (BP-1, -2, -4, -6 y fragmentos de bajo peso molecular de BP-3) están elevadas en plasma como consecuencia de la disminución de la filtración glomerular. Los niveles de BP-5 no están alterados pero la molécula de BP-5 aparece fragmentada. La resistencia periférica a la hormona del crecimiento está fundamentalmente relacionada, no con una hipofunción del receptor, sino con una transmisión intracelular alterada del mensaje hormonal a través del sistema JAK2/STAT.

El *tratamiento con GH* a dosis suprafisiológicas (1,0 U/kg/semana, administrada diariamente por las noches, por vía subcutánea) es capaz de reinducir una velocidad de crecimiento adecuada. Es importante que este tratamiento se inicie tempranamente, antes de alcanzarse el estadio de IRC terminal, ya que el déficit de talla existente en el momento del trasplante difícilmente podrá compensarse después, ya que un trasplante renal funcionante no se sigue obligatoriamente de una reaceleración del crecimiento. Éste parece ser mejor cuanto mayor sea el potencial de crecimiento (es decir, cuanto menor sea la edad ósea del niño), cuanto mejor sea la función del injerto y cuanto menor sea la cantidad de prednisona administrada. La administración de ciclosporina permite reducir en parte la dosis de corticoides necesaria. El tratamiento con GH recombinante es también útil en el niño trasplantado con pobre crecimiento ya que permite anular la acción perjudicial de los corticoides. En un tercio aproximadamente de niños con IRC sometidos a diálisis y trasplante, la talla adulta alcanzada es inferior a la talla diana estimada en función de la talla de los progenitores. En general, la talla final está fundamentalmente determinada por la talla presente al inicio de la diálisis o al inicio del tras-

plante. La talla final está negativamente influenciada por la duración de la diálisis y positivamente influenciada por la duración del tratamiento con hormona del crecimiento. En conclusión, la mejor estrategia para alcanzar una talla adulta normal es acortar el tiempo de diálisis e iniciar el tratamiento hormonal, tan pronto como sea posible, en el curso de la IRC.

Aparato circulatorio. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en adultos con IRC. En niños se puede estimar que es la causa de muerte en el 40-50% de los casos que fallecen durante diálisis o tras trasplante renal. Es multifactorial y guarda relación con la HTA, la dislipidemia, la hiperhomocisteinemia, la resistencia a la insulina, la obesidad, la anemia. La hipertrofia ventricular izquierda, como consecuencia de la HTA, es un hallazgo constante en niños con IRC avanzada. Se ha demostrado también que, durante estadios precoces de IRC, existe ya una disfunción diastólica que se agrava progresivamente con el deterioro de la función renal. El seguimiento continuado de los factores principales de riesgo de enfermedad cardiovascular (TA, anemia, niveles de lípidos) es absolutamente mandatorio para aplicar medidas dietéticas o farmacológicas lo más tempranamente posible. La monitorización de la TA mediante la técnica de registro ambulatorio durante 24 h es imprescindible.

Órganos hematopoyéticos. La anemia es constante durante estadios avanzados de IRC, y se caracteriza por ser normo o hipocroma e hiposiderémica, con disminución del recuento de reticulocitos y aumento de la capacidad de fijación de hierro. Aunque el factor fundamental es una *hipofunción de la MO* causada por la disminución de la Epo, existe también un factor "urémico" que induce la disminución de la vida media de los hematíes. A pesar de la hiposideremia, los depósitos medulares de hierro suelen ser adecuados y la concentración plasmática de ferritina es normal o elevada, por lo que no existe indicación de administrar preparados de hierro. Hasta muy recientemente, el único tratamiento efectivo, cuando la concentración de Hb descendía por debajo de 6 g/100 mL, era la transfusión de concentrado de hematíes; el beneficio, sin embargo, era pasajero ya que se inhibe aún más la actividad medular. Está comprobada la eficacia del tratamiento sustitutivo con *eritropoyetina humana recombinante*, teniendo como objetivo elevar la concentración de Hb hasta al menos 11-12 g/dL y mantener el hematocrito entre el 33 y 36%. Este tratamiento se puede administrar EV durante la hemodiálisis periódica, o por vía SC, en niños con IRC no terminal o sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria. La dosis inicial de Epo oscila entre 50 y 150 U/kg, administrada una a tres veces por semana. En el plazo de un mes comienza a evidenciarse la elevación de la cifra de Hb, por lo que la dosis puede reducirse de forma progresiva hasta una dosis promedio de 100-200 U/kg/semana. La *deficiencia en hierro* es frecuente y se manifiesta inicialmente por una disminución del nivel plasmático de ferritina, seguido de una disminución del hierro plasmático y un aumento de la capacidad de saturación del mismo. El hierro debe administrase preferentemente por VO, a la dosis de 2-3 mg/kg/día, tomado en varias porciones 1-3 horas después de las comidas. La elevación del hematocrito es evidente tras 2 semanas de tratamiento pero la repleción de los depósitos de hierro requiere 1-3 meses de tratamiento. La corrección de la deficiencia en hierro es obligatoria al iniciar el tratamiento con Epo.

Trastornos de la hemostasia. Aparecen en la fase terminal de la IRC y se manifiestan por una prolongación del tiempo de hemorragia, aumento del consumo de protrombina y disminución del tiempo de generación de tromboplastina. La trombopenia no es frecuente, pero la agregación y adhesividad plaquetarias están disminuidas. Excepto en la fase terminal de la enfermedad, no suelen presentarse hemorragias importantes.

Sistema nervioso. La encefalopatía urémica aparece en los pacientes con IRC de forma diversa, desde disminución de la capacidad intelectual hasta períodos de letargia o coma, alternando con lucidez. La enfermedad renal puede afectar al estado intelectual y psicológico del niño. Las convulsiones son más frecuentes en pacientes sometidos a hemodiálisis periódica. No existe relación entre la aparición de procesos convulsivos y la retención nitrogenada, teniendo más interés en su patogenia los cambios electrolíticos por la diálisis, acidosis metabólica, hipocalcemia, hiponatremia, intoxicación hídrica y la HTA. Un factor de gran trascendencia es la fijación de aluminio en el SNC, en caso de retención importante de este metal, ya sea por la presencia de concentraciones excesivas en el agua utilizada en la hemodiálisis, ya sea por absorción intestinal a partir del hidróxido de aluminio administrado como quelante del fósforo. La encefalopatía resultante es de extrema gravedad, aunque puede mejorar tras la administración de desferrioxamina. La neuropatía periférica consiste en una disminución de la conducción nerviosa y desmielinización de las fibras distales del nervio, registradas por EGM y debidas a las toxinas urémicas. Los trastornos musculares se manifiestan en forma de calambres, tetania, irritabilidad nerviosa o atrofia.

Cuadro 20.8.3. Utilización de fármacos en la insuficiencia renal crónica

Deben evitarse	Antimicrobianos	Aminoglucósidos Nitrofurantoína Sulfamidas Polimixina B Neomicina. Bacitracina Colimicina PAS Tetraciclinas (excepto doxiciclina)
	Diuréticos	Espironolactona. Triamtereno Mercuriales. Ácido etacrínico
	Analgésicos	Ácido acetilsalicílico Paracetamol Fenilbutazona
	Otros	Hipoglucemiantes orales Sales de oro. Probenecid Ácido aminocaproico Guanetidina
Posología muy disminuida	Digitálicos	Digoxina Digitoxina
	Barbitúricos	Fenobarbital
Posología medianamente disminuida		Alfa-metil-dopa Alopurinol Primidona. Tridiona Insulina. Isoniazida Azatioprina. Metotrexato Ciclofosfamida Cimetidina. Ranitidina Morfínicos
No requieren corrección		Teofilina. Codeína Reserpina. Hidralazina Prednisona. Indometazina Diazepam. Dicumarínicos Propranolol

Sistema inmunitario. En fases avanzadas de IRC existe una importante alteración de la inmunidad celular, con preservación de la inmunidad humoral. La fagocitosis y la lisis bacterianas son normales, pero la quimiotaxis está disminuida. Este conjunto de alteraciones contribuye a un aumento del riesgo infeccioso.

Excreción de medicamentos. La IRC altera el metabolismo y excreción renal de numerosos medicamentos, por lo que su uso debe evitarse o su posología debe ajustarse al nivel de función renal. Algunos medicamentos deben evitarse, otros se darán a dosis reducidas y en algunos casos no es necesaria la corrección (Cuadro 20.8.3).

Tratamiento

Ante un niño urémico deben marcarse una serie de objetivos terapéuticos: 1) determinar si la enfermedad causal es o no reversible, es decir, si puede beneficiarse de un tratamiento especifico; 2) aplicar las medidas terapéuticas conservadoras indicadas en cada estadio de la IRC; 3) investigar y tratar las complicaciones que puedan surgir; 4) decidir cuándo el niño ha de entrar en un programa de diálisis-trasplante renal. La secuencia se analiza en la Figura 20.8.3.

Insuficiencia renal crónica

Filtración glomerular	*Complicaciones*	*Tratamiento*
< 75%	Hiperparatiroidismo secundario	1,25 $(OH)_2$ vitamina D_3 Carbonato cálcico Restricción de fósforo Suplemento calórico
< 30%	↑ Urea, creatinina Hipertensión arterial	Restricción de proteínas y sal Diuréticos, vasodilatadores, beta-bloqueantes
< 10%	Náuseas y vómitos	Anti-eméticos

Diálisis/trasplante

Figura 20.8.3. Secuencia de instauración de medidas terapéuticas en relación con el deterioro de la función renal.

Régimen de vida. Se procurará en lo posible mantener la normalidad, con asistencia al colegio y práctica de ejercicios y deportes suaves, contando con el apoyo del maestro y psicólogo si es necesario. Se evitará la estancia prolongada del paciente urémico en el hospital para evitar la dependencia al mismo, y se reservará para aquellos casos en los que sea necesario establecer el diagnóstico, así como en etapas de descompensación, tratamiento de las complicaciones, intervenciones quirúrgicas, diálisis peritoneal o hemodiálisis y preparación al trasplante renal. En general, los programas de vacunación deben mantenerse inalterados ya que no causan reactivación de una enfermedad renal de origen inmunológico ni inducen rechazo en niños trasplantados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la respuesta vacunal puede no ser óptima y requerirse vacunaciones repetidas.

Dieta. El objetivo fundamental del manejo nutricional de un niño con IRC, no es solamente mejorar la sintomatología urémica, sino también conservar la función renal residual y promover un crecimiento y una maduración sexual adecuados. El cumplimiento de las recomendaciones dietéticas está frecuentemente dificultado por la presencia de anorexia, náuseas, vómitos, problemas de vaciado gástrico, alteración del comportamiento. El apoyo de un dietista y de un psicólogo experimentados en el manejo de niños con IRC puede ser de gran ayuda. La ingesta proteica no debe restringirse hasta que se alcanzan valores de filtración glomerular inferiores a 20 mL/min/1,73 m^2, aunque una restricción proteica moderada disminuye la poliuria y mejora el bienestar general incluso durante estadios menos avanzados de insuficiencia renal.

La ingesta *energética* inicial debe situarse cercana al 100% del consumo calórico recomendado para la edad cronológica (RDA), lo que representa consumos superiores a los recomendados si los referimos al peso. Las calorías derivadas de la absorción de glucosa durante la diálisis peritoneal (7-10 kcal/kg) deberán ser incluidas en el recuento calórico total. Tras este aporte inicial se puede aumentar la ingesta energética en función de la respuesta. La ingesta recomendada es del orden de 98-108 kcal/kg/día en lactantes, 70-102 kcal/kg/día en niños prepuberales, 40-55 kcal/kg/día en niños puberales y 38-47 kcal/kg/día en niñas puberales. Con frecuencia, la anorexia y la intolerancia digestiva dificultan la ingesta de suficiente energía, por lo que deben hacerse todos los esfuerzos para alcanzar dicho objetivo utilizando, si es necesario, polímeros de glucosa o dextrino-maltosa y otros alimentos de elevado contenido calórico (miel, azúcar, margarina), Es muy importante asegurar la ingesta calórica en lactantes urémicos y en niños sometidos a diálisis peritoneal. En lactantes, puede ser necesario el uso de alimentación enteral continua (véase cap. 11.8).

La ingesta *proteica* debe siempre asegurar el mínimo necesario para el crecimiento del niño. Esto se consigue, en general, administrando una dieta cuya composición proteica varíe entre un máximo del 8% de la energía recomendada (en el lactante) y un mínimo del 5% de la energía recomendada (en el niño de edad escolar). En situación de hemodiálisis crónica se requiere un incremento de 0,4 g/kg/día para conseguir un balance nitrogenado reiteradamente positivo. En niños sometidos a diálisis peritoneal crónica los requerimientos proteicos son aún más elevados ya que debe compensarse la pérdida de proteínas y aminoácidos que tiene lugar a través de la membrana peritoneal. Esta pérdida proteica es tanto mayor cuanto menores son la edad y el tamaño del niño. Debe procurarse que, al menos un 50-70% de las proteínas ingeridas, sean de alto valor biológico, es decir, se trate de proteínas de origen animal tales como las derivadas de leche y derivados. huevo, carne y pescado. La cantidad requerida de aminoácidos esenciales varía entre el 20% del aporte total de nitrógeno en niños mayores y el 35% de dicho aporte en lactantes. La suplementación con aminoácidos esenciales puede ser necesaria para cubrir este objetivo. El método más sencillo para monitorizar la ingesta proteica es el seguimiento del cociente urea/creatinina del plasma, expresados ambos valores en mg/dL. Idealmente, este cociente debe estar situado en torno a 25-30; valores inferiores a 20 indican una ingesta proteica insuficiente mientras que, valores superiores a 35, indican una ingesta proteica excesiva.

No existen recomendaciones específicas sobre la cantidad y calidad de la ingesta *lipídica*, en orden a limitar la elevación de la hipertrigliceridemia y alterar el perfil aterogénico de las lipoproteínas. Parecería recomendable limitar la ingesta de HC con la intención de reducir la hipertrigliceridemia, pero no siempre es posible en el paciente urémico ya que tarnbién limita la ingesta calórica. En general, el aporte graso debe cubrir el 45% del total energético, procurando mantener una relación poliinsaturados/saturados de alrededor de 1. Debe asegurarse también el aporte de ácido linoleico. Un suplementación con aceite de pescado es especialmente recomendable, ya que induce una disminución de la hipertrigliceridemia y de las cifras de colesterol total y LDL-colesterol.

La mayoría de los enfermos pueden tomar agua *ad libitum*, regulándose por el propio mecanismo de la sed. Cuando existe hipostenuria importante, una restricción hídrica puede conducir a una deshidratación, mientras que un exceso de aporte puede conllevar una intoxicación hídrica. Es aconsejable estimar la ingesta acuosa correcta midiendo la diuresis y añadiendo pérdidas insensibles (15-20 mL/kg/24 h ó 500 mL/m^2/24 h).

El aporte de *sodio* se adaptará a las situaciones clínica y bioquímica del paciente. En ausencia de situaciones como hipertensión arterial o edemas, la ingesta de sodio será la habitual (1 mEq/kg/24 h). Es conveniente limitar el aporte de *potasio* e introducir resinas de intercambio iónico cuando la potasemia es > 5,5 mEq/L. Si la causa de la hiperpotasemia es un estado de hipoaldosteronismo hiporreninémico, podrá tratarse con la combinación de furosemida y fluorhidrocortisona.

Medidas etiopatogénicas. Las consecuencias del *estado acidótico* mejoran notablemente con la administración de bicarbonato sódico, citrato sódico o carbonato cálcico. La dosis inicial de bicarbonato es de 1-2 mEq/kg/24 h, cifra que puede variarse hasta alcanzar una concentración plasmática de bicarbonato entre 18-20 mEq/L.

El control de la *hiperfosfatemia* requiere una restricción (no siempre posible) del fósforo de la dieta y la administración oral de sustancias quelantes del fósforo. La más utilizada hasta hace pocos años era el hidróxido de aluminio pero, dado el riesgo existente de intoxicación alumínica, ha sido sustituida por la administración de carbonato cálcico. Recientemente se ha introducido otro quelante del fósforo, el sevalamer (Renagel®), que es bien tolerado y carece de efectos secundarios. Debe también prescribirse vitamina D, preferentemente en forma de sus metabolitos activos: 1α-$(OH)D_3$ (1-3 mg/24 h) o 1,25-$(OH)_2D_3$ (10-50 ng/kg/24 h). Debe vigilarse la calcemia con el fin de prevenir su acción tóxica. En casos de hiperparatiroidismo secundario de grado importante pueden administrarse estas drogas en forma de pulsos intravenosos u orales. Análogos de la vitamina D, tales como el 22-oxacalcitriol, paricalcitiol o doxercalcitiol, son especialmente efectivos en la supresión del hiperparatiroidismo y se están introduciendo cada vez más en la práctica clínica. Sólo en caso de hiperparatiroidismo incontrolable se considerará la práctica de una paratiroidectomía (véase cap. 14.12).

El tratamiento con Epo es importante para el control de la anemia. La *hipertensión arterial* en la IRC está producida por una sobrecarga hidroelectrolítica o por una hiperreninemia. Inicialmente puede ser tratada con diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida), pero producen complicaciones tales como hipopotasemia o hiperuricemia, que pueden reque-

rir la administración de sales de potasio o alopurinol, respectivamente. Por lo general, es necesario asociar o sustituirlos por otros fármacos (atenolol, captopril, enalapril, renapril, losartán, nifedipino, minoxidil). El uso de IECA (captopril, enalapril, ramipril) o de bloqueantes de los receptores tipo 1 de la angiotensina (losartán) está especialmente indicado, ya que no son únicamente antihipertensivos, sino también antiproteinúricos y protectores del deterioro funcional renal. Los *procesos infecciosos* conducen a un rápido deterioro del enfermo y son la causa más frecuente de su fallecimiento. Ante cualquier síntoma sospechoso se practicarán cultivos y se administrarán antibióticos de amplio espectro, con las precauciones de dosificación correspondientes.

Medidas quirúrgicas. Deben citarse la corrección eventual de uropatías malformativas, la paratiroidectomía total o subtotal, la nefrectomía en raros casos de hipertensión incontrolable con el tratamiento médico, y métodos diversos de cirugía ortopédica. Ante la intervención se procurará tener un buen control de la volemia, homeostasis hidrosalina y equilibrio ácido-básico.

Diálisis. En sus inicios, la *diálisis peritoneal* presentaba una serie de complicaciones debidas principalmente al catéter empleado, con aparición de complicaciones abdominales tales como perforación, peritonitis, etc. La introducción de un catéter flexible de silástic ha permitido la aplicación de diálisis peritoneal de manera permanente, ya sea mediante ciclos repetidos durante las horas diurnas o, preferentemente, combinados con diálisis nocturna utilizando un ciclador automático. La peritonitis sigue constituyendo una complicación frecuente y debe sospecharse cuando el líquido dializante aparece turbio y el paciente presenta dolor abdominal, náuseas o vómitos. El diagnóstico debe comprobarse mediante recuento de leucocitos en el líquido de diálisis, tinción de Gram y cultivo. El germen más frecuente es el estafilococo coagulasa-negativo, aunque *Pseudomonas* y hongos pueden también estar implicados.

La *hemodiálisis* consiste en la depuración de metabolitos de desecho del organismo por medio de mecanismos de ósmosis, difusión y ultrafiltración a través de una membrana semipermeable. Un centro de hemodiálisis consta de un dializador, de un suministrador de líquido de diálisis y de un monitor de control. Para la realización de la hemodiálisis es preciso disponer de una fístula arteriovenosa externa o interna; esta última es la utilizada en niños. En general, cuando la IRC alcanza valores de función glomerular < 5 mL/min/1,73 m^2, es necesario iniciar un procedimiento de depuración extrarrenal: diálisis peritoneal o hemodiálisis. Los pacientes en tratamiento pueden llevar una vida prácticamente normal, aunque con numerosas limitaciones físicas y psíquicas. Por ello, la diálisis ha de considerarse siempre como un paso previo al trasplante renal, que constituye el objetivo terapéutico último.

Trasplante renal. Es el tratamiento de elección en niños con IRC terminal. Prácticamente no existe límite de edad, con la excepción de RN y lactantes pequeños, y los resultados son semejantes a los obtenidos en el adulto. Para más datos, véase el capítulo 27.11. Los niños con IRC presentan numerosos *problemas físicos y psicológicos*, por lo que su futuro depende ante todo de la posibilidad de realizar un trasplante renal. Sólo en niños de corta edad (menores de 18 meses) o en circunstancias especiales (fracaso repetido de tres o más trasplantes, cirugía técnicamente inposible) deberá considerarse el mantenimiento prolongado de un programa de depuración extrarrenal.

Evolución y pronóstico

La evolución de la IRC desde estadios precoces hasta la IRC terminal depende de numerosos factores, ente los que cabe citar como predominantemente desfavorables el alcanzar una filtración glomerular inferior a 30 mL/min/1,73 m^2 y la presencia mantenida de una proteinuria de grado importante. La administración de inhibidores del sistema angiotensina puede enlentecer este deterioro inexorable. Se ha estimado que el 79% de los niños que entran en programas de diálisis-trasplante sobreviven 10 años y que un 66% sobreviven 20 años. Los índices de mortalidad son 30 veces superiores en niños con IRC terminal que en niños con IRC no terminal. Cabe esperar en el futuro que la mayor inclusión de pacientes en programas de trasplante renal y los avances en los tratamientos inmunodepresores permitan mejores índices de supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28: 112.
- Barletta GM, Bunchman TE. Acute renal failure in children and infants. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 499.
- Benfield MR. Current status of kidney transplant: update 2003. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 1301.
- Flynn JT, Kershaw DB, Smoyer WT et al. Peritoneal dialysis for management of pediatric acute renal failure. *Perit Dial Int* 2001; 21: 390.
- Gallego N, Pérez-Caballero C, Gallego A et al. Prognosis of patients with acute renal failure without cardiopathy. *Arch Dis Child* 2001; 84: 258.
- Goldstein SL. Overview of pediatric renal replacement therapy in acute renal failure. *Artif Organs* 2003; 27: 781.
- Goldstein SL. Hemodyalisis in the pediatric patient: state of the art. *Adv Ren Replace Ther* 2001; 8: 173.
- Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 95-101.
- K/DOQI Nutrition in chronic renal failure. II. Pediatric guidelines. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl 2) S105.
- López-Herce J, Bustinza A, Alcaraz A et al. Tratamiento del shock séptico con plasmafiltración y hemodiafiltración continuas simultáneas. *An Pediatr* 2003; 59: 491.
- McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2654.
- Medina Villanueva A, López-Herce J, López Fernández Y et al. Insuficiencia renal aguda en niños críticamente enfermos. *An Pediatr* (Barc) 2004; 61: 509-14.
- Rodríguez Soriano J. Insuficiencia renal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1593 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Rodríguez Soriano J, Vallo A, Quintela MJ et al. Predictors of final adult height after renal transplantation during childhood: a single-center study. *Nephron* 2000; 86: 266.
- Strazdins V, Watson AR, Harvey B, European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 199.
- Tonshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 279.
- Veltri MA, Neu AM, Fivush BA et al. Drug dosimg during intermittent hemodyalisis and continuous renal replacement therapy: special considerations in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 45.
- Watson AR, Gartland C, European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an ad hoc European committee for elective chronic peritoneal dialysis in pediatric patients. *Perit Dial Int* 2001; 21: 240.

SECCIÓN 21. PATOLOGÍA GENITOURINARIA

21.1 Malformaciones uronefrológicas

J. Rovira, L. García-Aparicio

Para muchos clínicos, en el 5% de RN hay malformaciones de este tipo. Cabe distinguir tres grandes grupos: las localizadas en el riñón, las malformaciones quísticas (separadas por su gran interés y complejidad) y las correspondientes a vías urinarias. En el Cuadro 21.1.1 se expone la prevalencia de las principales malformaciones urinarias en el RN vivo.

MALFORMACIONES DEL RIÑÓN

Embriología

Las anomalías del tracto genitourinario son las más frecuentes del organismo. Para comprender las malformaciones del riñón y de las vías urinarias es importante recordar el desarrollo embriológico. Alrededor de los 20 días de gestación se distinguen en el embrión el endodermo, el ectodermo y el mesoblasto. El mesoblasto, a su vez, se divide en las láminas lateral, intermedia y somítica. El tracto genitourinario deriva del mesoblasto intermedio. Existen tres etapas en la formación del sistema genitourinario. El pronefros es una estructura vestigial que aparece en la 3ª semana de gestación y que desaparece completamente. El mesonefros o cuerpo de Wolf se forma caudalmente al pronefros en la 4ª semana y desaparece en la 8ª, aunque sus conductos persisten y se extienden caudalmente hasta comunicar con la cloaca anterior. En el varón los túbulos más craneales darán lugar a los conductillos eferentes del testículo que unen el epidídimo con los túbulos seminíferos. Los más distales formarán el conducto deferente. En el sexo femenino persisten como estructuras afuncionales. El metanefros es la fase final del desarrollo y se inicia a partir de la 5ª semana de gestación. Deriva en dos componentes: el blastema metanefrógeno y la yema ureteral. El metanefros se inicia con la formación de la yema ureteral en la parte baja del conducto de Wolf, ésta crecerá en sentido craneal hasta invadir la porción caudal del mesodermo produciendo la diferenciación del mismo dando lugar al blastema metanefrogénico. La yema ureteral, junto con un casquete metanefrógeno, emigra cranealmente. La yema ureteral dará lugar a todo el sistema excretor renal: pelvis, cálices, conductos de Bellini y tubos colectores. Junto a cada uno de los túbulos colectores se agrupan células metanefrogénicas para constituir el casquete metanéfrico, que se diferenciará en los túbulos contorneados distal, proximal, el asa de Henle, el glomérulo y la cápsula de Bowman. Alrededor de la 8ª semana el riñón está en su posición lumbar (véase cap. 20.1).

Cuadro 21.1.1. Prevalencia de ocho malformaciones nefrourológicas destacadas por mil RN

Obstrucción ureteral	1,27
Agenesia-displasia renal	0,48
Asociaciones VATER, MURCS, CHARGE	0,21
Obstrucción baja (vesical, uretral)	0,16
Sirenomelia	0,09
Riñón en herradura	0,04
Riñón quístico	0,03
Extrofia vesical	0,03

Fuente: *California Birth Defect Monitoring Program*, 1983-1994.

Las malformaciones del riñón se pueden clasificar en anomalías de número, posición, forma, tamaño, lobulación o estructura:

Anomalías de número. La *agenesia renal* puede ser unilateral o bilateral, cuando existe ausencia de uno o ambos riñones, respectivamente. La *forma bilateral* es incompatible con la vida y su frecuencia es de 1 cada 4.000-10.000 nacimientos; existe un claro predominio en el sexo masculino y suele asociarse a otras malformaciones del aparato urinario, constituyendo la secuencia de oligoamnios o síndrome de Potter (véase cap. 3.10). La *agenesia unilateral* es más frecuente, siendo su incidencia de 1 cada 1.800 RN. En general, no suelen presentar sintomatología clínica, si bien es posible su asociación a anomalías genitales como la criptorquidia en el varón y, en la mujer, al útero bicorne, septos vaginales o ausencia de vagina. También puede formar parte de síndromes más complejos (síndrome VATER: malformaciones vertebral, anal, fístula tráqueo-esofágica y anomalías renales). La agenesia renal unilateral es más frecuente en el lado izquierdo. La ecografía demuestra la ausencia de riñón unilateralmente y la urografía intravenosa, la falta de excreción de contraste yodado en todo el sistema renal, teniendo que realizar el diagnóstico diferencial con las entidades que dan lugar a un "riñón mudo o no visualizado" desde el punto de vista radiológico: ectopia, traumatismos, neoplasias, obstrucción (pelvis, uréter, vías bajas), nefrectomía, riñón multiquístico, trombosis venosa, tuberculosis, pielonefritis xantogranulomatosa y colapso cardiocirculatorio. El diagnóstico de certeza se efectuará mediante la ecografía y gammagrafía que demostrarán la ausencia de tejido renal en la fosa correspondiente y descartará la posibilidad de una ectopia. Los *riñones supernumerarios* son poco frecuentes. Suelen ser deformes, ectópicos, a veces fusionados, en ocasiones totalmente normales y, en otras, altamente patológicos, requiriendo ser extirpados.

Anomalías de posición. La *malrotación* renal generalmente se efectúa por el eje vertical, apareciendo la pelvis en posición anterior. Se asocia frecuentemente con la ectopia y la fusión renal. En ocasiones, por la forma de los cálices, puede confundirse con una tumoración renal o estasis piélica. En la *ectopia* se trata de riñones fuera de su posición lumbar normal. Puede ser directa, cuando se localiza en el mismo lado, o cruzada, cuando se desplaza al lado contralateral. La situación del riñón ectópico puede ser múltiple, predominando la pelviana, sacra o intratorácica (Fig. 21.1.1). Se asocia a otras malformaciones renales, como hidronefrosis, reflujo vesicoureteral y malrotación. *Ptosis renal* es el descenso del riñón en la misma línea vertical de su situación normal. En general, no presenta alteración ninguna, si bien a veces, por la acodadura del uréter, existe mayor predisposición a las infecciones.

Anomalías de forma. El *riñón en herradura* se produce por la fusión de los dos blastemas metanéfricos a través de la línea media; su frecuencia oscila entre 1 de cada 400-500 RN vivos. Es poco frecuente en el sexo femenino. El 90% de los riñones en herradura son asintomáticos y se diagnostican de forma casual o en el contexto de infecciones urinarias recurrentes, hematuria, dolor abdominal y masa abdominal. La uropatía que más frecuentemente se asocia es el reflujo vesicoureteral, seguido de la estenosis pieloureteral y, ocasionalmente, el uréter puede verse obstruido a nivel del istmo. Como complicaciones sobreañadidas, hay que destacar la litiasis e infecciones urinarias. El tratamiento quirúrgico únicamente será útil en caso de obstrucción ureteral. La *fusión renal* generalmente se une a ectopia renal cruzada. Los dos riñones se encuentran fusionados, a veces intraparenquimatosamente. El proceso suele manifestarse por infecciones urinarias, hipertensión e incluso síntomas de obstrucción ureteral por la posición de los mismos. El abocamiento de los uréteres en la vejiga ocurre en posición normal, si bien con gran frecuencia coexiste reflujo vesicoureteral.

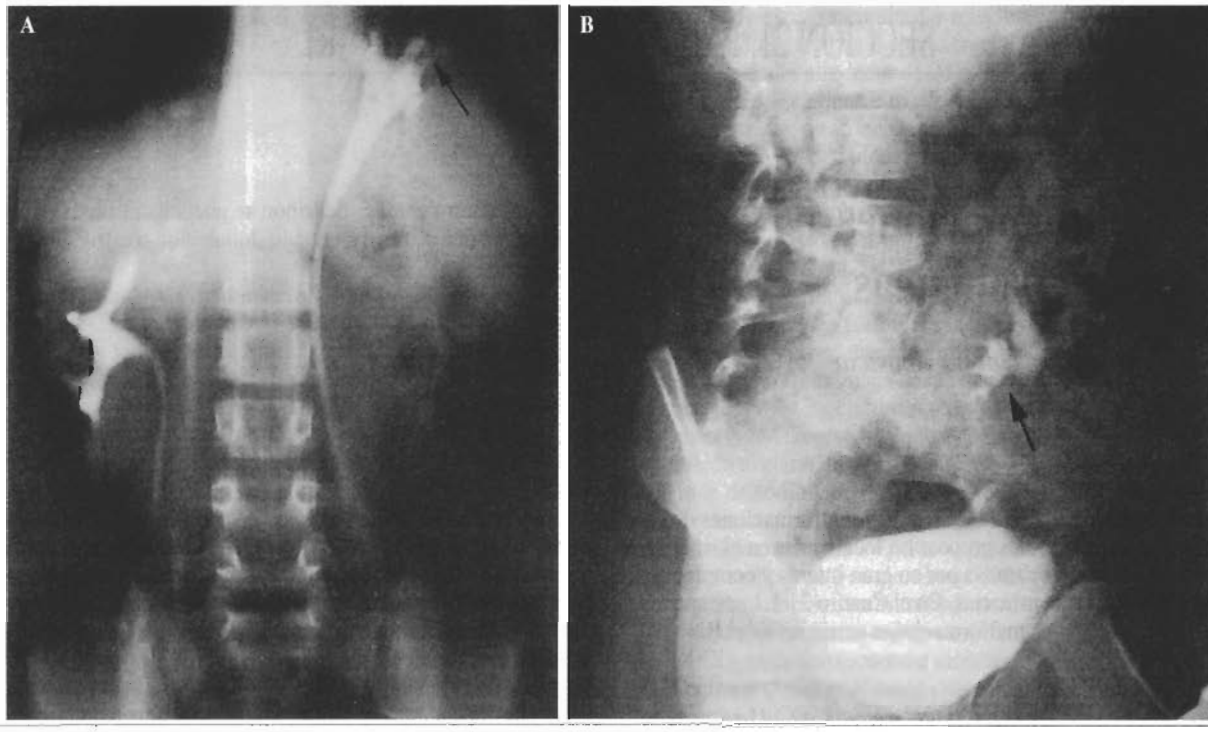


Figura 21.1.1. Ectopia renal. A) Riñón intratorácico. B) Riñón pelviano.

Anomalías de tamaño. El *riñón aplásico* consiste en un pequeño nódulo de tejido fibroso, indiferenciado, que no es funcionante. La *hipoplasia renal* se refiere a un riñón congénitamente disminuido de volumen, peso y talla. No tiene características hereditarias y la causa es una embriofetopatía congénita. Puede ser uni o bilateral y también se puede asociar o no a uropatía malformativa. Existen seis tipos: 1) *hipoplasia renal simple:* puede ser unilateral o, más frecuentemente, bilateral; es un "riñón en miniatura", sin traducción clínica y con un tejido histológico completamente normal; 2) *hipoplasia renal segmentaria* (o riñón de Ask-Upmark): afección de carácter unilateral con características peculiares en el estudio radiológico urinario (riñón pequeño), hipertensión arterial y evolución hacia la insuficiencia renal crónica; el estudio histológico demuestra la falta de glomérulos y atrofia de los túbulos renales en los segmentos afectos; 3) *hipoplasia renal con displasia:* se asocia a malformaciones del aparato urinario y en la historia clínica no faltan los antecedentes de infección urinaria recidivante; en las preparaciones anatomopatológicas aparecen los elementos displásicos (nódulos cartilaginosos, glomérulos y túbulos primitivos, quistes subcorticales e islotes de tipo linfoide). La evolución es hacia la insuficiencia renal crónica; 4) *hipoplasia renal con displasia quística* (riñón multiquístico): existe tumoración abdominal, unilateral y en el estudio radiológico y el gammagráfico se presenta como un "riñón mudo"; en la histología son características las formaciones quísticas voluminosas con escasos glomérulos; 5) *nefronoptisis juvenil:* existe anemia, normotensión arterial, ausencia de hematuria, signos y síntomas propios de insuficiencia glomerulotubular, familiaridad (herencia AR, gen NPH1 en 2q13) y afectación quística medular al microscopio óptico; 6) *oligomeganefronía:* aparte de peculiaridades clínicas y bioquímicas similares a la afección anterior, no existen antecedentes familiares y es patognomónica la disminución del número de nefronas, con hipertrofia de las mismas y de los túbulos renales.

Anomalías de lobulación. El *riñón fetal.* Se caracteriza por ser un órgano lobulado, con corteza y médula aumentadas de tamaño, pero con una pelvis pequeña. Es frecuente antes de los 4 años, persistiendo así hasta en el 5% de la población. No tiene ninguna sintomatología, ya que es un órgano funcionalmente normal. Las principales malformaciones renales son esquematizadas en la Figura 21.1.2.

Anomalías quísticas renales

Se trata de alteraciones de la estructura del riñón y comprenden numerosas variedades:

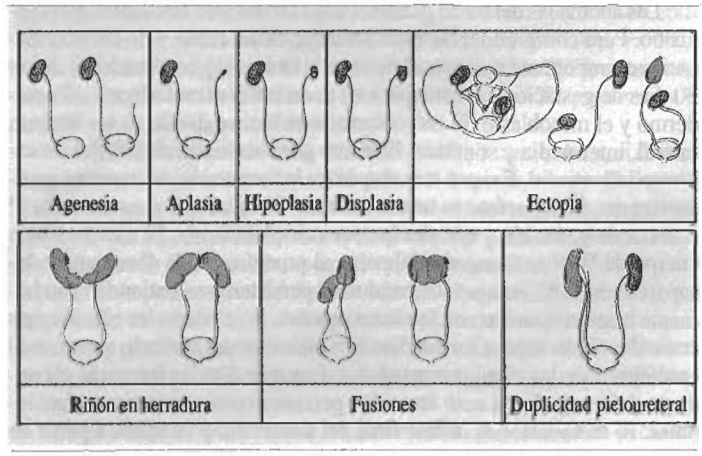


Figura 21.1.2. Esquema de algunas malformaciones renales frecuentes.

Displasias renales quísticas. Incluyen todas aquellas alteraciones congénitas que modifican la estructura normal del órgano, con formaciones quísticas diversas. En la *displasia renal multiquística*, todo el parénquima se encuentra sustituido por quistes, apreciándose a la exploración una masa renal agrandada de aspecto abollonado. Es un riñón no funcionante, siendo frecuentes las anomalías en el contralateral. El bilateral es incompatible con la vida. El diagnóstico se realiza mediante ecografía (Fig. 21.1.3) que demuestra la presencia de grandes quistes no comunicantes entre sí y la ausencia de parénquima renal. La falta de función debe demostrarse mediante gammagrafía. Esta malformación, dejada a su evolución, tiende a ser reabsorbida, llegando a desaparecer. Sin embargo, la publicación de algunos casos de degeneración tumoral sobre displasia renal hace aconsejable su seguimiento ecográfico y se discute la necesidad de la exéresis quirúrgica, a poder ser por vía laparoscópica. Cuando se asocia a malformación de vías urinarias bajas, en la mayoría de ocasiones a válvulas de uretra posterior (tipo IV de Potter), los quistes son subcapsulares y pueden involucionar al desaparecer la obstrucción. Los casos con restos de parénquima normal se denominan displasia quística focal o segmentaria, según el grado de afectación. La *displasia quística familiar* es una enfermedad de herencia AR, con presencia de quistes, tanto en la corteza, como en la médula. Se asocia a anomalías del SNC y a quistes hepáticos.

Figura 21.1.3. Displasia renal multiquística. Ecografía.

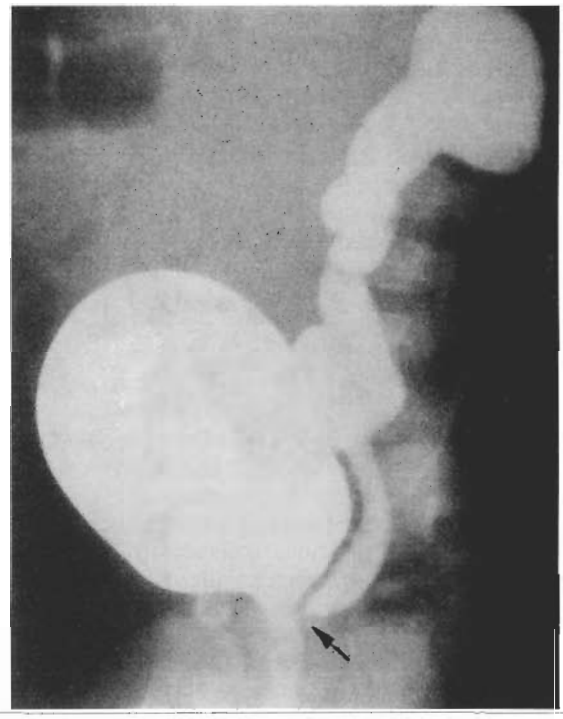


Figura 21.1.4. Uréter ectópico: abocamiento en uretra posterior.

Enfermedad poliquística. En la *forma infantil* (*tipo I de Potter*), la herencia es AR (gen ARPKD en 6p21.1-p12); se caracteriza por la presencia de múltiples quistes localizados, de preferencia en la zona cortical con dilatación tubular. La gravedad y precocidad de las manifestaciones clínicas dependen del grado de afectación, de tal manera que, en la forma precoz, se afectan del 60 al 90% de los túbulos, mientras que en la forma juvenil es menor del 10%, si bien en ésta la fibrosis periportal es muy acentuada, a diferencia de la forma neonatal. Cuando la presentación es precoz, la evolución es hacia la insuficiencia renal, mientras que en las formas de aparición más tardía predominarán los síntomas de hipertensión portal, por la mayor afectación hepática. En la *forma adulta* (*tipo III de Potter*), transmitida con herencia AD, los quistes son también de preferente localización cortical. Suele manifestarse en edades posteriores, si bien ha sido descrita en la primera infancia, con hematuria, dolor e hipertensión, evolucionando hacia la insuficiencia renal. En la mayoría de ocasiones se asocia a poliquistosis hepática.

Quistes medulares. En *el síndrome de Cacchi-Ricci*, denominado también más propiamente como ectasia canalicular precalicilar, y para otros como "riñón en esponja", los quistes se extienden desde los cálices hasta la pirámide, afectando a toda o parte de la médula renal, pero no a la cortical. Su herencia es de tipo AR. Son frecuentes las infecciones urinarias, la litiasis y la hematuria, siendo típica en la urografía la imagen en "ramo de flores". La *enfermedad quística medular*, de herencia probablemente AR, de aparición en el adulto, y la nefronoptisis juvenil (presentación en la infancia), van asociadas en ocasiones a degeneración tapetorretiniana y, en el síndrome de Goldston, a malformación cerebral tipo Dandy-Walker. En la *nefronoptisis*, los quistes se localizan en la unión corticomedular, con atrofia tubular apareciendo, tanto los túbulos como los quistes, rodeados de un tejido fibroso. La clínica asocia poliuria, polidipsia, retraso del crecimiento y anemia, además de la imposibilidad de concentración de la orina; la enfermedad progresa hacia la insuficiencia renal crónica. El *quiste piélico* adopta el aspecto de un divertículo, en general asintomático, si bien son frecuentes las infecciones urinarias, que aconsejan el tratamiento quirúrgico.

Quistes corticales. El *quiste renal simple* puede ser solitario o múltiple, siendo más frecuente el solitario unilateral. En la mayoría de ocasiones es asintomático, si bien se han descrito como responsables de hipertensión. Suele ser un hallazgo casual durante la práctica de una urografía o ecografía. El *quiste multiloculado o cistoadenoma* tiene interés ya que, clínica e histológicamente, es muy parecido al tumor de Wilms, del cual debe ser diferenciado. Se presenta como tumoración abdominal a veces acompañada de hematuria La *enfermedad microquística* se ha descrito como una forma de síndrome nefrótico congénito (véase cap. 20.3).

MALFORMACIONES DE VÍAS URINARIAS

Se agrupan según la zona afectada.

Malformaciones de pelvis. La anomalía más corriente es la *duplicidad pélvica y ureteral*, producida por ramificación prematura de la yema ureteral embrionaria, formando cada rama una pelvis parcial. La alteración que determina la duplicidad es embriológicamente igual a la que resulta en la formación de un riñón supernumerario, salvo que en la duplicidad la separación entre los segmentos renales superior e inferior es incompleta. Es más frecuente en niñas que en niños. Existe una *duplicidad parcial*, en la que sólo la pelvis y el uréter superior están divididos, siendo de presentación corriente y sin trascendencia clínica. En la *duplicidad completa*, el uréter del polo renal superior desemboca a un nivel más bajo que el del polo renal inferior (ley de Weigert Meyer). En estos casos, el uréter superior suele presentar anomalías en su desembocadura a la vejiga, obstructivas, como el ureterocele, reflujo vésico-ureteral, o bien anomalías en su implantación, pudiendo éstos realizarse en la uretra o vagina (Fig. 21.1.4), produciendo un síndrome semejante a la incontinencia por emisión continua de orina. El uréter, perteneciente al hemirriñón inferior, siempre aboca a la vejiga aunque también puede presentar reflujo. El diagnóstico se hará inicialmente por ecografía y, posteriormente, mediante la UIV, en la que a veces se observará que un hemirriñón está excluido, pareciendo normal el sistema pielocalicilar. Sin embargo, la escasez de cálices y el desplazamiento hacia afuera del eje renal (imagen en "flor marchita") obligan a practicar otras exploraciones (cistografía, cistoscopia) para llegar al diagnóstico exacto. La forma con uréteres abocados en vejiga no necesita tratamiento si no hay obstrucción, reflujo o infección. Si hay riñón excluido o un uréter ectópico, habrá que extirpar el sistema urinario anómalo (heminefrectomía).

Malformaciones del uréter. Deben destacarse la *ectopia ureteral*, cuando aboca en un lugar que no sea la vejiga (vagina en las niñas, uretra prostática en los niños). El *megauréter idiopático* o primitivo está motivado por una alteración neuromuscular en su totalidad o sólo en su

Figura 21.1.5. Megauréter idiopático.

porción terminal que, secundariamente, origina una falta de peristaltismo, con el consiguiente remansamiento de orina. Deberá diferenciarse del megauréter secundario a obstrucción, ya que los resultados del tratamiento quirúrgico son poco satisfactorios en el primer caso (Fig. 21.1.5).

Las *anomalías de la unión ureteropiélica* son frecuentes en la infancia. La obstrucción a este nivel provoca la dilatación de la pelvis y los cálices (hidronefrosis). Su causa más frecuente es por afectación intrínseca de la unión pieloureteral. Otras causas pueden ser la formación de bridas o bien la presencia de un vaso aberrante que, en su trayecto, comprima el uréter a este nivel. *Síndrome de Dietl:* es la obstrucción intermitente de la unión ureteropélvica como causa de dolor abdominal episódico, a menudo por un vaso aberrante del polo inferior del riñón (Fig. 21.1.6). El grado de obstrucción renal en este grupo de anomalías se valorará mediante la urografía y el renograma isotópico con inyección de un diurético que ofrece una curva de funcionalismo más real y permite distinguir las obstrucciones funcionales de las mecánicas. El tratamiento, cuando la malformación del uréter es obstructiva, es quirúrgico, con resección amplia de la pelvis y reimplantación del uréter (pieloplastia). Las *anomalías de la unión urétero-vesical* son más frecuentes; en ellas destaca el ureterocele y el reflujo vésico-ureteral. El *ureterocele* es una dilatación quística del extremo inferior del uréter, que hace prominencia dentro de la vejiga. El término ectópico se reserva para casos cuando su situación en la vejiga no se hace en el lugar habitual. Se suele acompañar de urétero-hidronefrosis, así como de duplicidades pielocalicilares. El diagnóstico a veces se establece por UIV pero, sobre todo, lo confirma la cistografía, donde aparecerá una zona de falta de relleno en la vejiga. El tratamiento es siempre quirúrgico (Fig. 21.1.7).

MALFORMACIONES DE LA VEJIGA Y URETRA

Extrofia vesical. Su incidencia es de 1 de cada 10.000-50.000 RN vivos. La etiología es desconocida. Es una de las anomalías más graves y, además, puede ir acompañada de otras malformaciones de la pared abdominal, renales, genitales, pelvis, recto y ano. La ausencia de vejiga en las ecografías prenatales es signo de extrofia vesical. El RN presenta una diástasis de la sínfisis púbica. Existe un déficit de la pared abdominal desde el ombligo desde donde se expone al exterior la pared posterior de la vejiga, incluyendo el cuello vesical y la uretra. El pene o el clítoris son epispádicos. El tratamiento de la extrofia vesical se realiza por etapas: el cierre de la vejiga y del pubis en época neonatal, seguido del cierre del cuello vesical asociado con una técnica antirreflujo y, finalmente, la corrección del epispadias. Sin embargo, la mayoría de los niños

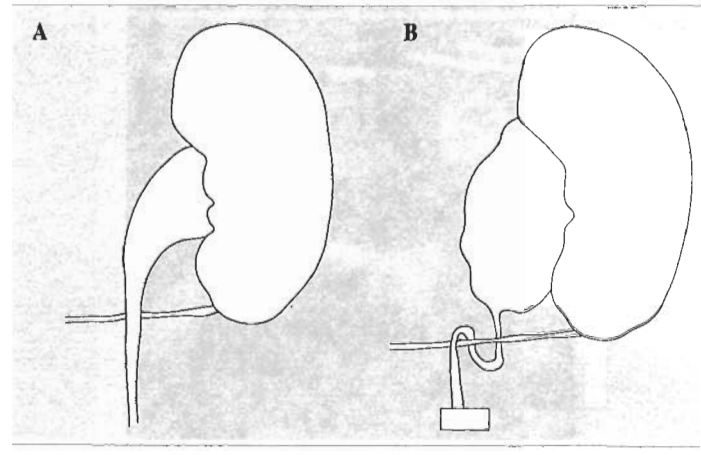


Figura 21.1.6. Síndrome de Dietl. A: antes de obstrucción; B: plegamiento y obstrucción.

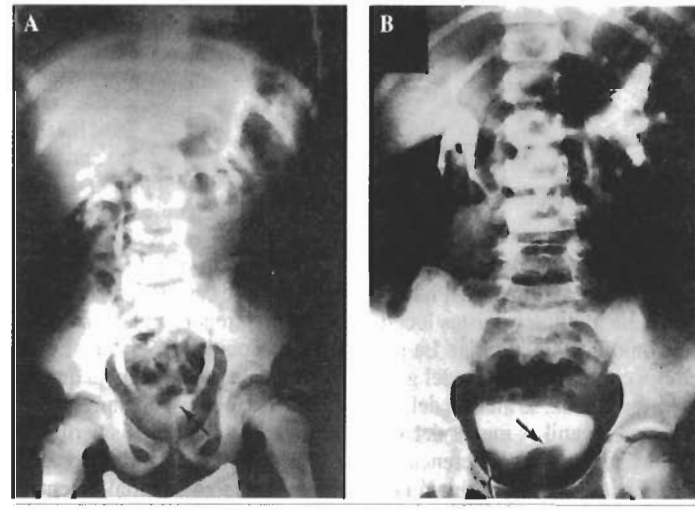


Figura 21.1.7. A) Ureterocele simple en uréter distal izquierdo. B) Ureterocele ectópico, apreciado por falta de repleción vesical (flecha).

requerirán múltiples cirugías para preservar la función renal, la continencia y conseguir un buen resultado estético de los genitales (Fig. 21.1.8).

Anomalías de formación. Se trata, principalmente, de duplicación o presencia de un *septum* en su interior. Se manifiestan por dificultad en la emisión de orina y signos frecuentes de infección urinaria pero, en otras ocasiones, son asintomáticas.

Válvulas de uretra posterior. Entran en el grupo de las malformaciones obstructivas de la uretra. En general, no hay una obstrucción total: sin embargo, la repercusión sobre todo el aparato urinario es muy grave, con gran dilatación de vejiga, uréteres, pelvis y cálices renales. Esta malformación, por la gran afectación del aparato excretor es, frecuentemente, diagnosticada durante la ecografía de control prenatal. Si esto ocurre, y están gravemente afectados los dos riñones, está indicada una intervención quirúrgica intraútero para descomprimirlos, previa valoración de los parámetros de viabilidad del riñón fetal. Si el diagnóstico no se ha realizado prenatalmente, la clínica es precoz antes de los tres meses, originando un deterioro progresivo de la función renal, por ureterohidronefrosis intensa (Fig. 21.1.9). *Tratamiento:* quirúrgico, mediante resección endoscópica de las válvulas.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS MALFORMACIONES UROLÓGICAS

La introducción en los últimos años de la ecografía de alta resolución en el segundo trimestre de la gestación en el control del feto ha hecho que un número elevado de anomalías sean reconocidas prenatalmente.

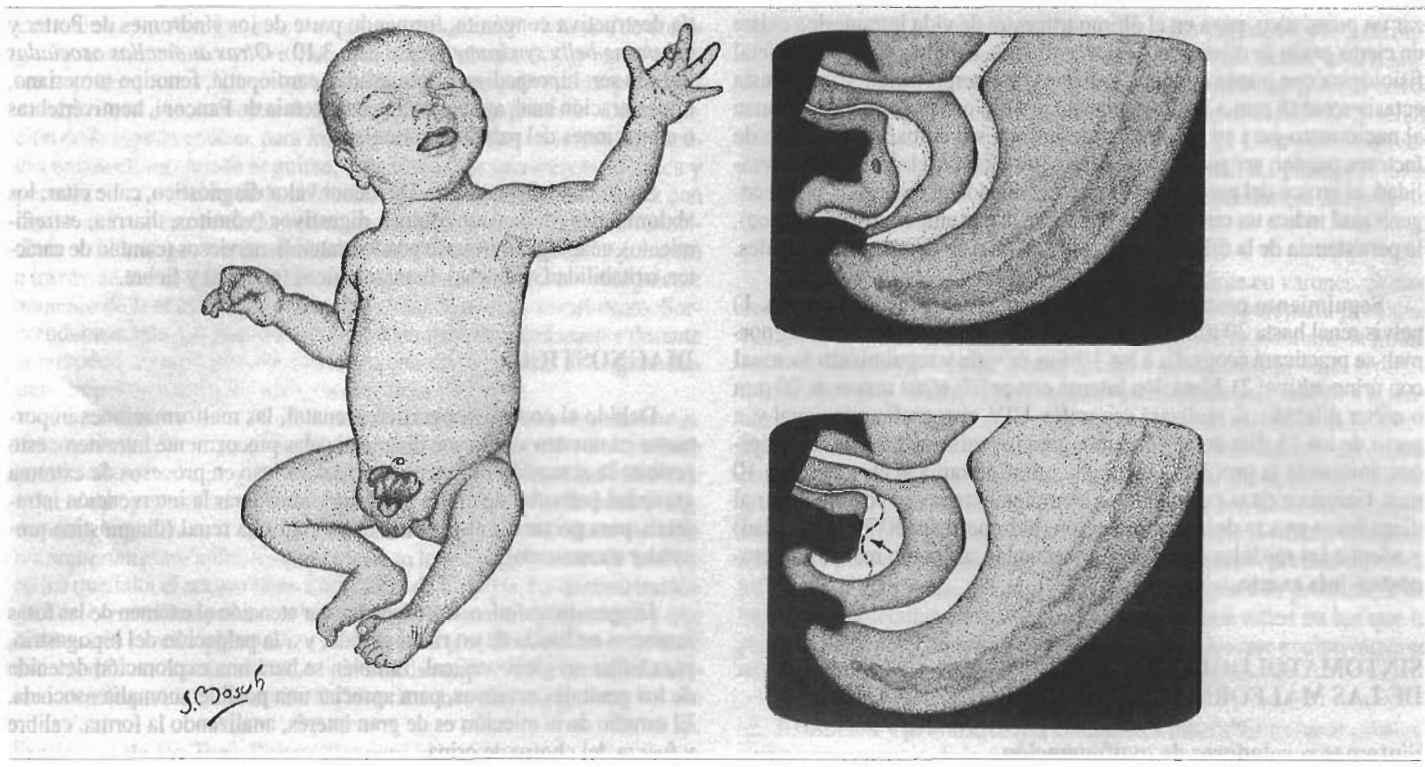


Figura 21.1.8. Extrofia vesical, clínica y esquema de su origen embriológico.

Figura 21.1.9. Válvulas de uretra posterior.

En este sentido, las malformaciones urológicas son las terceras en frecuencia de presentación, después de las de extremidades y cardíacas. Dentro de las malformaciones nefrourológicas fetales se distinguen dos capítulos: 1) las anomalías renales parenquimatosas, como agenesia, poliquistosis, displasias multiquísticas, anomalías de fusión (riñón en herradura), duplicidades; 2) la uropatía obstructiva: se presenta como una dilatación del tracto urinario fetal por encima del obstáculo con dilatación progresiva del parénquima renal. A fin de establecer un consejo a los padres de forma apropiada, es necesario tener claro los criterios diagnósticos y la evolución de los fetos afectos de hidronefrosis prenatal. Para ello se tendrá en cuenta el grado de hidronefrosis, el tamaño y grosor del parénquima renal, la presencia o ausencia de dilatación ureteral o de la vejiga urinaria y, finalmente, el volumen del líquido amniótico.

Grado de hidronefrosis: el diámetro de la pelvis renal varía con la edad gestacional; se considera normal hasta 5 mm en la semana 18, hasta 8 mm en la semana 34 y de 10 mm al nacimiento. Por lo tanto, aquellos fetos, en que exista un aumento de este parámetro han de requerir un seguimiento postnatal. La presencia de hidronefrosis moderada (5-9 mm) se debe más frecuentemente a la presencia de RVU, mientras que la estenosis pieloureteral se correlaciona con hidronefrosis grave (10-15 mm).

Tamaño renal: el crecimiento renal en la época fetal es de aproximadamente 1 mm por semana; causas de anomalías del tamaño se muestran en el Cuadro 21.1.2.

Cuadro 21.1.2. Causas de anomalías del tamaño renal en la época fetal

Aumento del tamaño renal
• Hidronefrosis
• Riñón poliquístico
• Displasia renal multiquística
• Tumores renales
• Hipertrofia compensadora
Disminución del tamaño renal
• Hipoplasia/displasia
• Uropatía obstructiva

Parénquima renal: la valoración de este parámetro depende de la experiencia del ecografista. Se distinguen dos situaciones: ecogenicidad normal o aumentada. El aumento de la ecogenicidad del parénquima renal es signo de mal pronóstico y se halla en: displasia renal multiquística, poliquistosis renal, daño renal secundario a uropatía, síndrome nefrótico congénito.

Vejiga urinaria: la ausencia de vejiga urinaria en la ecografía es diagnóstica de extrofia vesical; la presencia de una gran vejiga hace pensar en una obstrucción uretral por válvulas de uretra posterior.

Uréteres: los uréteres, en condiciones normales, no se visualizan en la ecografía prenatal. La visualización sugiere obstrucción de la unión urétero-vesical o de la uretra; también existen causas no obstructivas, como el RVU.

Líquido amniótico: antes de la 10-14 semana de gestación, se produce exclusivamente por la placenta; entre la 14-16 semana el riñón empieza a producir orina y es a partir de la 16 semana gestacional cuando el líquido amniótico es producido fundamentalmente por los riñones. La disminución puede hacer sospechar la presencia de uropatía. En los casos más graves habrá afectación bilateral con función renal muy pobre, lo que conducirá a un oligoamnios, que producirá hipoplasia pulmonar y, por tanto, muy mal pronóstico (válvulas de uretra posterior). En estos casos tan serios, un comité de malformaciones prenatales formado por obstetra, neonatólogo y cirujano pediátrico, decidirá la posibilidad de una *intervención quirúrgica intraútero*, para descomprimir el tracto urinario y así preservar las funciones renal y pulmonar (véase cap. 3.5).

En los casos diagnosticados de *afectación menos grave* por su intensidad o bien por sólo afectar a un riñón, hay que ser muy cauto en avan-

zar un pronóstico, pues en el último trimestre de vida intrauterina existe un cierto grado de dilatación de la vía urinaria, debido a una poliuria fetal fisiológica que puede conducir a errores de interpretación. Cuando esta ectasia renal (8 mm a las 28 semanas) fetal se confirma, debe esperarse al nacimiento para su valoración definitiva; sin embargo, una serie de factores pueden ser predictivos como, por ejemplo, la uni o la bilateralidad, el grosor del parénquima renal, la calidad del mismo (la hiperecogenicidad indica un cierto grado de displasia que empeora el pronóstico), la persistencia de la dilatación o la afectación o no de los cálices renales.

Seguimiento postnatal. Se distinguen, igualmente, dos grupos: 1) pelvis renal hasta 20 mm, sin afectación de cálices renales y uréter normal: se practicará ecografía a los 10 días de vida y seguimiento mensual con urinocultivo; 2) dilatación intensa con pelvis renal mayor de 20 mm o uréter dilatado: se realizará ecografía, UIV, cistografía miccional y, a partir de los 15 días del nacimiento, gammagrafía y renograma isotópicos, iniciando la profilaxis mediante quimioterapia si es superior a 10 mm. Gracias a estas exploraciones complementarias es posible llegar al diagnóstico exacto de la malformación (hidronefrosis, RVU, duplicidad) y adoptar las medidas terapéuticas adecuadas, así como realizar un pronóstico más exacto.

SINTOMATOLOGÍA GENERAL DE LAS MALFORMACIONES NEFROUROLÓGICAS

Síntomas reveladores de malformación

Por lo general, las anomalías del árbol urinario no permanecen totalmente mudas, existiendo diversos signos reveladores, aunque con frecuencia y significación muy desiguales. Debido a que las malformaciones congénitas son a menudo múltiples, se sospechará su existencia en el aparato urinario, siempre que se descubra una anomalía en cualquier otro órgano. Los síntomas clínicos pueden agruparse en signos específicos, que suelen orientar con facilidad el diagnóstico, y signos inespecíficos, de valor más dudoso, que a menudo inducen a desviar el diagnóstico de malformación reno-urinaria.

Signos específicos. La *retención* en las malformaciones es lenta y progresiva y se manifiesta clínicamente por la reducción de la fuerza y calibre del chorro miccional. La *anuria* interesa como signo de sospecha. En el RN, aparte de la obstrucción urinaria, es motivada por otras causas. Estrechamente ligada a la anuria por obstrucción urinaria, en el RN está la *ascitis*, síndrome poco frecuente a esta edad que puede deberse a otras causas: cardiopatías descompensadas, cirrosis hepática, nefrosis congénita, enfermedad hemolítica, obstrucciones y malformaciones del intestino, agenesias de órganos intraabdominales e imperforación de ano. La asociación de ascitis con uropatía obstructiva representa un sexto de los casos, y ocurre en la obstrucción de las vías urinarias bajas, sobre todo en las válvulas de uretra posterior.

La *incontinencia* se produce por rebosamiento, dando lugar a que el niño siempre esté mojado por goteo constante o por emisiones repetidas pequeñas. La vejiga en estos casos se palpa distendida sobre el pubis. La *disuria* se suele manifestar como hacer fuerza para las micciones o llanto. La *polaquiuria* es igualmente frecuente: si el niño es mayor, se pone en evidencia con micciones frecuentes y de poca cantidad, con sensación de quemazón y escozor, muy propio de cistitis. La micción en uno, dos o más tiempos, es un signo indirecto de reflujo vésico-ureteral.

La *infección urinaria* se suele presentar precozmente en estas malformaciones y es el síntoma principal y más frecuente. La *hematuria* se presenta, sobre todo, en casos de cistitis y uretritis, pero casi siempre acompañada de piuria. La *proteinuria* a veces aparece aislada. El *dolor lumbar*, durante la micción, puede presentarse en el reflujo vésico-renal y es un signo a tener en cuenta en el niño mayor. El *tumor palpable* es un signo característico de hidronefrosis, megauréter y quistes renales. Con relativa frecuencia, las uropatías pueden manifestarse, desgraciadamente, por *signos de insuficiencia renal crónica*, como resultante de una pielonefritis crónica. La litiasis es una complicación frecuente, sobre todo en las malformaciones de localización alta. La *facies de Potter* y la *aplasia de los músculos abdominales* se asocian frecuentemente con uropatía destructiva congénita, formando parte de los síndromes de Potter y del *prune belly syndrome* (véase cap. 3.10). *Otras anomalías asociadas* pueden ser: hipospadias, criptorquidia, cardiopatía, fenotipo turneriano, imperforación anal, atresia esofágica, anemia de Fanconi, hemivértebras o alteraciones del pabellón auricular.

Síntomas inespecíficos. De menor valor diagnóstico, cabe citar: los abdominales (distensión, dolor), digestivos (vómitos, diarrea, estreñimiento), auxológicos (retraso pondoestatural), nerviosos (cambio de carácter, irritabilidad, cefaleas), hematológicos (anemia) y fiebre.

DIAGNÓSTICO

Debido al control ecográfico prenatal, las malformaciones importantes en nuestro medio son diagnosticadas precozmente intraútero; esto permite la actuación rápida postparto o incluso en procesos de extrema gravedad (válvulas de uretra posterior) considerar la intervención intraútero, para preservar al máximo el parénquima renal (diagnóstico prenatal y tratamiento).

Diagnóstico clínico. Conviene prestar atención al examen de las fosas lumbares en busca de un riñón grande, y a la palpación del hipogastrio, para hallar un globo vesical. También se hará una exploración detenida de los genitales externos, para apreciar una posible anomalía asociada. El estudio de la micción es de gran interés, analizando la forma, calibre y fuerza del chorro de orina.

Diagnóstico diferencial. Obliga a incluir en él todos los síndromes con manifestaciones comunes: trastornos de la micción (anurias, disurias), alteraciones de la orina (piurias, hematurias, proteinurias), dolor abdominal (sobre todo el crónico y recidivante), insuficiencia renal (nefropatías crónicas), síndromes febriles, trastornos digestivos, retraso pondoestatural y anemias.

Laboratorio. En ausencia de complicaciones, tanto el análisis de orina, como las pruebas de función renal, son normales. En el caso de que estén alterados, es preciso determinar si se debe a una malformación o reconocen otra causa.

Diagnóstico de imagen. La *ecografía*, debido a su inocuidad y otras peculiaridades, es el método más frecuentemente empleado para iniciar el diagnóstico de estas malformaciones; permite detectar la presencia renal, su tamaño y diversas uropatías malformativas, seguida de la *urografía intravenosa* y de la *uretrocistografía miccional*. Ésta ofrece una información completa del tramo inferior del árbol urinario, detectando fundamentalmente la posible existencia de reflujo vésico-ureteral y de otras anomalías, como son el ureterocele y las válvulas de uretra. La *arteriografía renal* se lleva a cabo en último extremo (quistes renales, tumores intrarrenales que no deforman la silueta renal, anomalías vasculares). La TC y la RM a veces permiten mejorar las imágenes de las exploraciones urorradiológicas. Los estudios con *isótopos radiactivos* están indicados cuando interese una orientación del estado funcional del parénquima renal. La gammagrafía renal con DMSA proporcionará una imagen real del estado del parénquima renal y permitirá ver focos de pielonefritis o cicatrices. El renograma isotópico (funcionalismo renal), utilizando diurético, informa sobre el funcionalismo y descarta las posibles obstrucciones del aparato urinario.

Otros métodos. El *examen endoscópico* y el *estudio urodinámico* requieren una indicación concreta. La cistoscopia en Pediatría tiene aplicaciones claras en busca de malformaciones o malposición de los meatos ureterales o descartar la presencia de válvulas de uretra o estenosis de la misma. La *biopsia renal* de tipo percutáneo o a cielo abierto con lumbotomía es necesaria, a veces, para conocer bien las anomalías estructurales congénitas (poliquistosis, displasia multiquística) y adquiridas (pielonefritis). La cifra de factor transformante de crecimiento beta-1 (TGFβ-1) desciende en la orina vesical después de la intervención quirúrgica en obstrucciones congénitas altas.

NORMAS GENERALES DE TRATAMIENTO

Tratamiento médico. Estará dirigido a corregir en lo posible las alteraciones infecciosas y funcionales del árbol urinario y conservar la función renal. *Normas higiénico-dietéticas.* Se corregirán todos los desórdenes hidroelectrolíticos. También aquí hay que insistir en la importancia del aporte hídrico suficiente y proporcional a la diuresis, así como un control del régimen hiposódico, teniendo en cuenta la posibilidad de un síndrome de pérdida salina. Se dará un aporte proteico controlado y un régimen calórico suficiente. *Medicación antiinfecciosa.* Los quimioterápicos y antibióticos deberán reunir los criterios habituales expuestos en otros capítulos. Otras normas del tratamiento médico serán de tipo sintomático (hipertensión, anemia) y psicológico, con un plan de vida lo más cercano posible a la normalidad, en lo que se refiere a las actividades escolar y física. *Tratamiento quirúrgico.* Se aplicará en la mayoría de los casos, con intervenciones radicales (exéresis de un órgano), paliativas (derivación de la orina en forma temporal o definitiva) y conservadoras o restauradoras. Todas tienen el mismo objetivo: suprimir el obstáculo y reconstruir, en lo posible, las condiciones anatómicas. Si la uropatía conlleva una insuficiencia renal irreversible no tributaria de mejorar mediante correcciones quirúrgicas, se recurrirá a la diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal (véase cap. 27.11).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez V, Málaga S, Navarro M et al. Analysis of chromosome 6p in spanish families with recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 205-7.
- Ahmad G, Green P. Outcome of fetal pyelectasis diagnosed antenatally. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 119-22.
- Areses Trapote R, Urbieta Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M et al. Hidronefrosis congénita primaria unilateral grave en lactantes asintomáticos. Revisión de 98 casos. *An Pediatr* (Barc) 2006; 64: 11-20.
- Belk RA, Thomas DF, Mueller RE et al. A family study and the natural history of prenatally detected unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 2002; 167: 666-9.
- Cruz M, Bosch J. Síndromes genitourinarios. En: Cruz M, Bosch J. Atlas de Síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs, 1998. p. 250-7.
- Deshpande SA, Watson H. Renal ultrasonography not required in babies with isolated minor ear anomalies. *Arch Dis Child* 2006; 91: F29-F30.
- Glassberg KI. Normal and abnormal development of the kidney: A clinicians's interpretation of current knowledge. *J Urol* 2002; 167: 2339-51.
- Grisaru S et al. Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 146-9.
- Ismaili K, Avni FE, Martín Wissing K et al. Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephrouropathies. *J Pediatr* 2004; 144: 759-65.
- Peña Carrión A, Espinosa Román L, Fernández Maseda MA et al. Ectasia piélica neonatal: evolución a largo plazo y asociación a anomalías vesicoureterales. *An Pediatr* (Barc) 2004; 61: 493-8.
- Polito C. Cyclic voidin cystourethrography in the diagnosis of ocult vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 39-41.
- Rovira J. Malformaciones del riñón y vías urinarias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría, 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1528 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Salerno, A. Townes-Brocks syndrome and renal dysplasia: a novel mutation in the SALL 1 gene. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 39-41.
- Wang RY, Earl DL, Ruder RO et al. Syndromic ear anomalies and renal ultrasounds. *Pediatrics* 2001; 108: E 32.

21.2 Nefrocalcinosis

A. Giménez-Llort, L. García-García

Se engloba en el concepto de nefrocalcinosis (NC) el aumento de calcio en la corteza o médula renal. El diagnóstico de certeza siempre es histológico, aunque la mayoría de las veces no será preciso efectuar biopsia renal porque la sospecha diagnóstica será firme por la imagen (ecografía renal, RM). Puede ser focal o difusa. La calcificación focal puede asociarse a malformaciones vasculares renales, infecciones como la tuberculosis o tumores como el nefroblastoma. La NC difusa casi siempre es secundaria a alteraciones metabólicas tales como: acidosis tubular distal, hiperoxaluria primaria, hipercalciuria idiopática, hipomagnesemia familiar con hipercalciuria, enfermedad de Dent y síndrome de Bartter. El hallazgo de NC en pacientes con alteraciones metabólicas aumenta cuando existe una historia familiar positiva, historia de consanguinidad, retraso pondo-estatural, raquitismo e insuficiencia renal. Albright descubrió NC en adultos con adenoma paratiroideo. Posteriormente, fue descrita por Lightwood en lactantes y Hufnagle observó la enfermedad en neonatos.

ETIOLOGÍA

La NC en RN pretérmino tiene una incidencia del 12 al 64%. Para la NC se consideran como factores de riesgo: inmadurez, bajo peso al nacer, terapéutica diurética (furosemida, acetazolamida), dieta inadecuada y duración de la oxigenoterapia (Fig. 21.2.1). La causa más frecuente de NC en neonatos es la *furosemida*, que tiene una acción calciúrica, disminuyendo la reabsorción de sodio y calcio en el asa de Henle con el consiguiente aumento de excreción de calcio. La acción de la furosemida a nivel renal causando NC es más frecuente en prematuros, pero no todos los pacientes con NC por furosemida presentan hipercalciuria. La NC

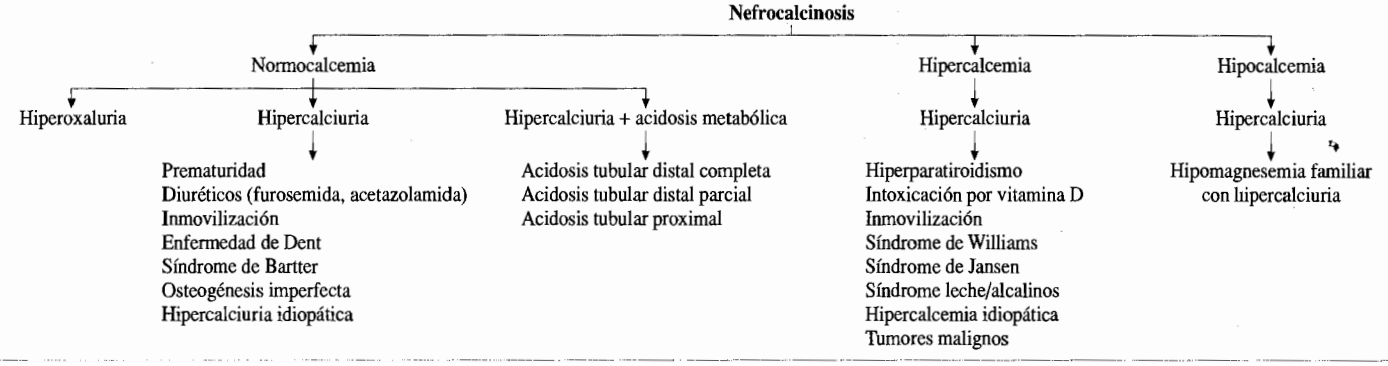


Figura 21.2.1. Clasificación de la nefrocalcinosis según niveles de calcio en sangre y orina.

Figura 21.2.2. Radiografía de abdomen. Nefrocalcinosis en paciente afecto de hiperoxaluria primaria.

desaparece normalmente tras un tiempo prudencial de la supresión de la furosemida, pero en ocasiones persiste hasta los 2 años de edad. La *furosemida asociada a la acetazolamida* es un tratamiento eficaz en la hidrocefalia post-hemorrágica, disminuyendo la producción de LCR. Se ha descrito también NC, que cede tras la retirada de los diuréticos (entre 3 y 17 meses).

La asociación de *hipomagnesemia con hipercalciuria* y NC resulta ser una enfermedad AR. La descripción fue hecha por Michelis (1972) y Castrillo (1983) (*síndrome Michelis-Castrillo*), así como por Rodríguez Soriano (1987). La insuficiencia renal crónica terminal se instaura entre los 10 y los 25 años de edad. Los pacientes trasplantados de riñón normalmente no presentan recurrencia de su enfermedad. Paula (2005) describe un raro síndrome de asociación de *amelogénesis imperfecta con NC* en una familia consanguínea que sugiere igualmente una herencia AR. O'Connor y cols. consiguen modelos de ratas que, tras la resección de 40-45 cm del íleon distal, llegan a presentar hiperoxaluria y nefrolitiasis, lo que podría ocurrir en humanos con resección intestinal. La NC siempre ha sido un hallazgo frecuente en pacientes con *acidosis tubular distal*. La corrección de la acidosis con terapia alcalina favorece la enfermedad ósea, pero la NC y la litiasis renal tienden a persistir. En RN pretérmino en los que se usan *corticoides en el período neonatal* para tratar o prevenir al enfermedad hepática crónica, la NC es más frecuente en el grupo tratado con dexametasona.

CLÍNICA

No hay una sintomatología específica y ésta vendrá determinada por la causa (Figs. 21.2.2 y 21.2.3). La sintomatología clínica más frecuente en estos pacientes es diversa: retraso pondo-estatural, defecto de concentración renal, hematuria, cólicos nefríticos, proteinuria, hipertensión arterial e infecciones urinarias. En la nefrocalcinosis con hipomagnesemia son frecuentes las anomalías oculares: coloboma, estrabismo, nistagmo, miopía.

DIAGNÓSTICO

Se efectúa por ecografía renal, sospechándose cuando existen áreas hiperecogénicas. La mayoría son bilaterales. Desde el punto de vista ecográfico se distingue la NC cortical de la medular. La *nefrocalcinosis cortical* es rara en el niño, pudiéndose observar en la hiperoxaluria neonatal tipo I y también como secuela de la necrosis cortical o trombosis de la vena renal. Cuando las calcificaciones son vasculares siempre son unilaterales. La *nefrocalcinosis medular* es más frecuente y se presenta en tres formas: difusa y homogénea, difusa y heterogénea o limitada al tipo de pirámides. La hiperecogenicidad medular siempre es debida a la NC. En el neonato la fibrosis medular, poliquistosis renal AR y la infección de la médula renal con CMV o *Candida albicans*, pueden ser causa de pirámides medulares renales ecogénicas. Ante este hecho, la TC o la RM pueden confirmar si estas áreas hiperecoicas son secundarias a la calcificación. Áreas hiperecoicas transitorias se observan en el neonato después de una insuficiencia renal aguda.

Figura 21.2.3. Ecografía renal. Nefrocalcinosis en paciente afecto de hiperoxaluria primaria.

Una vez hecho el estudio ecográfico, se insiste en una historia clínica detallada: antecedentes familiares, enfermedades del metabolismo calcio-fosfórico y antecedentes personales patológicos como prematuridad, cardiopatías, inmovilización prolongada y corticoterapia, entre otros factores. La exploración clínica descartará signos o secuelas de raquitismo y facies especial (*síndrome de Williams*). En los exámenes complementarios se incluyen todos los parámetros bioquímicos de la función renal, parathormona, magnesio, ácido oxálico y aminoaciduria, además de la posible biopsia (véase Fig. 8 en Lámina de color XIV).

TRATAMIENTO

No se recomienda tratamiento específico para la NC cortical; en cambio, para la NC medular se considera lo propio de la enfermedad causal y, principalmente, la reducción de la hipercalcemia, la hiperfosforemia y la oxalosis. En la NC secundaria a diuréticos se recomienda su retirada y la administración de tiazidas, que aumentan la reabsorción tubular de calcio y, por tanto, disminuyen la excreción urinaria del mismo.

PRONÓSTICO

Depende de la enfermedad o causa. En algunos casos, la NC puede persistir de manera permanente con riesgo de deterioro de la función renal, llegando a desembocar en insuficiencia renal crónica terminal. Los pacientes con NC persistente se considera que tienen más predisposición a infecciones urinarias, uropatías obstructivas y litiasis renal, aunque hay algunas discrepancias en la bibliografía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cranefield DJ, Odd DE, Harding JE et al. High incidence of nephrocalcinosis in extremely preterm infants treated with dexametasone *Pediatr Radiol* 2004; 34: 138-42.
- Cruz Hernández M, García García L, Pérez Prado C. Nefrocalcinosis y litiasis urinaria. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 6ª ed. Barcelona: Espaxs, 1989. p. 1492.
- García García L. Nefrocalcinosis y litiasis urinaria. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1539.
- García García L, Pérez Prado C. Nefrocalcinosis y litiasis urinaria. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona: Espaxs, 1994. p. 1646.

- Holthe JE, Van Zwieten PH, Zonderland HM et al. Preterm neonates with nephrocalcinosis: natural curse and renal function. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1102-8.
- Jones C, Mughal Z. Disorders of mineral metabolism and nephrolitiasis. En: Postlethwaite R. Clinical paediatric nephrology. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press, 2003. p. 73-101.
- Loris Pablo C, Martín de Vicente C, Abio Albero S et al. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis y asociación con alteraciones oculares. *An Pediatr* 2004; 61: 502-8.
- Nadal I, del Moral JM. Nefrocalcinosis. En: García-Nieto V, Santos F. Nefrología pediátrica. Grupo Aula Médica, 2000. p. 497-9.
- O'Connor RC, Worcester EM, Evan AP et al. Nephrolitiasis and nephrocalcinosis in rats with small bowel resection. *Urol Res* 2005; 33: 105-15.
- Paula LM, Melo NS, Silva Guerra EN et al. Case report of a rare syndrome associating amelogenesis imperfect and nephrocalcinosis in a consanguineous family. *Arch Oral Biol* 2005; 50: 237-42.
- Rodríguez Soriano J, Vallo Boado A, García-Fuentes M. Hipomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 465-72.
- Villanueva Lamas J, Giménez Llort A, Camacho Díaz J et al. Persistent nephrocalcinosis for acetazolamida and furosemide in a pediatric patient. *Nephron* 2000; 86: 378-9.

21.3 Litiasis urinaria

L. García-García, A. Giménez-Llort

La litiasis renal no es una enfermedad de características uniformes, ya que la formación de cálculos es debida a un amplio abanico de desórdenes renales, urológicos, endocrinos y metabólicos (Cuadro 21.3.1). Consiste en la precipitación en las vías excretoras urinarias de sustancias que normalmente van disueltas y cuya naturaleza química es variable.

EPIDEMIOLOGÍA

Los iones que causan cristales en orina pueden ser: calcio, fósforo, oxalatos y ácido úrico. La formación de cristales está aumentada por alteraciones en el pH urinario, lo cual disminuye la solubilidad de ciertos productos y puede disminuir la concentración de inhibidores de formación de cristal: magnesio, nefrocalcinina y glucoaminoglicanos.

Frecuencia. En los últimos 50 años ha disminuido la aparición de cálculos en Europa, sin que ello tenga un origen claro. En el niño la incidencia es mayor de lo que se piensa, e incluso parece haber aumentado últimamente, influida por la mayor supervivencia de pacientes con malformaciones congénitas genitourinarias y con trastornos endocrinometabólicos. En cambio, la litiasis vesical ha disminuido en los últimos años. Polinsky y cols. indican una frecuencia clínica de 1 caso por 6.000-7.000 ingresos hospitalarios en el norte de los EE.UU., aumentando a 1 por 1.000-1.380 en los Estados del Sur. La incidencia global se puede estimar en 1/200.000 niños/año y 1/.1000 admisiones hospitalarias. La máxima incidencia corresponde al período de vida comprendido entre los 20 y los 40 años, mientras por debajo de los 10 años sólo ocurren del 1 al 2% de todas las litiasis. Dentro de la edad pediátrica, predomina en lactantes y párvulos: del 70 al 80% de los cálculos infantiles se observan por debajo de los 5 años. Hay también diferencias en la composición de los cálculos *según la edad y la evolución en las últimas décadas* (Fig. 21.3.1). En diversas zonas del mundo existen discrepancias en cuanto a la etiología y frecuencia de la litiasis y estas diferencias vienen dadas por razones socio-económicas, hábitos dietéticos y factores hereditarios.

ETIOPATOGENIA

Hay un predominio del sexo masculino sobre el femenino, que se incrementa más al tener en cuenta los cálculos uretrovesicales, casi de aparición exclusiva en el varón.

Localización. Es piélica aproximadamente en un 47% de los casos, seguida de un 24% en uréter, 13% en vejiga y, en menor proporción, en uretra. La composición de los cálculos varía también según su localización (Cuadro 21.3.2). La litiasis es más frecuente en el riñón derecho; es bilateral en el 15 al 20% de los casos.

Distribución racial y geográfica. Están imbricados factores climáticos, raciales y alimenticios, aunque existen diferencias territoriales bien precisas. Así, se detectan áreas endémicas en Extremo Oriente, donde la dieta, rica en cereales y pobre en fosfatos, favorece la nefrolitiasis de uratos de localización vesical.

Herencia. Antecedentes familiares existen aproximadamente en el 50% de los casos. Frymoyer y cols. describen una nueva forma de nefrolitiasis recesiva ligada al X con disfunción tubular proximal (hipercalciuria, fosfaturia) asociada a insuficiencia renal progresiva. Anteriormente, Dent ya había descrito casos de nefrocalcinosis con insuficiencia renal progresiva. La hiperoxaluria primaria tipo 1 (PH1) es la forma más

Cuadro 21.3.1. Fisiopatología de la urolitiasis en pediatría

Litiasis cálcica
• Con hipercalciuria hipercalcémica
• Reabsorción ósea aumentada
• Hiperabsorción intestinal
• Con hipercalciuria normocalcémica
• Acidosis renal tubular distal
• Idiopática
• Diuréticos (furosemida)
• Con hiperoxaluria
• Hereditaria. Entérica (hiperoxaluria adquirida)
• Piridoxín-deficiencia. Hipervitaminosis C
• Con hiperuricosuria
• Ingestión elevada de purinas (extractos pancreáticos en FQ)
• Con hipocitraturia
• Enfermedades gastrointestinales
Litiasis úrica
• Hiperuricosuria metabólica hereditaria
• Hipouricemia hereditaria renal
• 2,8-dihidroxiadeninuria
• Hiperproducción adquirida de ácido úrico
• Enteropatías crónicas
• Trastornos mieloproliferativos
• Idiopática
Litiasis en otras metabolopatías
• Cistinuria. Oxaluria
• Xantinuria. Orótico-aciduria
• Urolitiasis endémica
Litiasis en afecciones nefrourológicas
• Nefrocalcinosis (véase cap. 21.2)
• Infección de vías urinarias
• Uropatías malformativas
• Urolitiasis idiopática
Litiasis yatrogénica
• Alopurinol. Triamterene. Furosemida
• Hipervitaminosis D y C

Las diferentes posibilidades etiológicas de las anomalías metabólicas son expuestas en el texto y en los capítulos correspondientes.

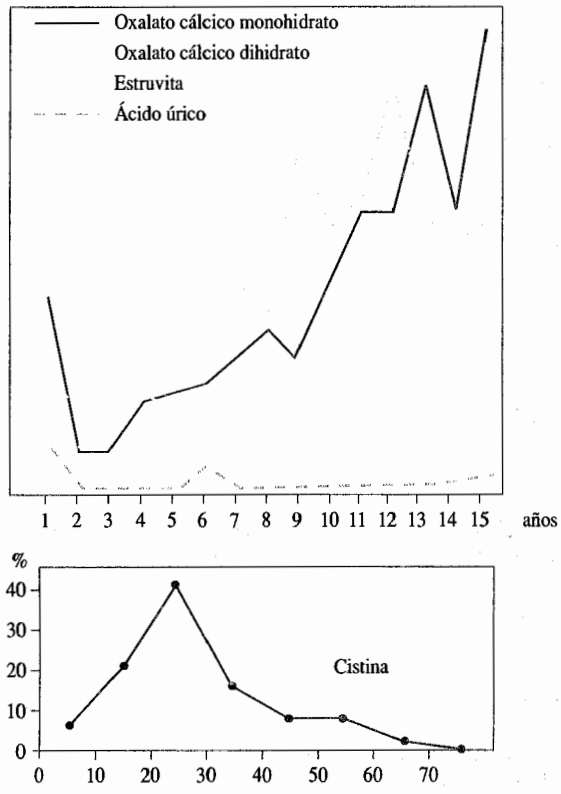


Figura 21.3.1. Litiasis urinaria. Composición de los cálculos según edades.

común de hiperoxaluria (de 1:60.000 a 1:120.000 RN vivos). Ha sido estudiada ampliamente desde el punto de vista genético. Debido al tipo de herencia AR, la enfermedad es más frecuente en caso de padres consanguíneos. En Europa está por debajo de 0,5% como causa de insuficiencia renal crónica terminal, frente al 13% en Túnez.

La enzima peroxisomal hepática alanina-glioxilato-aminotransferasa (AGT) es fundamental en la hiperoxaluria primaria, ya que transforma el glicoxilato en glicina e impide así que el primero se pueda convertir en oxalato. El ADN complementario del AGT en hígado humano y el ADN genómico han sido secuenciados y clonados. El AGXT localizado en la enzima AGT peroxisomal específica del hígado humano ha sido mapeado en el cromosoma 2q37.3. Más de cuarenta mutaciones del gen AGXT han sido identificadas hasta la fecha. Algunas de éstas son más frecuentes y pueden desempeñar un papel importante en el fenotipo bioquímico o en algunos aspectos clínicos. Pacientes heterocigotos se presentan en edades jóvenes y con mayor agresividad. La mutación T444C es la más frecuente en las formas graves y la G630A en las menos graves. Los análisis de ADN en diferentes grupos étnicos han revelado la existencia de mutaciones específicas y correlaciones entre fenotipo y genotipo en las poblaciones de Norte de África, Japón, Turquía y Pakistán. Para el *diagnóstico prenatal* se usa una combinación del polimorfismo unido y la detección de las dos mutaciones más comunes con una exactitud de más del 99%, efectuándose en el líquido amniótico o las vellosidades coriónicas según la edad gestacional.

Factores físico-químicos. Los principios físico-químicos de la formación de los cálculos (Cuadro 21.3.3) están todavía por comprender en su mecanismo íntimo, siendo un proceso complejo multifactorial (Fig. 21.3.2). Normalmente, la orina contiene numerosas sustancias que son poco estables (fosfatos, magnesio, calcio, ácido úrico, oxalatos y cistina) y su concentración es más alta que su tasa de solubilidad en el agua, por lo que la orina es un medio en sobresaturación, provocando la precipitación de las sales cuando la actividad de los constituyentes iónicos excede un cierto nivel. El *primer acontecimiento de la litogénesis* es la formación de un microcristal, seguido de un crecimiento cristalino después de la agregación de los cristales. Por lo tanto, son tres los factores fundamentales que controlan la litogénesis: crecimiento, agregación cristalina y el estado de saturación de la orina que depende de la concentración o, más precisamente, de la actividad de los iones que forman los cálculos. Existen en la orina promotores que favorecen estos procesos e inhibidores que los retardan. Según esta hipótesis, se cree que diversas sales inducen la precipitación y cristalización de otras sales. El oxalato de calcio provocaría la precipitación de fosfato cálcico y de urato y, recíprocamente, el urato monosódico induce la cristalización de oxalato y fosfato de calcio, explicando el hecho conocido de la composición mixta de los cálculos urinarios. El equilibrio entre cristaloides y coloides no depende sólo de la concentración urinaria sino también del pH urinario y del déficit de inhibidores de cristalización como: pirofosfatos, magnesio, citrato, nefrocalcin, β2-microglobulina, glicosoaminoglicanos y ARN. El cálculo renal también contiene matriz orgánica, la cual está compuesta mayoritariamente por la glicoproteína de Tam-Horsfall. De lo dicho antes, se permite sacar una conducta terapéutica (reducción de uratos en la litiasis cálcica, y de la calciuria en la litiasis oxálica). El pH urinario juega un papel importante, su descenso favorece la precipitación de cistina y ácido úrico y su aumento, la de sales de calcio y fosfato. Como inhibidores de la cristalización se conocen los pirofosfatos inorgánicos, el magnesio y los citratos, y otros como los glucosa-aminoglicanos. Cada uno de ellos tiene una acción inhibidora selectiva sobre los procesos de crecimiento y agregación cristalina. También estos hechos tienen una aplicación terapéutica.

Cuadro 21.3.2. Composición de los cálculos: porcentaje según su localización

Tipo de cálculo	*% vesicales*	*% renales*
Ácido úrico	63	7
Fosfato cálcico	30	34
Oxalato cálcico	7	59

Cuadro 21.3.3. Litiasis renal. Litogénesis

Factores físico-químicos	
Saturación de la orina	
Formación de microcristal	
Crecimiento cristalino	
Favorecedores	
Oxalato cálcico →	Fosfato cálcico y urato
Urato monosódico →	Oxalato y fosfato cálcicos
pH ácido →	Cistina y ácido úrico
pH básico →	Calcio y fosfato
Inhibidores	
Pirofosfatos	
Magnesio	
Citratos	
Glucosa-aminoglicanos	

Causas generales. Existen una serie de causas favorecedoras de tipo general y local que se imbrican en muchos casos de litiasis renal. Entre las generales (Cuadro 21.3.4) se destacan la inmovilización, deshidratación, infecciones diversas, disvitaminosis, hipercalciuria idiopática, acidosis tubular, síndrome de Fanconi, hiperparatiroidismo e hipotiroidismo. La inmovilización es un factor frecuente, actuando a través de la desmineralización ósea, con balance cálcico negativo e hipercalciuria; la frecuencia es todavía mayor cuando la inmovilización va unida a parálisis, como ocurre en la poliomielitis y traumatismos medulares. Las vitaminopatías son un factor litógeno posible, tanto si se trata de una hipovitaminosis A, como de una hipervitaminosis D. La hipercalciuria idiopática también favorece la litiasis, pero no es un factor determinante por sí solo. El hiperparatiroidismo constituye un 3-5% de las causas de litiasis renal y nefrocalcinosis; un 80% de los casos de hiperparatiroidismo cursan con litiasis urinaria, aunque en la infancia la frecuencia es muy baja.

Causas locales. Incluyen las malformaciones de las vías urinarias (estenosis pieloureteral, estenosis vesicoureteral, RVU, duplicidad pieloureteral y riñón en herradura) y otras, como la vejiga neurógena e infección urinaria, cuyos microorganismos causantes más frecuentes (*Proteus,*

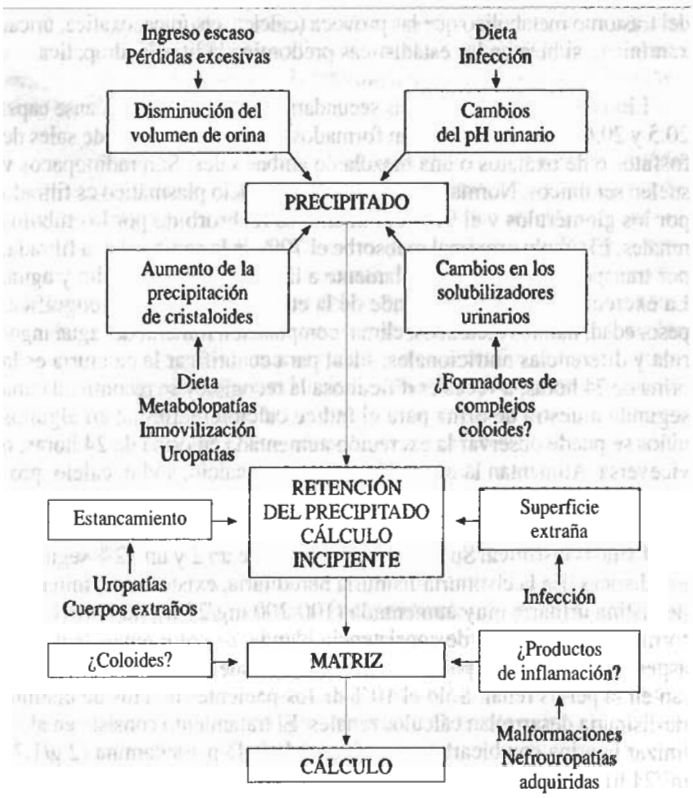


Figura 21.3.2. Esquema patogénico de la litiasis.

Cuadro 21.3.4. Litiasis renal. Etiología

Causas generales	***Malformaciones renourinarias***
Inmovilización. Deshidratación	Estenosis pieloureteral
Infecciones diversas	Estenosis vesicoureteral
Disvitaminosis	Reflujo vesicoureteral
Hipercalciuria idiopática	Riñón en herradura
Acidosis tubular renal	Vejiga neurógena
Síndrome de Fanconi. Cistinuria	Duplicación pieloureteral
Hiperparatiroidismo	
Hipotiroidismo	***Infección tracto urinario***

E. coli y *Klebsiella*) producen alcalinización de la orina y gran producción de amonio, favoreciendo la precipitación de estruvita (fosfato amónico magnésico) y de fosfato cálcico lo que, a su vez, cronifica la infección urinaria.

Constitución de los cálculos. Los cálculos son cuerpos sólidos, en los que hay que distinguir la matriz orgánica y la porción cristalina. La *matriz orgánica* constituye la estructura fundamental sobre la que se depositan los cristales; representa del 1 al 5% del peso del cálculo y está formada principalmente por glucoproteínas y ácido condroitinsulfúrico. La *porción cristalina* de los cálculos constituye el 90-95% de su peso. El aumento de tamaño se realiza por aposición de láminas en múltiples capas, o bien a expensas de estructuras radiales, aunque también es posible la formación mixta; otros cálculos presentan un crecimiento homogéneo y cristalino sin formar capa alguna. La estratificación concéntrica (Fig. 21.3.3) es observada, sobre todo, en los cálculos de uratos y fosfatos; en cambio, la estructura radial es más propia de los de oxalato (Fig. 21.3.4). Aunque son raros los cálculos puros, las litiasis renourinarias se clasifican según la composición del cálculo: son litiasis frecuentes las cálcicas (fosfatos u oxalatos), fosfáticas (brushita, estruvita, apatita), oxálica y cálcicas mixtas; litiasis raras las úricas, cistínica, fibrínica, hematínica, xantínica, glicínica, ocronótica y sulfamídica.

La anormalidad metabólica más frecuente en niños como causa de litiasis renal es la *hipercalciuria*. La presencia de cálculos formados principalmente por calcio es alta en América del Sur y baja en niños afroamericanos, en los cuales se ha observado una excreción baja de calcio.

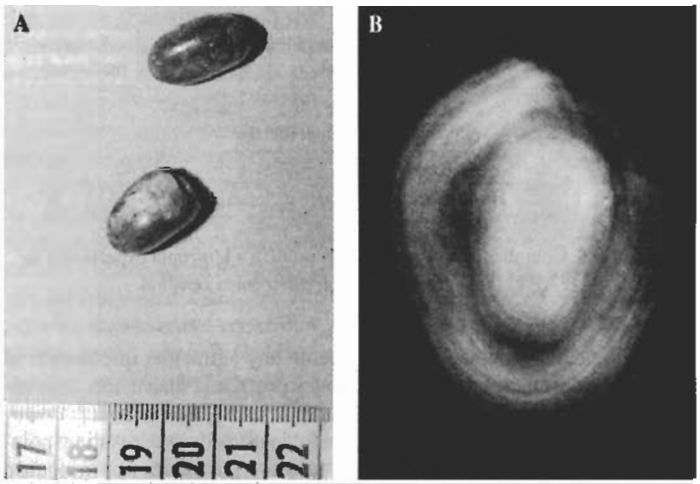


Figura 21.3.3. A) Cálculo cálcico vesical. B) Radiografía del cálculo anterior.

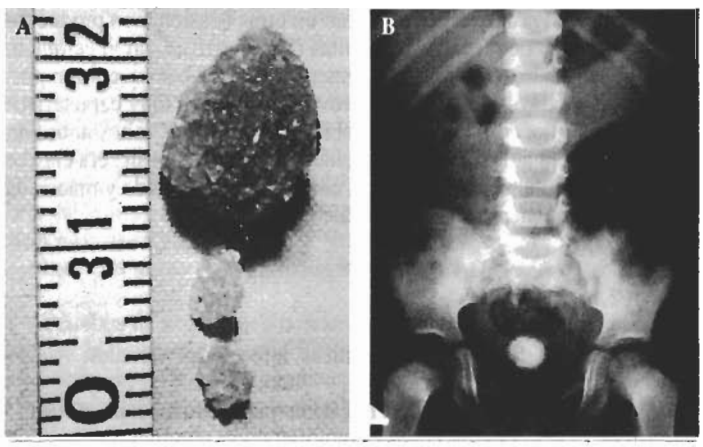


Figura 21.3.4. A) Cálculo coraliforme vesical. B) Radiografía del caso anterior.

SINTOMATOLOGÍA

Anamnesis. En la historia clínica debe quedar reflejada la edad y sexo del paciente, la ingesta diaria de líquidos, el hábito alimentario, la coexistencia de enfermedad metabólica, síndrome de malabsorción intestinal, inmovilización prolongada y los posibles síntomas asociados. Asimismo, hay que tener en cuenta si el paciente tiene antecedentes de litiasis urinaria previa, si hay confirmación del tipo de cálculo expulsado o extraído o si ha sido sometido a intervención quirúrgica sobre el aparato urinario. Es obligado el interrogatorio sobre los antecedentes familiares de cálculo, de uropatías malformativas o de enfermedades metabólicas. Los síntomas clínicos son muy variables dependiendo, sobre todo, de la edad del paciente y de la localización del cálculo.

Lactante. A esta edad los síntomas son inespecíficos y raramente harían pensar en la posibilidad de litiasis urinaria, salvo que aparezcan síntomas concretos, como la emisión de orinas hematúricas o purulentas. Destacan irritabilidad, inquietud, llanto, trastornos gastrointestinales en forma de rechazo del alimento, vómitos y diarrea, que pueden originar una deshidratación.

Párvulo y escolar. La sintomatología es más característica. El *dolor* suele ser dominante, con carácter más o menos agudo, localizado en región abdominal, fosa lumbar o periné. En niños mayores puede ya tener la expresión característica de crisis de *cólico nefrítico*, aunque dicha situación no sea frecuente en la infancia. Las crisis típicas comienzan de forma brusca, sin sintomatología previa, a veces después de viajes y transgresiones dietéticas. El dolor aparece en la región lumbar e irradia en forma descendente hasta los genitales, siguiendo el trayecto ureteral, sin que sea fácil precisar el punto de mayor intensidad; otras veces es difuso en

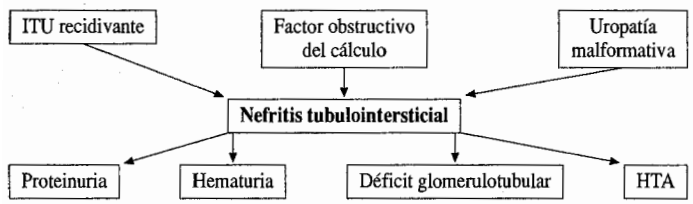


Figura 21.3.5. Complicaciones en la litiasis renal. En la propia experiencia de 112 casos, 31 (27,5%) presentaron pielonefritis crónica residual.

toda el área abdominal. Secundariamente hay agitación, que impide al niño permanecer en reposo. En ocasiones destaca la distensión abdominal, con íleo reflejo, que regresa al ceder la crisis. Los *síntomas urinarios* están presididos por oliguria, emisión de orina oscura, disuria y polaquiuria. A veces predomina la orina turbia y purulenta por infección urinaria. Todos los síntomas pueden ser ligeros, con duración de unas horas, o más intensos en las formas prolongadas, que duran días y semanas. El dolor cólico renal es debido a la emigración de un cálculo que, desde la pelvis, progresa por el uréter; en otras ocasiones es producido por malformaciones renales congénitas (hidronefrosis, riñón ectópico, riñón en herradura), u obstrucción ureteral adquirida por coágulos o pus. Las litiasis yuxtavesical y vesical provocan síntomas muy característicos: nerviosismo, dolor, vómitos, fiebre, llanto, disuria, saltos al orinar, polaquiuria, hematuria, orina turbia, incontinencia, enuresis; era clásico el estiramiento del pene por el niño, con mano humedecida y macerada por contacto frecuente con los genitales y la orina.

COMPLICACIONES

Se producen de tres tipos: mecánicas, infecciosas y renales.

Complicaciones mecánicas. El cálculo puede provocar un obstáculo al paso de la orina desarrollando una dilatación por encima, variable dependiendo del tamaño y localización del cálculo, así como del tiempo de evolución. Por técnicas de imagen se pueden observar dilataciones calicilares en forma de bolas, hasta ureterohidronefrosis y, en algunos casos, anulación funcional por obstrucción completa que se recupera al suprimir precozmente el obstáculo, pero que puede ser irreversible si se desconoce y persiste la obstrucción. La complicación más grave es la *anuria*, que requiere medidas terapéuticas de verdadera urgencia.

Complicaciones infecciosas. Son más frecuentes en la litiasis cálcica, con la posibilidad de cronificación a pesar del tratamiento correcto; cuando se consigue curarlas, recidivan con facilidad. Los microorganismos son los habituales, predominando *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*, enterococo, estafilococo y *Pseudomonas*. Siempre que sea diagnosticada una litiasis renal, hay que investigar mediante examen citobacteriológico y cultivos repetidos, la posibilidad de una pielonefritis que, a menudo, será subclínica. La infección puede establecer un círculo vicioso y acarrear nuevos depósitos de fosfato cálcico y otras sales sobre el cálculo primitivo, hasta formar cálculos gigantes, que llegan a modelar la forma de la pelvis renal (cálculos coraliformes).

Complicaciones renales. El parénquima renal puede afectarse como consecuencia de las infecciones urinarias recidivantes, asociadas al factor obstructivo del cálculo, dando lugar en los casos extremos a lesiones histológicas de tipo túbulo intersticial, sobre todo cuando la litiasis es de larga evolución. Las alteraciones que pueden aparecer son proteinuria, microhematuria y déficit funcional tubular y glomerular en fases avanzadas, al igual que la hipertensión arterial (Fig. 21.3.5).

ASPECTOS CLÍNICOS ESPECIALES

Dentro del grupo de litiasis llamadas metabólicas, interesan algunos aspectos de las más frecuentes, según la composición de los cálculos y del trastorno metabólico que las provoca (cálcica, cistínica, oxálica, úrica, xantínica), si bien en las estadísticas predomina la litiasis idiopática.

Litiasis cálcica. Es la litiasis secundaria a hipercalciuria (véanse caps. 20.5 y 20.6). Los cálculos están formados de calcio en forma de sales de fosfatos o de oxalatos o una mezcla de ambas sales. Son radioopacos y suelen ser únicos. Normalmente, el 60% del calcio plasmático es filtrado por los glomérulos y el 99% del mismo es reabsorbido por los túbulos renales. El túbulo proximal reabsorbe el 70% de la carga cálcica filtrada, por transporte pasivo y paralelamente a la reabsorción de sodio y agua. La excreción del calcio depende de la etnia del niño, área geográfica, peso, edad, hábitos dietéticos, clima, composición mineral del agua ingerida y diferencias nutricionales. Ideal para cuantificar la calciuria es la orina de 24 horas; a veces es dificultosa la recogida y se recomienda una segunda muestra de orina para el índice calcio/creatinina; en algunos niños se puede observar la excreción aumentada en orina de 24 horas, o viceversa. Aumentan la excreción urinaria de calcio: sodio, calcio, proteínas, vitamina C y vitamina D.

Litiasis cistínica. Su incidencia varía entre un 2 y un 12% según las estadísticas. En la cistinuria-lisinuria hereditaria, existe una eliminación de cistina urinaria muy aumentada (100-200 mg/24 h), que provoca la formación de cálculos de consistencia blanda, de color amarillento con aspecto céreo y radioopacos. La localización suele ser bilateral y asientan en la pelvis renal. Sólo el 10% de los pacientes afectos de cistinuria-lisinuria desarrollan cálculos renales. El tratamiento consiste en alcalinizar la orina con bicarbonato y el uso de la D-penicilamina (2 g/1,73 m^2/24 h).

Litiasis oxálica. Los efectos patológicos del oxalato se deben a la insolubilidad del oxalato cálcico en los líquidos y órganos corporales. La saturación en la orina forma cristales de oxalato cálcico que provocan la formación de litiasis renal. Aproximadamente un 75% de los cálculos renales, tanto en niños como en adultos, están formados por oxalato cálcico. La hiperoxaluria idiopática asociada a litiasis renal es la forma más frecuente del proceso hiperoxalúrico. Las consecuencias más graves de la hiperoxaluria son secundarias a la formación excesiva de oxalatos, como ocurre en las hiperoxalurias primarias. Han sido descritos dos tipos de hiperoxalurias primarias; ambos presentan el mismo tipo de herencia: AR. El tipo I está causado por una actividad deficiente de la enzima peroxisomal alanina-glioxilato-amino-transferasa (AGT). La deficiencia o la acción alterada de dicha enzima se manifiesta por la acumulación de glioxilato, que se convierte en oxalato y glicolato. El gen que codifica la AGT se localiza en la punta del brazo largo del cromosoma 2, identificándose una serie de mutaciones y polimorfismos que configuran los fenotipos enzimáticos. La enfermedad muestra gran heterogeneidad en los fenotipos químicos y bioquímicos así como en el genotipo molecular.

La *hiperoxaluria primaria* se caracteriza por depósito de cristales de oxalato y calcio en riñones en forma de litiasis o nefrocalcinosis que pueden desencadenar la insuficiencia renal crónica. Dichos depósitos se pueden localizar también en médula ósea, retina, corazón y arterias. La enfermedad se sospecha cuando la eliminación de oxalato urinario es superior a 1,2 mmol (105 mg)/1,73 m^2 con aumento del glicolato urinario. La hiperoxaluria primaria tipo I presenta cuatro formas clínicas: a) forma rara infantil con precoz nefrocalcinosis y rápida evolución a insuficiencia renal crónica terminal. b) Inicio tardío con aparición ocasional de cálculos en edades avanzadas. c) La forma más frecuente con litiasis recurrente y sucesiva insuficiencia renal, diagnosticándose en la infancia o adolescencia. d) Forma rara, que se diagnostica después de la recurrencia de la enfermedad tras un trasplante renal.

Algunos pacientes son asintomáticos y diagnosticados por los antecedentes familiares. La historia familiar desempeña un papel importante en el diagnóstico, como es la presencia de hermanos, consanguinidad o inexplicables muertes súbitas en hermanos. La espectroscopia por infrarrojos es importante para la identificación y análisis cualitativo de los cálculos, mostrando cristales monohidrato de oxalato cálcico. Un *diagnóstico definitivo* requiere la determinación e inmunorreactividad de la AGT en tejido hepático (muestra hepática fresca y de peso mínimo de 4 mg). En poblaciones seleccionadas, un diagnóstico molecular directo

puede ser efectuado para buscar la mutación 1244T en pacientes magrebíes. La búsqueda de mutaciones frecuentes (G630A, T853C, G170R) no reemplaza el estudio enzimático en la hiperoxaluria primaria.

El *diagnóstico prenatal* puede ser efectuado por el ADN obtenido de las vellosidades coriónicas (10-12 semana de gestación) o del líquido amniótico (13-17 semana de gestación).

Tratamiento. Medidas conservadoras deben ser iniciadas ante la sospecha o diagnóstico de la enfermedad y van encaminadas a conseguir niveles normales en las concentraciones de oxalato y calcio. Se aconseja el aporte de citrato sódico o potásico a dosis de 100-150 mg/kg/día. Si no se logra la inhibición de la cristalización, se puede intentar con aporte de bicarbonato sódico, magnesio u ortofosfato. La restricción de alimentos ricos en oxalato como fresas, remolacha, café y nueces, no se recomienda pues no se ha demostrado la relación directa entre alimentación y enfermedad. La respuesta a la piridoxina (cofactor de la AGT) se comprueba en el 10 al 40% de los pacientes; la dosis inicial es de 2 a 5 mg/kg/día, pudiendo alcanzar dosis de 10 a 20 mg/kg/día. La respuesta a la piridoxina puede retrasar la aparición de insuficiencia renal crónica.

El *tratamiento quirúrgico* debe evitarse por el posible daño renal y alteración funcional de los riñones. La *diálisis convencional* no es útil para la hiperoxaluria primaria, pues no llega a efectuar una eliminación suficiente de oxalato; en estos pacientes los niveles de oxalato se sitúan entre 80 y 60 mmol/L (normalidad por debajo de 7 mmol/L). Se aconsejan sesiones de hemodiálisis que oscilen de seis a ocho horas, utilizando membranas de flujo alto. Han sido utilizados trasplantes dobles (hígado, riñón) con éxito. La supervivencia es del 80% a los 5 años y del 70% a los 10 años.

La *hiperoxaluria tipo II* presenta un curso clínico menos grave que la del tipo I. El gen ha sido localizado en 9q11.p11. La edad media es de alrededor de 15 años. La litiasis renal conduce a insuficiencia renal crónica en los adultos en un 12% aproximadamente. El tratamiento consiste en aporte alto de líquidos e inhibidores de cristalización.

Litiasis úrica. Es poco frecuente en el niño a diferencia de su alta incidencia en el adulto. Al igual que en la cistinuria, se observa en pacientes con eliminación de orina ácida (pH = 5). Cuando los cálculos son puros de ácido úrico resultan radiotransparentes, siendo opacos cuando se asocian a oxalatos y calcio. Existen formas con hiperuricemia o hiperuricosuria y otras en que dichos parámetros son normales. La causa principal de litiasis úrica es la hiperuricemia secundaria a leucemia y síndromes mieloproliferativos. Las causas más raras son el déficit total o parcial de hipoxantina-guanina-fosfororribosil-transferasa (HGPT), que es una afección hereditaria de transmisión recesiva ligada al sexo. El déficit total configura el *síndrome de Lesch-Nyhan* (véase cap. 12.11), muy raro, que asocia encefalopatía, nefritis intersticial con hiperuricemia con o sin litiasis y anemia macrocítica. Los déficit parciales son más frecuentes y dan litiasis úrica precozmente con gota y alteraciones neurológicas. El defecto de reabsorción de ácido úrico se asocia a otras anomalías tubulares en tubulopatías complejas, como el síndrome de Fanconi. La *litiasis úrica idiopática* se da en pacientes con defecto de la amoniogénesis con orinas ácidas, por lo que se tratará con alcalinos y alopurinol si existe hiperuricemia.

Litiasis xantínica. La xantinuria es entidad muy poco habitual transmitida con carácter AR y se debe a un déficit enzimático de xantina-oxidasa. La xantinuria está elevada (> 15 mg/1,73 m^2/día) y el ácido úrico en sangre y orina está descendido. Los cálculos son radiotransparentes, salvo si son mixtos (oxalato cálcico). No hay tratamiento específico. La alcalinización de la orina es beneficiosa y el alopurinol disminuye la excreción de xantina y aumenta la de hipoxantina, que es más soluble.

Litiasis por infección. En algunas infecciones urinarias, los gérmenes patógenos causantes producen alcalinización y alta producción de amonio, tal como ocurre en las debidas a *Proteus* y, a veces, en las originadas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y otros agentes. La citada alteración metabólica favorece la precipitación de estruvita (fosfato amónico-magnésico) y de fosfato cálcico que, a su vez, favorecen la cronificación de la infección. Estos cálculos pueden aumentar de tamaño y llegar a ser coraliformes, abarcando prácticamente el sistema pelvi-calicilar. Para prevenir infecciones persistentes o recurrentes, conviene extraer el cálculo completo que, a la vez, evita la posibilidad de pielonefritis crónica, piohidronefrosis y destrucción del parénquima renal. Pueden ser observados cálculos en pacientes con malformaciones urológicas que provocan retención urinaria. En niños y adolescentes, el debut de una litiasis renal puede ser la presencia de una infección de orina.

DIAGNÓSTICO DE LA LITIASIS URINARIA

Diagnóstico diferencial. Comprende, ante todo, los procesos causantes de dolor abdominal (véanse caps. 15.14 y 15.17) y los que cursan con los síntomas urinarios citados.

Diagnóstico por imagen. La *radiografía simple* lumboabdominal confirmará la existencia de litiasis (excepto la úrica y xantínica), con el número de cálculos, su tamaño y localización: son claramente radioopacos los cálculos de oxalato, fosfato y carbonato de calcio y débilmente radioopacos los de cistina y fosfato amónico-magnésico. La *UIV* es necesaria para descubrir los cálculos transparentes y para evidenciar el estado anatómico de las vías urinarias. La *ecografía* es la primera técnica diagnóstica, mostrando la morfología del parénquima renal y de vías urinarias, las litiasis, tanto radioopacas como radiotransparentes y las malformaciones asociadas.

Examen del cálculo. La simple inspección puede orientar respecto a la composición del cálculo; sin embargo, serán el examen químico, densitometría, cristalografía física y la difractometría con rayos X los que permitirán conocer con exactitud sus componentes.

Laboratorio. El *estudio de la función renal* tiene interés para conocer la repercusión que la litiasis ha tenido sobre el riñón y para establecer el pronóstico. Son imprescindibles exámenes de orina para determinar la leucocituria y bacteriuria, así como pruebas de función glomerulotubular. No siempre la asociación de insuficiencia renal y litiasis debe interpretarse como que la primera sea secundaria a la segunda; en ocasiones la litiasis es secundaria a una nefropatía crónica. La *exploración metabólica* abarcará al estudio fosfocálcico (calcio y fósforo en sangre, parathormona circulante, calciuria con dieta hipocálcica, test de PAK); del ácido oxálico (ácido oxálico en sangre y orina, ácido glioxílico, glicocólico y glicérico en orina); de los aminoácidos (aminograma plasmático y urinario); de las purinas (ácido úrico en sangre y orina, xantina en orina); equilibrio ácido-básico (pH y otros parámetros en sangre y orina), y citroquelación (magnesio y ácido cítrico en orina).

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Prevención. Es de gran importancia debido a la frecuencia de las recidivas, que varía desde un 15 a un 50% de los casos. Su finalidad es disminuir la concentración de las sustancias formadoras de los cálculos, y aumentar su solubilidad. Una de las medidas más efectivas es producir una diuresis intensa mediante la ingesta de abundantes líquidos, que varía según la edad del niño y debe ser mantenida de noche, para evitar la mayor concentración urinaria nocturna. En las enfermedades con prolongada inmovilización es preciso combatir la hipercalciuria mediante masajes intensos y terapéutica cinética. Hay que disminuir el aporte exógeno de las sustancias que constituyen los cálculos, estableciendo dietas alimenticias especiales, asociadas o no a terapéutica medicamentosa.

Recomendaciones generales. La *dieta* será adecuada a cada tipo de litiasis (cálcica, úrica, oxálica). La ingesta de *líquidos* ha de ser abundante (de bajo contenido en calcio, bicarbonatada). Tiene interés la *modificación del pH urinario*: la "acidificación" se realizará con cloruro amónico o, mejor, con ácido ascórbico (1-3 gramos al día en cuatro dosis) en las litiasis por fosfato cálcico y carbonato cálcico; la "alcalinización" se efectúa con bicarbonato sódico (150 mg/kg/24 h, en cuatro o más dosis diarias) en las litiasis úricas y cistínicas.

Régimen de vida. Se evitarán las inmovilizaciones prolongadas y, en el caso de que sean imprescindibles (accidentes, yesos), se prescribirá una fisioterapia con movilización pasiva, teniendo presente que los ejercicios muy enérgicos o los viajes largos pueden dar lugar a la movilización del cálculo enclavado.

Terapéutica del cólico nefrítico. Se aconseja *reposo en cama, inmersiones* en bañera con agua caliente y aplicación de *calor local* (esterilla) en las fosas renales. Se procurará una ingesta abundante de *líquidos* (agua o té). Si hay ITU se prescribirán *antibióticos* o *quimioterápicos*. Dada la patogenia del dolor cólico renal, se ha demostrado que los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas o disminuyen la diuresis alivian el dolor, además de los analgésicos y espasmolíticos:

Desmopresina intranasal: 10-20 µg, dosis única. Si en 30 m persiste el dolor:

Diclofenaco: 1 mg/kg IM. Niños > 12 años ó 40 kg: 50 mg. Si no cede en 30 m, se repite otra dosis. Si fracasa este tratamiento (< 5%):

Meperidina: 1-1,5 mg/kg/dosis IM o EV. Niños > 50 kg: 50-150 mg.

Tratamiento de mantenimiento:

Metamizol: 10-20 mg/kg/dosis/6 h IM, EV o VR.

N-butilbromuro de hioscina: VO, IM, EV o VR. Niños < 12 años: 5-10 mg/8 h. Niños > 12 años: 20 mg/8 h.

Eliminación del cálculo. Se suele efectuar mediante *litotricia extracorpórea*. Hasta el momento actual con los litotritores de segunda generación la litotricia extracorpórea con actividad piezoeléctrica o EPL (*Extracorporeal Piezoelectric Lithotripsy*) y la litotricia extracorpórea con campo magnético o ESL (*Electromagnetic Shock Wave Lithotripsy*), se ha asistido en todos los ámbitos de la urología a un cambio espectacular en el tratamiento de la litiasis urinaria. Solamente requieren anestesia los lactantes y niños muy pequeños que no pueden mantenerse quietos durante las sesiones. Puede ocurrir, en la mitad de los casos, una hematuria macroscópica después del tratamiento, así como requerir analgesia en algunos por las molestias o aparición de fiebre. Son *contraindicaciones* las alteraciones de la coagulación, pielonefritis aguda, HTA grave, obstrucción de la vía excretora, riñones trasplantados, riñón no funcionante irrecuperable, calcificaciones arteriales y embarazo en la adolescente. Para la mayoría, el sistema piezoeléctrico es el ideal para la edad pediátrica.

Vía percutánea. Perfeccionada en los últimos años, consiste en la introducción de un pieloscopio que explora la vía excretora. El cálculo puede ser extraído con una pinza operatoria.

Vía endoscópica. La ureterorrenoscopia consiste en la exploración instrumental del uréter y de la pelvis renal con visión directa, permitiendo realizar la litotricia electrohidráulica o EHL (*Electrohydraulic Lithotripsy*) y litotricia con láser o LISL (*Laser Induced Shock Wave Lithotripsy*) o ureterolitopalaxia o extracción del cálculo con pinza a través del ureterorrenoscopio.

Vía quirúrgica. Según la localización del cálculo en vías urinarias se pueden efectuar diferentes tipos de intervención quirúrgica a cielo abierto: ureterolitotomía, pielolitotomía, pielocalicolitotomía, nefropielocalicolitotomía, nefrolitotomía, cistolitotomía, nefrectomía. Hay que proceder a la corrección de cualquier anomalía, congénita o adquirida de las vías urinarias. La posibilidad de técnicas menos agresivas ha reducido a un 5% las indicaciones quirúrgicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Catalano-Pons C, Bargy S, Schlecht D et al. Sulfadiazine-induced nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 928-31.
- Cochat P, Collard L. Primary hyperoxalurira. En: Auner ED, Harman WE, Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins: 2004. p. 807-16.
- Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in UK. *Arch Dis Child* 2003; 88: 962-5.
- Cruz Hernández M, García García L, Pérez Prado C. Nefrocalcinosis y litiasis urinaria. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 6ª ed. Barcelona: Espaxs, 1989. p. 1492.
- García García L. Nefrocalcinosis y litiasis urinaria. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1539.
- García García L, Pérez Prado C. Nefrocalcinosis y litiasis urinaria. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona: Espaxs, 1994. p. 1646.
- Gómez Pascual JA, López Rueda B, Soler Martínez J et al. Treatment of childhood lithiasis using extracorporeal shock lithotripsy. *Arch Esp Urol* 2003; 56: 927-32.
- Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment and outcome of primary hiperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 986-91.
- Jones C, Mughal Z. Disorders of mineral metabolism and nephrolitiasis. En: Postlehwaite R. Clinical pediatric nephrology. 3ª ed. Oxford: Oxford Univ Press, 2003. p. 73-101.
- Milosevic D, Rinat Ch, Batinic D et al. Genetic analysis - a diagnostic tool for primary hiperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 986-91.
- Tan AH, Al-Omar M, Denstedt JD et al. Ureteroscopy for pediatric urolithiasis: an evolving first-line therapy. *Urology* 2005; 65: 153-6.
- Yuen XP, Lai CK, Toug GM et al. Novel mutations of the AGXT gene causing primary hiperoxaluria type I. *J Nephrol* 2004; 17: 436-40.

21.4 Infecciones del tracto urinario

M. García-Fuentes, D. González-Lamuño

Las infecciones del tracto urinario (ITU) suponen un problema clínico frecuente y potencialmente importante durante la edad pediátrica, que agrupa distintas situaciones clínicas, cuyo denominador común es la presencia de organismos patógenos en el tracto urinario. Las ITU constituyen el motivo de consulta pediátrica más frecuente en relación con el aparato urinario durante cualquier época del año y a cualquier edad, representando un problema clínico de primer orden, no sólo por su elevada frecuencia, sino por la importancia que tienen su detección y tratamiento precoces. La infección del parénquima renal supone un potencial peligro vital, pudiendo además repercutir en el futuro crecimiento del órgano y derivar en insuficiencia renal y en otras complicaciones a largo plazo. La dificultad diagnóstica de las ITU en los niños, sobre todo en los más jóvenes, radica en que, con frecuencia, no se acompañan de síntomas urinarios orientativos, presentándose a menudo como un proceso febril sin foco aparente, o incluso cursar sin ninguna clínica (infección latente).

Debido a que en la edad pediátrica frecuentemente existe dificultad en la localización de la infección a lo largo del tracto urinario, ciertos términos clásicos, como cistitis, pielitis o pielonefritis se usan poco, empleándose el más genérico de infección del tracto urinario, que no presupone la localización de la infección. No obstante, como se analizará más adelante, desde un punto de vista práctico es importante distinguir las ITU de vías bajas de las ITU de vías altas, por las posibles secuelas permanentes de estas últimas. Aunque, en general, los niños con infecciones urinarias de vías altas presentan fiebre, en ocasiones es difícil distinguir entre una infección urinaria de vías altas y de vías bajas basándose únicamente en criterios clínicos. Por otro lado, todo niño que ha padecido una ITU debe ser minuciosamente valorado y estudiado, ya que parte de ellos presentan una anomalía estructural o funcional del tracto urinario que requiere un seguimiento periódico.

Los métodos de diagnóstico con tiras reactivas y de imagen, entre los que destaca la ecografía y los estudios isotópicos, representan una importante ayuda diagnóstica y de seguimiento. Asimismo, la detección prenatal de situaciones de riesgo de anomalías del tracto urinario, y el empleo terapéutico de nuevos quimioterápicos y antibióticos está modificando la epidemiología, la clínica y el manejo de las ITU.

Prevalencia

La frecuencia de las ITU aguda tiende a disminuir, existiendo, sin embargo, una mayor proporción de ITU recidivantes relacionadas con uropatías malformativas. Aunque globalmente las ITU son más frecuentes en el sexo femenino y en varones no circuncidados, la proporción entre ambos sexos varía con la edad. La prevalencia estimada de ITU es de aproximadamente un 5% de niños menores de 2 años con fiebre sin foco aparente, suponiendo en algunas series hasta un 16% de las niñas menores de 2 años con fiebre sin foco aparente y temperatura axilar superior a 39 °C. Durante el período neonatal, en el que la vía de contagio es preferentemente hematógena, los varones padecen ITUs más frecuentemente que las niñas (relación hombres/mujeres de 2,5). La tasa de recurrencia de ITU neonatal se estima que es de un 25% y, en edades posteriores, de un 30% en los varones y un 40% en las niñas. Durante los primeros 12 meses de vida, la prevalencia es del 3-4% en niños frente a un 2% en las niñas. Después del primer año de edad, las mujeres padecen cinco veces más ITU que los varones, con un pico de frecuencia entre los 2 y 3 años. En general se estima que el riesgo de padecer una infección urinaria antes de la pubertad es del 3 al 5% en las niñas, y del 1 al 2% en los varones. Esta estimación no es exagerada, si se tiene en cuenta que en un 7-8% de las autopsias realizadas aparecen lesiones pielonefríticas, lo que supone que un número significativo de ITU no son diagnosticadas de forma adecuada.

ETIOLOGÍA

Las ITU se producen como consecuencia de la entrada de microorganismos de la flora intestinal en el tracto urinario a través de la uretra, siendo la vía hematógena más rara, exceptuando el período neonatal, en que domina la vía hematógena sobre la local. Sólo una minoría de los niños con ITU presentan una bacteriemia (4-5%) lo cual, junto al tipo de bacteriología, refuerza la hipótesis de que la mayor parte de las ITU fuera del período neonatal se deben a mecanismos ascendentes a partir de una colonización del área periuretral por patógenos entéricos uropatógenos. En más del 75% de las ITU agudas se aísla un solo agente, mientras que en las ITU crónicas no es raro encontrar varios patógenos. El microorganismo implicado con más frecuencia es *Escherichia coli*, responsable de más del 80% de las ITU en edad pediátrica. En orden descendente de frecuencia, otras bacterias implicadas incluyen a otros gérmenes gramnegativos, como *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter*, y gérmenes grampositivos como *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* y, raramente, *Staphylococcus aureus*.

El hallazgo de variedades infrecuentes depende de factores locales o del medio. Diferentes especies de *Pseudomonas* se aíslan con relativa frecuencia en niños con malformaciones de las vías urinarias, portadores de sondas, o que están recibiendo antibióticos de amplio espectro o a dosis elevadas. Del mismo modo, especies poco frecuentes, como *Aerobacter* o *Alcaligenes*, entre otros, suelen aparecer asociadas a los coliformes, confiriendo a la enfermedad un carácter crónico. En condiciones excepcionales pueden encontrarse hongos del tipo *Candida* y, aún más raramente, *Criptococcus* o *Torulopsis*, existiendo además la posibilidad de infecciones por protozoos (*Trichomonas* o *Schistosomas*).

Algunos microorganismos son capaces de producir una ITU a través de una diseminación hematógena, como la *Salmonella*, *Mycobacterium*, *CMV* y, más raramente, otros virus como los *adenovirus tipo 7 y 11*, asociados a episodios de hematuria macroscópica y los *papovavirus*. Acerca de los protoplastos, su verdadero papel patógeno es motivo de discusión. Son bacterias viables que han perdido su membrana celular como consecuencia de desarrollarse en medios desfavorables (por ejemplo, por una antibioterapia insuficiente), pero siguen sobreviviendo y multiplicándose. Cuando las condiciones son favorables, regeneran la membrana, el microorganismo se recupera y surge una verdadera infección urinaria.

PATOGENIA

La ITU se produce como consecuencia de la interacción entre un microorganismo y su huésped. A pesar de la presencia de *E. coli* uropatógeno en la flora fecal, más del 90% de la población nunca desarrollan una ITU, siendo, por tanto, necesario que concurran simultáneamente uno o varios factores del agente patógeno (virulencia, resistencia) o del huésped, para que se produzca una infección urinaria. En este sentido, en la patogenia de la infección de las mucosas del tracto urinario participan diferentes factores que se analizan a continuación y que incluyen la vía de llegada del microorganismo, la adhesión de las bacterias al epitelio, el daño tisular y, por último, y sólo en determinados casos, la invasión y diseminación de la infección. Factores del propio huésped en relación con sus mecanismos de defensa y otros factores asociados pueden favorecer la cronicidad de la infección.

Vías de infección

Excepto en el RN, la mayoría de las ITU se producen por vía ascendente o urinaria tras la entrada de un microorganismo que coloniza las inmediaciones del meato uretral, bien por la propia luz uretral o por sus paredes (vía intramural). La colonización es más habitual en niños no circuncidados y el paso de gérmenes patógenos desde la uretra hacia la vejiga ocurre con suma facilidad en la niña, en quien la uretra es corta y ancha con un esfínter más amplio que en el varón. También está facilitado su ascenso en ciertas malformaciones congénitas y en las vejigas inestables, en las que existe una falta de coordinación entre el músculo detrusor y el esfínter estriado de la uretra.

Se acepta que las bacterias pueden ascender por el tracto urinario, progresando contracorriente a lo largo del uréter, gracias a su movimiento *browniano*, pudiendo llegar al riñón aun en ausencia de alteraciones malformativas. Este mecanismo ascendente es el característico del RVU, al aumentar bruscamente la presión intravesical durante la contracción vesical. La instrumentación urológica (sondajes, endoscopias) también facilita el acceso de microorganismos y la ITU. Fuera del período neonatal, la *vía descendente hematógena* es mucho menos común aunque, dadas las características de la vascularización renal, cualquier infección sistémica puede sembrar de bacterias el riñón. Asimismo, tras la colonización ascendente de microorganismos, el propio riñón puede convertirse en foco hematógeno, diseminando gérmenes al torrente circulatorio que reinfectan de nuevo el órgano. De forma excepcional interviene la *vía linfática*, con paso de las bacterias del intestino a través de la circulación enterorrenal. Anteriormente se consideraba que esta vía de infección podría ser importante, debido a que las manifestaciones clínicas de las ITU coinciden con frecuencia con síntomas digestivos (vómitos y diarrea). Hoy se acepta que los trastornos digestivos son manifestaciones secundarias inespecíficas de la ITU y no suelen tener relación causal.

Factores ligados al huésped

Factores predisponentes. En relación con la edad, las ITU son más frecuentes durante los dos primeros años de la vida, aunque pueden aparecer durante toda la infancia. La mayor prevalencia de ITU se da en varones por debajo del año de edad y en niñas por debajo de los cuatro años. Entre los cinco y catorce años el descenso de incidencia en los varones es muy marcado, siendo este descenso menor en el sexo femenino. Las formas crónicas, sin embargo, abundan en niños mayores. En cuanto al sexo, existe un franco predominio por el femenino, siendo 5-6 veces más frecuente en las niñas que en los niños, salvo en los primeros meses de la vida.

La *herencia* juega un papel no bien determinado; sin embargo, existen evidencias de que los familiares de primer grado de niños con ITU están más predispuestos a padecer ITU. La presencia de factores constitucionales, como la que determina la capacidad de adherencia bacteriana, pudiera estar genéticamente determinada, o bien existir defectos inmunitarios y malformaciones con un componente de familiaridad. Las mujeres con ITU recurrentes tienen una mayor densidad de receptores para *E. coli* en el área periuretral. Por otro lado, determinados *déficit inmunitarios* pueden ser secundarios a factores constitucionales o a situaciones de malnutrición con cierta familiaridad. Los niveles bajos de IgA secretora predisponen a la infección y reinfección del tracto uri-

nario, facilitando la adherencia bacteriana. En condiciones normales, la secreción de IgA en las mucosas proporciona un tipo natural de defensa contra la colonización por los gérmenes patógenos intestinales, neutralizando las toxinas y bloqueando la adherencia de las fimbrias a las paredes vesical y uretral. La IgA secretora se origina en la uretra, vejiga e introito vaginal, y aumenta su secreción con la edad, lo cual explicaría la curación espontánea de infecciones recidivantes al llegar a la adolescencia. Por otro lado, algunos niños contienen en su orina receptores solubles que, al unirse a las bacterias, impiden su ulterior adhesión al epitelio y evitan la infección urinaria. La ausencia constitucional de dichos receptores sería un factor predisponente de padecimiento de ITU.

Las condiciones *anatomofisiológicas* del aparato urinario en la infancia tienen una gran importancia con respecto a la predisposición a padecer ITU. Ya se ha comentado que, en el varón no circuncidado, el riesgo de padecer una ITU es hasta de cuatro veces superior al de los varones circuncidados, tanto por las características de la mucosa como por la existencia de una posible obstrucción parcial del meato uretral. En el niño mayor, la uretra es larga y flexuosa, lo que dificulta la infección ascendente, mientras que en la niña la uretra es pequeña, ancha y recta, facilitando la ascensión de microorganismos. Estas peculiaridades son el motivo de la mayor incidencia de ITU en el sexo femenino, justificándose la menor diferencia que existe entre ambos sexos durante el primer año en el hecho de que en esta época de la vida el tamaño de la uretra es similar en ambos sexos y que, tanto en niños como en niñas, el factor suciedad (contacto con heces) es semejante. También son factores que predisponen a la ITU en los primeros meses de vida la disposición anatómica especialmente baja del riñón, el tono débil de la musculatura de pelvis y cálices renales, la frecuencia de RVU en los primeros días de vida, y la excesiva longitud de los uréteres, que puede motivar acodaduras y retención de orina. Asimismo, podría influir la intensidad de la circulación enterorrenal, con conexiones linfáticas que unen el intestino con los distintos tramos del tracto urinario.

Malformaciones y anomalías congénitas y adquiridas. Son factores patogénicos de suma importancia al producir estasis urinaria (estenosis a nivel pieloureteral o ureterovesical, válvulas de uretra posterior) o permitir el reflujo de orina desde la vejiga (RVU).

RVU primario. Es la anomalía urológica observada más frecuentemente en niños, con una prevalencia global del 1%, y una prevalencia de hasta el 40% en niños pequeños con ITU febril. La mayor parte de los RVU son consecuencia de una alteración del desarrollo de las uniones vésico-ureterales, presentando los uréteres un recorrido intramural acortado en su entrada en la pared de la vejiga, y sin formar un ángulo adecuado. Existe una agrupación familiar en su presentación, con un 10% de probabilidades de afectación de los familiares de primer grado. El RVU puede ser *secundario* a otras malformaciones que dificultan el vaciado vesical como, por ejemplo, la vejiga neurógena o la obstrucción de la uretra por estenosis uretrales o válvulas de uretra posterior. Para más datos, véase el capítulo 21.5. Desde el punto de vista fisiopatológico, la importancia del RVU radica, fundamentalmente, en que la vejiga vuelve a llenarse tras la micción con la orina procedente de los uréteres. Este vaciado vesical incompleto facilita la ITU con posibilidad de afectación renal. Por otro lado, la presión retrógrada que se produce durante la micción se transmite a las papilas renales, pudiendo contribuir al daño renal si dicha presión es anormalmente elevada. Se acepta que los niños no circuncidados con RVU o uropatía obstructiva tienen un especial riesgo de presentar ITU de repetición con secuelas en el parénquima renal.

Los niños con *anomalías obstructivas*, tanto anatómicas (válvulas de uretra posterior, estenosis de la unión urétero-pélvica, estreñimiento), neurológicas (mielomeningocele con vejiga neurógena) o funcional, tienen un riesgo significativo de desarrollar ITU ya que la orina retenida es un excelente medio de cultivo para la mayoría de los uropatógenos. Sin embargo, las anomalías obstructivas detectadas en niños con su primera ITU son infrecuentes (1-4%). Las obstrucciones deben sospecharse siempre que se tenga constancia de la presencia de anomalías urológicas en otros miembros de la familia o ante alteraciones genitourinarias en el examen clínico.

Factores vesicales. Alteraciones funcionales de la vejiga. Se ha demostrado experimentalmente que las bacterias introducidas en la vejiga, aun en número considerable, tienden a desaparecer espontáneamente después de un corto período de multiplicación. A ello contribuye la evacuación periódica de la vejiga mediante la micción y la secreción, por parte del epitelio vesical, de un moco rico en mucopolisacáridos que impide la adherencia de los agentes patógenos. El vaciado incompleto de la vejiga urinaria asociado a micciones poco frecuentes con aumento de tamaño de la vejiga, la micción apresurada e incompleta, la compresión por fecalomas a causa de estreñimiento y la presencia de residuo postmiccional, frecuente en niños con disfunción vesical, uropatías obstructivas y RVU, son situaciones que favorecen la aparición de una ITU. La existencia de trastornos funcionales de la vejiga, que cabe detectar mediante las *exploraciones urodinámicas* (medición del llenado y vaciado vesical, con registro de la presión abdominal y vesical, así como la actividad muscular perineal) puede condicionar ITU aun en ausencia de alteraciones orgánicas. En la inmadurez vesical, existen contracciones involuntarias no inhibidas del músculo detrusor de la vejiga, acompañadas de un refuerzo del tono del esfínter estriado para evitar las pérdidas urinarias. Dicha pérdida urinaria, no obstante, se produce si la presión vesical supera al tono uretral. La inmadurez vesical que representa el período de transición entre la vejiga del lactante (automática) y la del adulto (control voluntario), se manifiesta por incontinencia diurna o nocturna, polaquiuria y urgencia miccional. En la niña, la inmadurez vesical suele ir acompañada de ITU baja de repetición, probablemente por reflujo de pequeños volúmenes de orina desde la uretra hacia la vejiga durante las contracciones no inhibidas del detrusor, lo cual condiciona el ascenso de microorganismos. El estreñimiento favorece la aparición de una inestabilidad vesical responsable de infecciones de vías bajas y, en ocasiones, de RVU debido a la ocupación permanente de la ampolla rectal. El tratamiento con reeducación del patrón miccional, fármacos anticolinérgicos y laxantes, puede determinar la desaparición del trastorno urinario.

Factores fisicoquímicos de la orina. La osmolaridad urinaria elevada (> 600 mOsm/kg) o, por lo contrario, muy baja, son circunstancias que inhiben el crecimiento bacteriano. También inhiben dicho crecimiento una alta concentración de ácidos orgánicos o de urea, y el pH ácido (pH < 6). La proteína de Tamm-Horsfall tiene un papel discutible en la ITU, ya que, aunque *in vitro* se ha demostrado que se adhiere a los colibacilos, esto no ha podido ser demostrado *in vivo*.

Inmunidad. Las ITU de vías bajas no condicionan una respuesta inmune perceptible, pero una infección del parénquima renal sí provoca una producción de anticuerpos de tipo IgM, IgG e IgA. De manera específica, en las ITU por *E. coli* se puede detectar la presencia de anticuerpos séricos dirigidos contra el antígeno O y, menos frecuentemente, contra el antígeno K. Asimismo, en algunos pacientes con pielonefritis aguda se han encontrado anticuerpos antifimbrias P tipo I, y en otros casos se ha detectado un aumento de anticuerpos IgA frente al componente lipídico A de bacterias gramnegativas. Los anticuerpos anti *E. coli* (antígeno O) pueden ser demostrados también en la orina de pacientes con pielonefritis aguda. Básicamente, se trata de IgA secretoras, sintetizadas en el riñón o en la vejiga, que pueden ejercer un efecto protector al inhibir la adherencia bacteriana. En la pared muscular de la vejiga urinaria se sintetizan pequeñas cantidades de prostaglandinas cuya actuación es necesaria para mantener el tono normal vesical y, en los pacientes con "cistitis aguda", se constata un aumento de prostaglandina E_2. Esto explicaría el efecto beneficioso de los inhibidores de la prostaglandín-sintetasa (salicilatos, indometacina) en el tratamiento de las cistitis, al disminuir la sintomatología aguda y dolorosa del tracto urinario inferior.

Factores dependientes del microorganismo

La presencia de patógenos en la mucosa periuretral no es suficiente para causar una ITU. La adherencia de la bacteria a la células del urotelio es un proceso activo mediado por adhesinas bacterianas específicas y por receptores específicos de las células epiteliales. Por otro lado, tanto la virulencia como la resistencia de los microorganismos infectantes, desempeñan un papel importante en la patogenia de la ITU. El

conocimiento de estos factores patogénicos dependientes del germen patógeno ha modificado los conceptos sobre el desarrollo del daño renal que, clásicamente, se consideraba siempre secundario a RVU o uropatía obstructiva. Bacterias que colonizan el uroepitelio merced a sus factores de virulencia son capaces de alterar la dinámica del peristaltismo ureteral y alcanzar el parénquima renal, aun en ausencia de anomalías en el tracto urinario.

Virulencia del microorganismo. Intervienen las características propias de ciertas bacterias: a) cantidad de antígeno K (polisacárido capsular) de *E. coli* y *Klebsiella*; b) formación de exotoxina A en *Pseudomonas*; c) producción de ureasa en *Proteus*, con la consiguiente facilidad para la formación de cálculos de fosfato amónico-magnésico o estruvita; y d) la capacidad de adherencia del microorganismo, gracias a la presencia en su superficie de las "fimbrias" o "pili", adhesinas proteicas que permiten la adhesividad de las bacterias al uroepitelio.

Presencia de fimbrias. Las bacterias que poseen fimbrias pueden adherirse al urotelio y ascender hacia el riñón aun en ausencia de RVU. Estas adhesinas están codificadas por genes cromosómicos y plasmídicos, y son una condición esencial para la colonización del árbol urinario al interactuar con fracciones hidrocarbonadas que revisten las superficies de las células uroepiteliales y que actúan como receptores específicos del epitelio. *E. coli* es uno de los agentes con mayor capacidad de adherencia al tracto urinario por su riqueza en fimbrias, existiendo un receptor específico para dicha estructura en el uroepitelio (la D-galactosa-1-4 alfa-D-galactosa-1-beta). Gracias a los mecanismos de adherencia, las bacterias pueden resistir la acción limpiadora del flujo urinario y, además, les permite un contacto directo con la pared celular y obtener los nutrientes que necesitan para poder multiplicarse.

De acuerdo con las características de adherencia bacteriana, las distintas cepas bacterianas pueden clasificarse en "sensibles a la manosa" y "resistentes a la manosa". Esta propiedad depende del tipo de fimbria y de su especificidad de unión. Las fimbrias de tipo I o MS (sensibles a la manosa), tienen especificidad por los receptores que contienen D-manosa y facilitan la interacción entre las bacterias y los fagocitos. Las bacterias que poseen estas fimbrias tienen tendencia a fijarse sobre la proteína de Tamm-Horsfall, presente en la orina, lo que provocaría un aumento de la depuración bacteriana; gracias a esta mucoproteína, el tracto urinario estaría protegido frente a la adhesión de estas fimbrias. Las fimbrias de tipo I se encuentran en numerosas cepas, tanto patógenas, como no patógenas de *E. coli*, y no parecen desempeñar un papel importante en la génesis de las pielonefritis humanas. Las fimbrias tipo II, expresadas por algunos tipos de *E. coli*, no inhibidas por la manosa, actúan en receptores existentes, no sólo en las células uroepiteliales, sino también en los eritrocitos del grupo P, a los que aglutinan. Por eso se denominan *P. fimbrias*. Son propias de los *E. coli* productores de pielonefritis (75-95%) y menos en los causantes de cistitis (20%). Las *P. fimbria* tipo MR (resistentes a la manosa) permiten una adhesión importante de las bacterias al uroepitelio, aun en presencia de manosa. Puede prevenirse la infección con anticuerpos anti *P. fimbria* o mediante la administración simultánea de un análogo sintético del receptor específico. Ciertas cepas de *E. coli* que no son adherentes por no poseer *P. fimbria* pueden, en función del medio de cultivo, adquirir las *P. fimbrias* y volverse adherentes. A pesar de ello, experimentalmente ha podido demostrarse que una misma cepa de *E. coli* puede ser tan nefrotógena en su fase no fímbrica como en su fase fímbrica. La densidad de los receptores específicos en el uroepitelio, variable de un individuo a otro podría ser, asimismo, un elemento importante. Existen, además, mecanismos de adhesividad inespecífica que resultan de interacciones hidrofóbicas, como las que se producen entre el glucocálix, glúcido de origen bacteriano, y el moco vesical.

Factores bacterianos de resistencia. Han aumentado en los últimos años como consecuencia del uso de antibióticos. Las bacterias modifican los receptores para el medicamento, disminuyen la capacidad de penetración, lo destruyen y abren nuevas vías metabólicas. Estas mutaciones cromosómicas, o "plásmidos", están constituidas por ADN extracromosómico transmisible por los genes llamados "transposones".

Producción de daño renal

Los agentes patógenos pueden llegar al parénquima renal a partir de un RVU primario o secundario a una obstrucción del tracto urinario, o como consecuencia de la alteración del peristaltismo ureteral condicionado por la infección de ciertos tipos de gérmenes, como *E. coli*. En el caso de que haya un reflujo intrarrenal, la orina infectada llegará al parénquima. Cuando esto sucede, si no se ha instaurado un tratamiento antibacteriano, se establece una interacción bacteria-huésped que pondrá en marcha los mecanismos de inflamación con producción de daño renal permanente o pasajero en función de la intensidad de la infección y del tratamiento que se administre.

Los uropatógenos, una vez han alcanzado el parénquima renal, son capaces de generar una gran respuesta inflamatoria estimulando ciertas funciones de los fagocitos. En este sentido, pueden provocar la liberación de enzimas procedentes de la degranulación de los leucocitos, conjuntamente con metabolitos del oxígeno, altamente tóxicos para las células y tejidos circundantes, favoreciendo el proceso inflamatorio intrarrenal. Además, la fagocitosis y opsonización de *E. coli* pueden estar dificultadas por la presencia de cargas hidrofílicas y de ácido siálico en los polisacáridos capsulares (antígenos K), así como por la inhibición que ésta produce a la activación del complemento.

La existencia de un RVU de alto grado (grados III-V), de un reflujo intrarrenal, que parece ser más frecuente en edades más tempranas, y el retraso en iniciar un tratamiento antibacteriano, son factores importantes en el desarrollo del daño renal y en su persistencia.

Anatomía patológica

Las lesiones anatomopatológicas en el tracto urinario en caso de ITU son muy variables dependiendo de la localización, de la gravedad de la infección y de su antigüedad o cronicidad. En las vías urinarias las lesiones consisten en infiltrados submucosos, de tipo polinuclear en los casos agudos, y de tipo mononuclear cuando tienen carácter crónico. En estas últimas lesiones aparecen, además, reacciones de tipo cicatricial y, en ocasiones, dilataciones y engrosamiento de las paredes de las vías urinarias. La infección, por sí sola, es capaz de producir dilataciones de las vías urinarias sin necesidad de que exista una dificultad orgánica a la evacuación de orina, pudiéndose producir obstrucción de la circulación normal de la orina por secreciones purulentas.

La afectación del parénquima renal por una ITU puede ser muy precoz con la aparición de una *calicopapilitis* que afecta a la región en que los cálices recubren las papilas renales. Esta inflamación puede progresar hacia la corteza provocando una *pielonefritis* (véase Fig. 7 en Lámina de color XIV) que, en los casos agudos de intensidad leve o mediana, se caracteriza por la aparición de infiltrados de polinucleares que adoptan una disposición radiada desde las papilas hacia la corteza, entre porciones de parénquima normal. En las ITU de mayor gravedad se constituyen abscesos miliares por toda la extensión del tejido renal que, en ocasiones, forman verdaderas colecciones purulentas, pudiendo extenderse posteriormente al espacio perirrenal. Si el proceso evoluciona de forma más crónica, ocasionará un infiltrado de tipo linfocitario. Desde el punto de vista funcional, los infiltrados leucocitarios pueden comprimir las nefronas y lesionar los túbulos, apareciendo signos precoces de insuficiencia tubular. Cuando el proceso avanza, los túbulos aparecen dilatados llenos de albúmina y de sustancia purulenta, formando cilindros purulentos detectables en el sedimento urinario. Si el proceso progresa tras la afectación tubular inicial, se puede afectar el glomérulo, apareciendo signos de insuficiencia renal.

En las *formas crónicas* se desarrollan extensas zonas cicatriciales en el parénquima renal, asociadas en ocasiones a depósitos calcáreos y el riñón se va retrayendo progresivamente. Si la afectación es bilateral, puede llegar a desarrollarse una insuficiencia renal terminal.

CLÍNICA

La sintomatología de la ITU varía, fundamentalmente, con la localización a lo largo del tracto urinario y la edad (Cuadro 21.4.1). No siempre los síntomas serán orientadores de afectación del tracto urinario, sobre todo en los más pequeños, en los que los síntomas clásicos de disuria,

Cuadro 21.4.1. Presentación de la ITU en la infancia según edad

Recién nacido	*Lactancia*	*Infancia*
Fiebre, febrícula, hipotermia	Fiebre	
Letargia, irritabilidad	Letargia, irritabilidad, llanto miccional	Fiebre con/sin escalofríos
Detención ponderoestatural	Vómitos. Diarrea	Disuria y polaquiuria. Hematuria
Vómitos. Diarrea	Rechazo del alimento. Retraso del crecimiento	Orinas turbias o malolientes
Rechazo del alimento	Palidez, cianosis	Letargia y anorexia
Ictericia	Orina turbia y maloliente. Polaquiuria	Vómitos. Diarrea
Septicemia	Hematuria macroscópica	Dolor abdominal o en fosa renal
Convulsiones	Septicemia. Meningismo	Convulsión febril
Hepatoesplenomegalia	Convulsión febril	Enuresis. Retención urinaria

polaquiuria y dolor en fosa renal difícilmente podrán ser identificados. En los niños más pequeños, la fiebre puede ser la única manifestación de una ITU. Debe tenerse en cuenta que en los niños pequeños febriles, especialmente con temperaturas superiores a 39 °C, la presencia de otra fuente potencial de fiebre, como son las infecciones del tracto respiratorio superior, no descarta la posibilidad de una ITU. Cuanto mayor sea el grado de cronicidad y menor la edad del paciente, más atípico será el cuadro clínico. De acuerdo con la evolución, se pueden diferenciar: 1) procesos de ITU aguda, que evolucionan en una o dos semanas; 2) procesos de ITU sobreaguda, que evolucionan con manifestaciones sépticas; y 3) ITU subaguda, o de curso superior a tres semanas. Por otro lado, en función del número de episodios, las ITU pueden ser recidivantes (generalmente, motivadas por la existencia de un obstáculo al flujo urinario, malformación o litiasis) u ocasionales, con un solo brote que cura rápidamente. El agente causal apenas motiva diferencias clínicas, aunque cabe destacar en las infecciones prolongadas por *Proteus* la orina alcalina y su frecuente asociación con litiasis. No siempre los trastornos de la micción son debidos a ITU. La disuria sin fiebre es debida a menudo a una vulvitis en las niñas y a una balanitis en los varones. Síntomas sugestivos de una ITU pueden aparecer también a continuación de un abuso sexual.

Recién nacidos. Los síntomas son inespecíficos y con frecuencia las ITU se manifiestan en el marco de una infección generalizada a esta edad. Se debe pensar en una ITU ante una situación de pérdida de peso, vómitos, diarrea, hepatoesplenomegalia, nefromegalia y en los casos de pérdida salina con hiperkaliemia por pseudohipoaldosteronismo secundario.

Lactantes. El diagnóstico de ITU también puede presentar dificultades, y a menudo se realiza tardíamente o de forma secundaria. En esta edad es muy difícil observar los signos y síntomas de afectación del tracto urinario, predominando signos de afectación digestiva y generales. Las madres observadoras en ocasiones refieren la existencia de mal olor de orina o crisis de llanto coincidiendo con la micción. Un fenómeno local manifiesto en todas las edades es la polaquiuria: el lactante orina con frecuencia, cada 20-30 minutos, pero en cantidad muy escasa, unos pocos mililitros cada vez.

Síntomas generales. Los que presentan los lactantes con ITU son tan comunes a la mayoría de las enfermedades agudas de esta edad, que difícilmente pueden orientar al diagnóstico de ITU (rechazo de tomas, poca ganancia de peso, intranquilidad o llanto). Los síntomas gastrointestinales no suelen faltar en los lactantes, con vómitos intensos. La diarrea puede ofrecer características de enteritis grave, sobre todo en lactantes pequeños; la anorexia puede ser muy marcada, y, junto con los síntomas anteriores, contribuye a producir un cuadro de deshidratación en las formas agudas o malnutrición en las crónicas. La ictericia es un síntoma que puede aparecer en el RN y, más raramente, en el lactante.

La *fiebre* no suele faltar como primera manifestación, apareciendo de una manera brusca; inicialmente es alta, por encima de 38,5 °C, manteniéndose continua y elevada durante uno o dos días, para más tarde tener grandes oscilaciones durante el día, o con uno o dos días de intervalo libre. En ocasiones, y más especialmente en primera infancia, la fiebre tiene predominio matutino, condición poco frecuente en otros procesos infecciosos. Por término medio, el brote febril tiene una duración de 7 días en las formas agudas de ITU si no se inicia ningún tratamiento. En los casos con tendencia a la cronicidad, puede ser más prolongada. En otras ocasiones, la elevación térmica es discreta desde el comienzo, con pequeñas oscilaciones subfebriles en todo el curso del proceso. La fiebre es, además, un parámetro de gran importancia en la valoración de la ITU diagnosticada ya que, cuando es marcada, existen más posibilidades de daño renal, siendo un dato de sospecha de infección de vías altas o pielonefritis aguda.

Los *trastornos metabólicos* destacan en la primera infancia, siendo frecuente deshidratación y acetonemia en las formas agudas, y situaciones de malnutrición en las formas crónicas. En ocasiones, pueden aparecer *alteraciones nerviosas* en forma de convulsiones o meningismo, aunque debe tenerse en cuenta que una tendencia al opistótonos puede ser una postura defensiva para relajar la región lumbar, afecta de dolor (pseudoopistótonos) y no representar afectación neurológica. La denominada *facies* piúrica, común a otros procesos infecciosos, expresa irritabilidad, dolor y mal humor, con rasgos afilados y palidez amarillenta típica. La tensión arterial suele ser normal en las formas agudas, mientras en las crónicas puede aparecer hipertensión.

Edad escolar. En el preescolar y, sobre todo, en la edad escolar, aparecen signos clínicos referidos al tracto urinario en forma de trastornos de la micción de aparición brusca: dolor, escozor, micciones frecuentes, escapes de orina diurno y nocturno, tenesmo y estranguria. En los casos más típicos la orina es maloliente y turbia, a veces francamente purulenta, con flóculos de pus o hilillos de moco si hay afectación vesical. A veces, predomina el aspecto hematúrico de la orina.

En ocasiones, puede haber dolor suprapúbico o abdominal referido a flancos o a cuadrantes abdominales inferiores coincidiendo con la micción que, cuando se asocia a fiebre elevada, debe hacer sospechar la existencia de pielonefritis aguda. En la palpación abdominal se apreciará dolorimiento en la fosa renal o en todo el abdomen que, en los niños mayores, puede ser referido espontáneamente. Al realizar la anamnesis puede destacar la existencia de un dolor sordo en la región renal, incluso con características de cólico nefrítico, probablemente determinado por la existencia de flóculos de pus, que ocluyen los uréteres. Puede encontrarse empastamiento en fosa renal o un riñón aumentado de tamaño, debiéndose tener en cuenta que en el lactante es fisiológico palpar el polo del riñón, sobre todo en el lado derecho. La afectación del psoas es apreciable por la contractura en flexión de la cadera, claudicación y la dificultad de hiperextensión, pero pocas veces será llamativa.

Ocasionalmente, algunos niños mayores presentan retraso del crecimiento, nefropatía o hipertensión secundarias a infecciones urinarias no reconocidas durante los primeros años de vida.

En algunas niñas, las ITU se presentan acompañando a alteraciones del hábito miccional, con escapes diurnos de orina asociados o no a enuresis nocturna, y adopción de posturas anómalas para evitar la micción. Por el contrario, en ocasiones aparecen conductas retencionistas con la emisión de sólo una o dos micciones al día. En estos casos se debe sospechar la existencia de una *disfunción vesical*.

Criterios clínicos de daño renal

Una vez realizado el diagnóstico de ITU, deben valorarse los factores de riesgo indicativos de lesión renal, determinantes de la actuación terapéutica. Cuando los signos clínicos y de laboratorio son concordan-

tes, en general, es posible hacer una primera diferenciación entre una posible ITU de vías altas o pielonefritis aguda y una ITU de vías bajas. No obstante, muchas veces estos signos son discordantes y deberá ser necesario recurrir a los estudios de imagen. De los diferentes criterios clínico-bioquímicos de posible afectación renal, entre los utilizados con mayor frecuencia en la práctica clínica se encuentran: 1) temperatura superior a 38,5 °C; 2) leucocitosis con polinucleosis; 3) presencia de marcadores inespecíficos de inflamación (elevación de la VSG, de la proteína C reactiva); 4) disminución de la capacidad de concentración renal; 5) dolor lumbar espontáneo o a la palpación (percusión renal). La existencia de tres o más criterios sugieren una ITU de vías altas. Dos o menos criterios, por el contrario, indicarían una ITU de vías bajas. La edad también es un factor muy importante a tener en cuenta dado que, cuanto más joven es el paciente, más riesgo existe de que se produzca daño renal.

PRESENTACIONES CLÍNICAS PARTICULARES

Las ITU pueden presentarse de distintas formas clínicas de acuerdo a su sintomatología, evolución y etiología.

ITU latente. No hay síntomas o son mínimos, y su diagnóstico se realiza al analizar la orina. Corresponden a la también denominada *bacteriuria asintomática*. La práctica del análisis de orina permite conocer, en un porcentaje importante de niños asintomáticos, la existencia de bacteriuria, siendo en las niñas lactantes del 2 al 4,5% y, en los varones, del 0,5%, porcentajes que en la edad escolar disminuyen al 1,2% y 0,03%, respectivamente. En las adolescentes la cifra se eleva nuevamente al 5%.

Formas recurrentes idiopáticas. Frecuentes en niñas, en especial entre 2 y 3 años de edad, persistiendo varios años, con una frecuencia entre 1 y 10 ataques por año. El germen más frecuente es *E. coli* y, en general, las recidivas cursan con carácter benigno y ceden bien al tratamiento. La exploración ecográfica y radiológica es normal, si bien en algunos casos se comprueban factores locales predisponentes, como pequeñas malformaciones bajas (estenosis del meato), micosis, oxiuriasis y vulvovaginitis inespecífica. El bajo nivel de la IgA secretora urinaria, vaginal y salival, en estas pacientes puede ser un factor condicionante. Asimismo, cuando se realiza el estudio urodinámico (cistomanometría), es frecuente el diagnóstico de "inestabilidad vesical". En estos casos se suele asociar enuresis rebelde, dolor (a veces alto) y hematuria.

Nefritis intersticial focal. Es producida a partir de un microorganismo, generalmente *Staphylococcus* que, desde un foco faríngeo o cutáneo, llega al tejido intersticial del riñón, donde produce pequeños abscesos. Si el tratamiento no es enérgico, los abscesos pueden crecer y llegar hasta la superficie renal, presentando ésta una serie de puntos purulentos, forúnculos renales, con tendencia a confluir (*ántrax renal*). Si el proceso progresa, perfora el parénquima renal, rompe la cápsula renal y constituye un *absceso perinefrítico* o paranefrítico. Además de la fiebre y síntomas generales, hay empastamiento de la fosa lumbar, evidente afectación del psoas, con cojera si el niño anda, y contractura en flexión de la cadera, apareciendo una red venosa superficial.

Nefronía lobar aguda o nefritis bacteriana focal aguda. Es una afección aguda no purulenta, como resultado evolutivo de una pielonefritis aguda. La imagen ecográfica es de un foco con distinta ecogenicidad (hipo o hiper) que el resto del parénquima, y bordes irregulares. Debe ser distinguida del absceso intrarrenal, cuya imagen ecográfica es la de una masa no ecogénica bien definida. Mientras que en el absceso suele ser necesario el tratamiento quirúrgico, en la nefronía lobar aguda es suficiente el tratamiento médico de acuerdo con los microorganismos habituales: *Staphylococcus, S. fecalis, E. coli* y, con menor frecuencia, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Proteus*.

Pielonefritis crónica xantogranulomatosa. Forma de ITU muy infrecuente en edad pediátrica, está caracterizada por unos nódulos granulomatosos de color amarillo, con predominio de células xantomatosas. Su etiología no es bien conocida, habiéndose propuesto como lesión inicial una necrosis papilar de origen isquémico. La clínica corresponde a una pielonefritis grave, unilateral, con anemia hipocrómica constante y, en la urografía, importante afectación renal, con silencio en el riñón afecto (frecuentes formas unilaterales) e imágenes de litiasis. La histología es típica y el tratamiento es la nefrectomía.

ITU nosocomiales. Generalmente, aparecen en pacientes sometidos a intervención quirúrgica o con procesos neurológicos graves, y su frecuencia es inversamente proporcional a la edad de los pacientes, afectando fundamentalmente a niños menores de 2 años. Los patógenos aislados más frecuentemente en la orina son *E. coli*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* y *Candida*, siendo excepcional la presencia de bacteriemia. La mayor parte de los pacientes presentan uno o más de los siguientes factores de riesgo: cateterización vesical, antibioterapia previa o parálisis cerebral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ITU en la edad pediátrica exige mantener un alto grado de sospecha clínica, especialmente en los RN y lactantes en los que, en general, es difícil observar signos y síntomas de afectación del tracto urinario. Confundir una ITU con otro proceso puede conducir a un tratamiento antibiótico inadecuado y es un riesgo de progresión a la insuficiencia renal. Por otra parte, un diagnóstico incorrecto de ITU provoca la realización de una serie de pruebas molestas para el enfermo, innecesarias y costosas.

En la *anamnesis* de un proceso de ITU aguda, deben investigarse la duración e intensidad de la fiebre, síntomas urinarios, vómitos, enfermedades recientes, antibióticos administrados y potenciales relaciones sexuales. Asimismo, en la anamnesis se recogerán datos relativos a estreñimiento crónico, síntomas urinarios crónicos (incontinencia, enuresis, patrón miccional, urgencia miccional, etc.), la existencia de reflujo vesicoureteral, procesos febriles intercurrentes, historia familiar de infecciones urinarias, RVU o anomalías genitourinarias.

En el *examen clínico* deberá recogerse el estado general, la temperatura, presión arterial, realizarse una adecuada exploración abdominal y lumbar, así como descartarse otro posible origen de la fiebre. Los genitales externos deberán ser examinados en búsqueda de signos de vulvovaginitis, cuerpos extraños en vagina, anomalías de transmisión sexual o anomalías anatómicas, como fimosis o estenosis de labios menores.

La presencia de ITU deberá sospecharse en todo lactante con buen estado general y fiebre sin foco aparente, siendo en lactantes vacunados frente al *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus* un diagnóstico más frecuente que el de bacteriemia oculta.

Además de los datos clínicos y de la historia que permiten sospechar una ITU y su localización, el diagnóstico se basa fundamentalmente en el examen citobacteriológico de la orina. Una vez realizado el diagnóstico, es muy importante la *localización de la infección*, ya que este paso condiciona el pronóstico y el tratamiento. Las ITU bajas no representan una amenaza para el parénquima renal si no hay una uropatía asociada; sin embargo, las ITU altas o pielonefritis agudas sí presentan riesgo de secuelas parenquimatosas. El método de localización ideal debe posibilitar la identificación de todos los casos de infección renal, sin falsos negativos ni falsos positivos. A este respecto, son de gran interés los estudios de imagen, incluida la gammagrafía.

Análisis de orina

El análisis de orina es esencial para el diagnóstico de ITU, siendo muy importante que la obtención de la orina se realice adecuadamente con el fin de evitar diagnósticos incorrectos. La decisión de cómo obtener una muestra de orina para su análisis debe ser considerada de forma individualizada.

Técnicas de recolección. En condiciones normales, la orina es estéril en el interior de la vejiga y, por supuesto, en las porciones más superiores del tracto urinario. Sin embargo, al ser emitida sufre una contaminación por bacterias presentes en la uretra, región periuretral y vagina, por lo que la limpieza de los genitales es un paso fundamental previo a

la recogida de orina para ser analizada. En las niñas se deben separar los labios mayores de la vulva y, en el varón, debe limpiarse cuidadosamente el espacio entre el prepucio y el glande. Si se utiliza una solución antiséptica, posteriormente deberá procederse a aclarar con solución acuosa estéril y secar con una compresa también estéril.

En el niño que tiene micciones voluntarias, la orina debe recolectarse en un recipiente estéril, directamente del *chorro miccional* en la mitad de la micción. En el niño de menor edad que no controla sus micciones, se recurre a la *cateterización* o a la recogida mediante bolsas de plástico estériles, diseñadas para recoger orina (existen diferentes modelos para los varones y las niñas). Para evitar la contaminación urinaria por los gérmenes cutáneos, debe retirarse la bolsa una vez finalizada la micción. En caso de que la emisión de orina se retrasara, la bolsa debe ser cambiada cada 45 minutos. La *recogida de orina mediante bolsa* puede dar resultados de urocultivo dudosos en RN y lactantes, con hasta un 85% de falsos positivos. Por tanto, la orina obtenida mediante bolsa en los niños pequeños únicamente tendrá validez en caso de resultado negativo.

En neonatos y lactantes en los que no sea posible una muestra de orina directamente mediante sondaje, se deberá practicar una *punción vesical suprapúbica*. El éxito en la realización de esta técnica requiere dos condiciones: vejiga en repleción (palpable o percutible) y asepsia quirúrgica. Para ello, es necesario que haya transcurrido una hora o más después de la última micción. La punción vesical se realiza 1 cm por encima de la sínfisis del pubis. Son excepcionales las complicaciones, como hematomas vesicales y abscesos de la pared vesical. El *cateterismo vesical* debe ser evitado en el niño de corta edad, sobre todo en los varones, a causa de los riesgos de traumatismo de la uretra. Sin embargo, en las niñas menores de dos años con fiebre sin foco aparente puede ser la técnica de elección. Una vez recolectada la orina, el examen citobacteriológico debe ser practicado rápidamente. Un retraso en el análisis de orina de varias horas aumenta tanto la tasa de falsos positivos como de falsos negativos.

Análisis de orina mediante tiras reactivas. En apenas unos minutos y sin más requisitos que humedecer la tira con la orina, es posible analizar el pH urinario y detectar la presencia de diversas sustancias y células que normalmente no deben encontrarse en la orina. En el diagnóstico de la ITU tienen un especial interés la presencia de nitritos y la demostración mediante tira reactiva de la estearasa leucocitaria en la orina, sinónimo de leucocituria. Un *test de nitritos* positivo indica la existencia de enterobacterias capaces de sintetizar la enzima nitrato reductasa, que cataliza la transformación de nitrato en nitrito. La positividad de esta prueba supone que el microorganismo ha permanecido durante varias horas en la orina, por lo que en niños con micciones frecuentes puede resultar negativa la prueba de nitritos. La especificidad de la misma es del 99,5%, pero la sensibilidad es sólo del 70%, tanto por el escaso crecimiento bacteriano como por el hecho de que algunas bacterias causantes de infección urinaria no pueden reducir los nitratos (estafilococos, estreptococo, algunas *Pseudomonas*). Un *test de nitritos y de la estearasa de leucocitos* negativo aporta un valor predictivo negativo muy elevado, lo cual es de gran utilidad en consultas ambulatorias y en áreas de urgencias para descartar ITU. Mediante la utilización de tiras reactivas, frecuentemente se demuestra la existencia de proteinuria y hematuria en las ITU, aunque estas alteraciones pueden también encontrarse sin que exista infección urinaria. La sensibilidad conjunta de nitritos y estearasa leucocitaria es, en el mejor de los casos, del 88%, por lo tanto deberá realizarse un cultivo de orina siempre que se sospeche una ITU a pesar de que la tira de orina sea negativa.

Examen del sedimento urinario. El examen directo permite determinar la presencia de *leucocitos* (normales o alterados, *piuria*), y *bacteriuria*, en los casos de ITU, lo cual es de interés para orientar inicialmente la elección terapéutica. Puede existir *bacteriuria* sin verdadera inflamación de las vías urinarias, y los *piocitos* urinarios, en muchos casos, no proceden de vías urinarias, sino de las secreciones balano-prepuciales y vulvares, que a menudo se producen en los procesos febriles o en las frecuentes vulvovaginitis inespecíficas.

La orina normal no contiene más de 1.000 leucocitos/mL o 5.000 leucocitos/minuto. A partir de 100.000 elementos/mL en orina fresca no centrifugada, o 10.000 leucocitos/minuto, la *leucocituria* se considera patológica, siendo la situación observada en la mayoría de las infecciones urinarias. Sin embargo, habitualmente no se realiza esta determinación cuantitativa de los leucocitos, y lo que se practica es el examen al microscopio del sedimento urinario, siendo normal la existencia de 4-10 leucocitos por campo de gran aumento. Conviene tener en cuenta que el RN puede presentar una leucocituria sin infección urinaria, y que en las niñas puede ser normal la presencia en el sedimento urinario de hasta 50 leucocitos por campo. Un niño con piuria y bacteriuria tiene una gran probabilidad detener una ITU y debe ser tratada como tal.

Cuadro 21.4.2. Causas de leucociturias asépticas

- Estados de deshidratación, en el curso de episodios febriles de origen respiratorio o digestivo (transitoria)
- Inflamación de la vía urinaria por procesos de vecindad (apendicitis aguda, enfermedad pélvica inflamatoria)
- Examen citobacteriológico realizado durante tratamiento antibiótico o antisépticos urinarios (o de genitales)
- Cálculos o cuerpos extraños en las vías urinarias (instrumentaciones urológicas)
- ITU por microorganismos anaerobios o que necesitan medio de cultivo especial (*Chlamydia*, levaduras)
- Tuberculosis renal
- Cistitis o uretrotrigonitis (viral o no)
- Tumores de las vías excretoras. Leucemia
- Nefritis intersticial. Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Acidosis tubular renal
- Hipercalcemia, nefrocalcinosis, oxalosis, cistinosis

Leucocituria sin ITU aparece en pacientes en estado de deshidratación, fases de curación de anomalías del tracto urinario, inflamación de estructuras vecinas, fármacos, nefropatías intersticiales o glomerulopatías. También puede haber ITU, sobre todo, en casos de *bacteriuria asintomática* sin leucocituria, pero la gran mayoría de las ITU cursan con leucocituria. Por este motivo, en niños pequeños en los que la toma de una orina limpia para cultivo puede ser difícil, es muy aconsejable la realización de sedimento urinario o la investigación de estearasa leucocitaria mediante tira reactiva. La falta de demostración de leucocitos mediante las anteriores determinaciones en un niño con cultivo positivo debe hacer pensar en la posibilidad de que se trate de una contaminación. Las causas de leucociturias asépticas están resumidas en el Cuadro 21.4.2.

Hematuria. Cuando existe, suele ser microscópica, pero a veces es intensa, como ocurre en las cistitis por adenovirus. Menos frecuentemente observadas son las *células de descamación* de los distintos tramos de vías urinarias y los *cilindros* purulentos, granulosos o hialinos, indicadores de una afectación renal. Los cilindros claramente leucocitarios son propios de la pielonefritis.

Urocultivo. Aunque el examen en porta de una gota de orina fresca con tinción de Gram es un procedimiento útil para detectar la presencia anormal de gérmenes patógenos en las ITU, siempre debe practicarse el *recuento de colonias* tras la siembra y cultivo en agar, durante 48 horas a 37 °C. La siembra se deberá realizar antes de 2 horas de haber obtenido la orina y, si ello no es posible, la orina deberá guardarse a 4 °C y ser analizada antes de que transcurran 48 horas. Aunque clásicamente se consideró que en adultos la bacteriuria significativa equivalía a un recuento de colonias igual o superior a 100.000 por mililitro, en la población infantil, si la recolección de orina se ha efectuado de forma correcta, habitualmente mediante cateterización en menores de dos años, corresponde a un recuento de colonias igual o superior a 50.000 por mililitro. Este punto de corte supone un 80% de posibilidades de corresponder a una infección verdadera, y de un 95% si dicha cifra se encuentra en dos recolecciones sucesivas.

Por debajo de 10.000 microorganismos/mL debe considerarse que se trata de una contaminación. Entre 10.000 y 50.000 colonias el diagnóstico es dudoso y se deberá repetir el examen. En orina obtenida por punción suprapúbica, si se ha realizado mediante una técnica correcta, se consideran recuentos positivos cualquier número de colonias, con excepción de la presencia de estafilococo coagulasa negativo, cuya positividad se tendría en cuenta a partir de 2.000 a 3.000 colonias por mililitro.

La ITU casi siempre es monomicrobiana, por lo que la existencia de dos o más bacterias debe llevar a sospechar una contaminación y repetir el examen. El cultivo de orina permite realizar el aislamiento del agente causal, su identificación y practicar un antibiograma que deberá incluir aquellos antibióticos que alcanzan una elevada concentración en la orina. Las causas más frecuentes de *falsos positivos* en el urocultivo ocurren por un procesado incorrecto de la orina, por la presencia de una vulvovaginitis o por la existencia de fimosis en los varones. En este último caso, el microorganismo que crece habitualmente es el *Proteus*. Los *falsos negativos* ocurren en orinas muy diluidas o ácidas, en pacientes que recibieron antibióticos previos o una limpieza de genitales con antisépticos sin aclaramiento posterior con suero fisiológico.

Exámenes hemáticos

Pueden ser de utilidad al plantear el diagnóstico diferencial entre ITU de vías altas y bajas, y definir la estrategia terapéutica a seguir, con el fin de prevenir el potencial riesgo de las complicaciones tardías de las ITU. A este respecto, una leucocitosis con desviación izquierda y aumento de la velocidad de sedimentación debe orientar hacia una posible pielonefritis. Entre los análisis bioquímicos sanguíneos es de interés la determinación de la proteína C reactiva (PCR), que, aunque tiene un carácter inespecífico, aparece elevada cuando existe afectación del parénquima renal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, hasta un 20% de los niños con PCR en límites normales, tienen pielonefritis demostrable mediante gammagrafía DMSA.

Otros datos descritos como marcadores de pielonefritis (defecto de concentración urinaria, presencia de anticuerpos recubriendo las bacterias de la orina, demostración de anticuerpos séricos frente al *E. coli*, elevación de la IgA en la orina), tienen menos interés práctico. Se han descrito como marcadores biológicos de afectación renal en las ITU, los niveles séricos y urinarios de IL-6 y 8, y de la procalcitonina. La demostración de valores séricos elevados del precursor de la calcitonina en niños con ITU febril predice la aparición de alteraciones en el parénquima renal, objetivadas mediante gammagrafía con una especificidad de hasta el 82% y una sensibilidad del 70%.

La determinación de creatinina sérica es razonable en niños con múltiples ITU y sospecha de afectación de la función renal, pero no se considera de interés en la rutina de sospecha de ITU. Asimismo, en lactantes mayores de 2 meses no se considera de utilidad la realización de hemocultivos. En los neonatos con fiebre elevada y sospecha de ITU deberá realizarse un punción lumbar previa al inicio del tratamiento ya que aproximadamente el 1% de los neonatos con ITU febril tienen también meningitis bacteriana.

Diagnóstico por la imagen

Técnicas de estudio. Tras las valoraciones clínica y analítica de una ITU, deben programarse una serie de estudios de imagen del tracto urinario. No está plenamente establecido cuál es la mejor pauta de estudio de imagen ante una primera ITU, cuyo objetivo es detectar de forma precoz la existencia de una posible obstrucción de las vía urinarias, o de otras alteraciones nefrourológicas. Existen unas recomendaciones generales que incluyen realizar estudios de imagen a todos los niños menores de 5 años con una ITU febril, a niñas por debajo de 3 años con su primera ITU febril, varones de cualquier edad con su primera ITU, niños y niñas con ITU recurrentes o aquellos que no respondan adecuadamente al tratamiento antibiótico empírico.

Ecografías renal y vesical. Es el método de imagen más utilizado y menos traumático. Mediante esta técnica se puede demostrar la afectación del parénquima renal en una ITU aguda, determinando el espesor del parénquima renal, su ecoestructura y el tamaño de los riñones y de las vías excretoras. Asimismo, puede detectarse una dilatación de las cavidades pielocaliciales y de los uréteres, en relación con una posible malformación urinaria, RVU o ureterocele intravesical, y puede ser útil en la búsqueda de una litiasis pielocalicial o vesical. La fiabilidad del estudio ecográfico depende, en gran medida, de la experiencia del explorador. La mayor parte de los niños con uropatía obstructiva se identifican en las ecografías prenatales. Actualmente, en muchos centros con experiencia en ecografía se realizan eco-cistografías para descartar la presencia de RVU, cuya mayor ventaja es la no radiación del paciente pero que obliga a cateterización y no permite un adecuado estudio uretral. La realización de ecocistografía está especialmente indicada en el control de la evolución del RVU o cuando sólo interese conocer su existencia, dando por hecho que no existen anomalías de la uretra o vejiga.

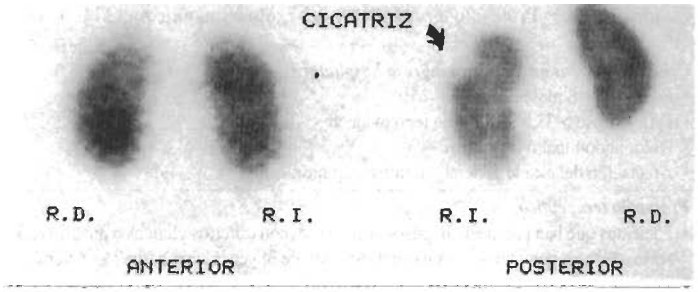


Figura 21.4.1. Imágenes renales obtenidas tras la administración de DMSA-Tc99. El riñón izquierdo en la proyección posterior presenta una zona de hipocaptación que corresponde a una cicatriz secundaria a una pielonefritis.

Urografía. Mediante esta exploración se podrán demostrar malformaciones urológicas previas y otros trastornos secundarios, en especial los síntomas de pielonefritis (dilatación y borrosidad de cálices, disminución del espesor del parénquima renal), alteraciones de la vejiga y de la unión vésico-ureteral (véase cap. 20.1).

Cistografía o cistouretrografía miccional seriada (CUMS). Es el examen que se utiliza para demostrar la presencia y el grado de RVU, pasivo cuando se produce durante el llenado vesical, o activo cuando el uréter se rellena en el momento de la micción. Es una exploración que se tiende a limitar, en lo posible, estando indicada fundamentalmente en la confirmación diagnóstica del RVU, en la vejiga inestable y, en general, en los trastornos de la micción. No es necesario esperar semanas tras un episodio de ITU ya que incluso a la semana de una ITU no es habitual detectar falsos positivos de RVU (véase cap. 20.1).

Cistografía isotópica. Al igual que la ecocistografía está especialmente indicada en el control de la evolución del RVU o cuando sólo interese conocer su existencia, dando por hecho que no existen anomalías de la uretra o vejiga (véase cap. 20.1).

Gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con Tc99. Detecta las cicatrices renales de forma precoz y con gran nitidez, siendo el examen más seguro para detectar cicatrices focales (Fig. 21.4.1). Hoy día el patrón de referencia de daño renal tras una ITU se establece de acuerdo a los resultados de este estudio, aconsejado incluso en la primera infección urinaria febril. La utilización del DMSA ha permitido detectar que, en niños con ITU de vías altas, existen lesiones renales entre el 50-80% si el estudio se realiza en la primera semana del diagnóstico. La mitad de estas lesiones se normalizan a los doce meses. También la gammagrafía mediante DMSA ha permitido demostrar que no hace falta la presencia de RVU para que se produzca el daño renal, puesto que sólo entre el 25-50% de los niños que han presentado una pielonefritis aguda presentan dicha alteración. En la actualidad no se considera necesario realizar estudios gammagráficos de seguimiento de las cicatrices renales (*scarring*) detectadas únicamente mediante DMSA ya que su repercusión clínica es discutible.

Exploración isotópica con ácido dietilentriamina (DTPA). El DTPA, como la inulina, es filtrado en el glomérulo sin ser secretado ni reabsorbido en el túbulo, produciendo una imagen de "urografía isotópica", con un tiempo nefrogénico, seguido de la visualización de las cavidades pielocalicilares, de los uréteres y de la vejiga. La definición de las imágenes es muy inferior a la de la UIV; sin embargo, la práctica del DTPA asociando la administración de furosemida y midiendo el tiempo de tránsito del radiotrazador, permite valorar el grado de una obstrucción pieloureteral o urétero-vesical.

Otros métodos de diagnóstico por la imagen, como la *TC*, *RM*, *pieloureterografía anterógrada* y la *ureteropielografía retrógrada*, tienen

Cuadro 21.4.3. Protocolo terapéutico y de seguimiento ante una ITU de vías altas (pielonefritis aguda)

Criterios clínicos que motivan ingreso hospitalario
- Edad < 12-18 meses
- ITU y fiebre > 38,5 °C sin otro foco evidente
- Dolor abdominal o lumbar
- Afectación del estado general, vómitos o deshidratación

Criterios clínicos de pielonefritis grave o potencialmente grave
- Lactantes menores de 6 meses
- Fiebre superior a 39 °C
- Aspecto tóxico, vómitos, signos de deshidratación
- Uropatía subyacente (ya conocida o descubierta en el estudio ecográfico)

Protocolo terapéutico
- Pacientes que han precisado ingreso hospitalario, con criterios clínicos o analíticos de pielonefritis
  - Monoterapia parenteral con una cefalosporina de 3ª generación hasta 24-48 horas después de desaparecida la fiebre

Continuar con:
  - Monoterapia oral con una cefalosporina hasta completar 10 días de tratamiento
- Pacientes con pielonefritis grave o potencialmente grave
  - Biterapia parenteral, con una cefalosporina de 3ª generación asociada a un aminoglucósido en los primeros 2-4 días (realizar niveles a las 24 horas), o hasta recibir antibiograma
  - Monoterapia parenteral con una cefalosporina de 3ª generación durante 2-4 días más
- Menores de 2 meses
  - Mantener biterapia por vía parenteral los 10 días del tratamiento
  - En neonatos puede utilizarse ampicilina o cefalosporina de 3ª generación asociada al aminoglucósido, de acuerdo a las resistencias locales

Recibido el urocultivo modificar pautas según antibiograma, si es preciso
- *Tras finalizar los 10 días de tratamiento, repetir urocultivo e iniciar quimioprofilaxis con furantoína o cotrimoxazol en dosis nocturna hasta completar el estudio*
- *Seguimiento ambulatorio*
  - Pacientes con ITU y estudios de imagen normales: urocultivos periódicos durante un año
    - Pacientes con ITU y estudios de imagen patológicos: continuar con urocultivos periódicos
    - Ecografía renal y DMSA patológicos: repetir estudio a los 6 meses
    - RVU: mantener la quimioprofilaxis. Controles clínicos semestrales y analíticos y radiológicos anuales

unas indicaciones muy específicas y es poco frecuente su realización en los casos de ITU.

Protocolos de estudio mediante técnicas de imagen

Aunque no existe un completo consenso y las recomendaciones pueden variar entre los diferentes centros hospitalarios, de acuerdo a la disponibilidad de las diferentes técnicas, los protocolos actuales de estudio mediante técnicas de imagen tras una primera ITU, pueden establecerse, de forma general, como sigue:

Niños y niñas con ITU de vías bajas. Es recomendable una ecografía renal en su primer episodio. Si esta exploración es normal, no se realizan más estudios, salvo que existan otros signos o síntomas asociados (ITU de repetición, o anomalías miccionales, por posible disfunción vesical en los que interese descartar la existencia de anomalías vesicales o RVU). En ese caso estaría indicada la práctica de una CUMS.

Niños y niñas con ITU de vías altas con menos de 4 años de edad. Ecografía renal y CUMS. En centros en donde se tiene acceso a estudios isotópicos, se realizará además una gammagrafía renal con DMSA, bien en el episodio agudo o a los seis o doce meses del episodio. Con estas exploraciones se puede descartar la existencia de malformaciones obstructivas, RVU o cicatrices renales. Es probable que la existencia de una ecografía y una gammagrafía renal normales pueda permitir descartar la presencia de reflujo en la mayor parte de los casos, por lo que algunos autores no recomiendan realizar una CUMS si los resultados de la ecografía y DMSA son normales, y únicamente la indicarían en caso de presentar una nueva ITU.

Niños y niñas con ITU de vías altas mayores de 4 años. Ecografía renal. Si hay datos patológicos, se valoraría realizar una CUMS. En centros con accesibilidad a técnicas de isótopos se realiza una gammagrafía renal con DMSA, bien en el episodio agudo o a los seis-doce meses y, en función de sus resultados, se indicaría la CUMS.

TRATAMIENTO

Como regla, no deberían transcurrir más de 72 horas desde el inicio de la ITU y el comienzo del tratamiento para evitar el daño renal. Posteriormente, en función de los resultados del urocultivo o evolución clínica, puede modificarse el tratamiento inicial y la secuencia de estudios. En general, los síntomas urinarios suelen desaparecer a las 24-48 horas de un tratamiento adecuado. No hay uniformidad de criterios en cuanto a la *pauta ideal* de tratamiento de las ITU, ya que existen considerables variaciones en las resistencias bacterianas dependiendo de las distintas regiones geográficas. La elección de la pauta antibiótica debe establecerse de acuerdo a unos criterios locales o regionales que deben valorar la existencia de cepas "resistentes", y a los diferentes consensos y modificaciones que se establecen según la "historia natural" de la enfermedad y la aparición de nuevos agentes terapéuticos. En el momento de instaurar un tratamiento ante una ITU, se ha de tener en cuenta la edad, intensidad de la sintomatología, existencia de factores que comprometan los mecanismos de defensa, presencia de enfermedades sistémicas e instrumentación urológica previa (endoscopia, urorradiología). Asimismo, deberá tenerse en cuenta el riesgo de complicación, recaída o recidiva.

El tratamiento puede hacerse, tanto en medio hospitalario, como extrahospitalario. Tradicionalmente, los niños pequeños con pielonefritis eran hospitalizados para recibir tratamiento parenteral. Sin embargo, un estudio controlado realizado en 306 niños de 1 a 24 meses, demostró que no existían diferencias significativas en el tiempo de resolución, reinfección y cicatriz renal en niños con tratamiento oral o endovenoso. Muchos niños mayores de dos meses pueden ser tratados de forma ambulatoria con un control adecuado. El *ingreso en hospital* se indicará según criterios de afectación del estado general, habitualmente más alterado en los lactantes, posibilidad de llevar adecuadamente el tratamiento por parte de sus padres o tutores, presencia de vómitos y riesgo de deshidratación (Cuadro 21.4.3). Además de los RN y lactantes pequeños en quienes la ITU tiene una "gravedad potencial", la hospitalización está indicada en aquellos pacientes que tengan un importante compromiso del estado general, que no respondan al tratamiento en un tiempo de 24 horas, cuando hay un sustrato anatómico que justifique un posible tratamiento quirúrgico, cuando deban realizarse pruebas funcionales o de diagnóstico por la imagen especiales, y cuando las condiciones sociales sean tan precarias que no aseguren un tratamiento correcto.

Tratamiento antibacteriano

La elección del antibiótico inicial depende fundamentalmente del contexto clínico pudiendo, en ocasiones, apoyarse en las características de las bacterias observadas en el examen directo de la orina. Si no se dispone de este último dato, un buen conocimiento de la epidemiología bacteriana y de las resistencias a los antibióticos de uso más frecuente suele ser suficiente para prescribir un tratamiento eficaz. Se utilizarán, preferentemente, los de acción bactericida y con una eliminación renal activa. Se ajustarán las dosis mediante niveles en los antibióticos nefro-ototóxicos y, especialmente, en los pacientes que presentan insuficiencia renal, en los que en general se evitan los aminoglucósidos y la nitrofurantoína por su elevada excreción urinaria. Es necesario un antibiograma en todas

Cuadro 21.4.4. Antibióticos utilizados en las ITU

ITU de vías altas (pielonefritis)

- Cefalosporinas (parenterales)
  - Cefotaxima: 100-150 mg/kg/día (6-8 h) EV, IM
  - Ceftriaxona: 50-75 mg/kg/día* (24 h) EV, IM
    (*inicialmente puede administrarse a dosis de 50 mg/kg/12 h)
  - Cefuroxima: 50 mg/kg/día (8 h) EV
- Cefalosporinas orales
  - Cefaclor: 20-40 mg/kg/día (6-8 h)
  - Cefadroxilo: 30 mg/kg/día (12 h)
  - Cefixima: 8 mg/kg/día (12-24 h)
  - Ceftibuteno: 9 mg/kg/día (12 h)
  - Cefuroxima axetilo: 15-30 mg/kg/día (12 h)
- Aminoglucósidos
  - Amikacina: 15-20 mg/kg/día (8 h) EV
  - Gentamicina: 3-7 mg/kg/día (8-12-24 h) EV, IM
  - Netilmicina: 3,5-7,5 mg/kg/día (8-12 h) EV, IM
  - Tobramicina: 4-5 mg/kg/día (8 h) EV
- Otros
  - Amoxicilina-clavulánico: 60/15 mg/kg/día (8 h) EV, VO
  - Ampicilina: 100 mg/kg/día (6 h) EV
  - Aztreonam: 90-120 mg/kg/día (8 h) EV, IM

ITU de vías bajas (tratamiento oral)

- Ácido nalidíxico: 25-50 mg/kg/día (8 h) VO
- Amoxicilina-clavulánico: 40/10 mg/kg/día (8 h) VO
- Amoxicilina: 60 mg/kg/día (8 h) VO
- Cefadroxilo: 30-50 mg/kg/día (12 h) VO
- Cefalexina: 50 mg/kg/día (6 h) VO
- Cefixima: 8 mg/kg/día (12-24 h) VO
- Cotrimoxazol: TMP = 8/SMZ = 40 mg/kg/día (12 h) VO
- Fosfomicina: 100-200 mg/kg/día (8 h) VO
- Nitrofurantoína: 5-7 mg/kg/día (6-8 h) VO
- Trimetoprim: 8-10 mg/kg/día (12 h) VO

Profilaxis a largo plazo (oral, cada 12-24 h)

- Ácido nalidíxico: 5-10 mg/kg VO
- Amoxicilina-clavulánico: 10/2,5 mg/kg VO
- Cefadroxilo: 5-10 mg/kg VO
- Cefalexina: 5-10 mg/kg VO
- *Cotrimoxazol:* TMP = 2; SMZ = 10 mg/kg VO
- *Fosfomicina:* 20-40 mg/kg/día VO
- *Furantoína:* 1-2 mg/kg VO
- Nitroxolina: 3-5 mg/kg VO
- Trimetoprim: 1-2 mg/kg VO

las ocasiones para verificar la eficacia del tratamiento inicial y orientar un eventual tratamiento secundario de consolidación. Los protocolos terapéuticos varían según la edad, el tipo de ITU y los criterios clínicos de riesgo, según se presenta en los Cuadros 21.4.3 y 21.4.4 y se describe a continuación.

Pielonefritis aguda. Deberá instaurarse la pauta de tratamiento de la pielonefritis aguda, no sólo en aquellos casos en los que la clínica sugiera afectación del parénquima renal, sino también en las infecciones urinarias de niños menores de 4 años en los que puede ser muy difícil descartar una pielonefritis aguda, contando únicamente con los datos clínicos. El tratamiento en estos casos tiene como objetivo erradicar lo más rápidamente posible la infección bacteriana y esterilizar el parénquima renal. Un tratamiento inadecuado (demasiado corto, en dosis muy bajas o con un antibiótico de mala concentración parenquimatosa) expone al riesgo de persistencia de focos bacterianos que causan pielonefritis agudas con recaídas.

Teniendo en cuenta que la *E. coli* es el microorganismo responsable en más del 80% de los casos, y que la resistencia a la amoxicilina alcanza, en nuestro medio, hasta un 40%, los antibióticos más recomendables son las cefalosporinas de 3ª generación, la asociación amoxicilina-clavulánico y los aminoglucósidos. En las bacterias que le siguen en frecuencia, el *Proteus* y *Klebsiella*, se describe una sensibilidad cercana al 100% a las cefalosporinas de 3ª generación y cotrimoxazol, y unas resistencias a la ampicilina superiores al 40%. El espectro de sensibilidad de las *Pseudomonas* difiere totalmente del de los gérmenes más habituales, siendo sensibles a ceftazidima, ciprofloxacino, ticarcilina e imipenem, entre otros. Los enterococos y el estreptococo del grupo B, aislados en general en pacientes que reciben antibióticos, mantienen la sensibilidad a la ampicilina, aunque el porcentaje de resistencias se ha incrementado en los últimos años, persistiendo una elevada sensibilidad a la vancomicina.

En general, el *tratamiento de primera elección* será una cefalosporina de 3ª generación por vía parenteral, considerándose interesante el uso de la ceftriaxona por su larga vida media, lo cual posibilita un tratamiento efectivo con una sola inyección diaria (IM o EV), y que ha demostrado su efectividad. La cefixima por VO puede ser útil, tanto como la antibioterapia endovenosa, en edades entre 0 y 24 meses. En relación con los aminoglucósidos, es preferible utilizar los que presentan una menor toxicidad, como la netilmicina o amikacina. Se debe tener en cuenta que estos antibióticos siguen presentando un cierto grado de nefro y ototoxicidad, por lo que es necesario extremar las precauciones cuando son utilizados, especialmente en el RN y en los casos de insuficiencia renal, en quienes las dosificaciones plasmáticas son indispensables para la adaptación de la posología.

Más controvertida es la decisión de utilizar mono o biterapia antibiótica, la duración de la administración de la antibioterapia por vía parenteral y la duración completa del tratamiento, aunque en este último punto parece existir un consenso en el sentido de que parecen suficientes de 10 a 14 días de medicación. Los criterios de elección de las diferentes pautas descansan, sobre todo, en la edad de los pacientes y, su sintomatología de inicio y, lógicamente, deberán ser modificadas de acuerdo a la evolución clínica y los resultados del antibiograma.

ITU baja sintomática. Habitualmente son infecciones banales, siempre y cuando no coexistan factores anatómicos que favorezcan el desarrollo de una pielonefritis aguda (uropatía obstructiva, RVU). El objetivo del tratamiento es la esterilización rápida de la orina, con lo que desaparece la sintomatología, y, generalmente, se consigue con cualquier antimicrobiano de alta concentración urinaria, adaptado a la sensibilidad del microorganismo. La *pauta de elección* es administrar la asociación de trimetoprim y sulfametoxazol por VO durante 3 a 5 días, o bien una cefalosporina de 2ª ó 3ª generación por VO. Excepcionalmente pueden utilizarse como alternativa: ácido nalidíxico, norfloxacina o fosfomicina (Cuadro 21.4.4). El ácido nalidíxico está contraindicado en el niño menor de 1 año, por el riesgo de producir hipertensión intracraneal.

Niñas con infecciones urinarias bajas recidivantes. Aproximadamente del 8 al 30% de los niños con ITU presentan una o más reinfecciones sintomáticas, habitualmente en los seis meses tras la ITU inicial. En estas situaciones deben buscarse y tratarse los posibles factores locales favorecedores (vulvitis, defectuosa higiene local, inmadurez vesical, estreñimiento). Cuando las recidivas están espaciadas, se tratará cada una de ellas como en el caso precedente aunque la duración del tratamiento será de 10-14 días. Si las recidivas son frecuentes, se puede instaurar un tratamiento antiséptico profiláctico. El tratamiento de elección es la asociación trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) a una sola dosis nocturna por vía oral (TMP 1-2 mg/kg/día, SMZ 5-10 mg/kg/día), durante un período de tiempo entre seis y doce meses. La nitrofurantoína puede ser una alternativa (lactantes a dosis de 2 mg/kg/día repartidos en dos dosis y niños mayores, 1 mg/kg/día en dosis única por la noche). Los pacientes que además tengan un RVU deben recibir, durante un tiempo mínimo de seis meses, cotrimoxazol o nitrofurantoína a las dosis profilácticas antes citadas, alternando en períodos de dos o tres semanas. Pueden ser alternativas de esta práctica profiláctica el cefadroxilo (15 mg/kg) o la asociación de amoxicilina-ácido clavulánico (20 mg/kg); en ambos casos en una única dosis nocturna.

Bacteriuria asintomática en la niña. Suele evolucionar hacia la curación espontánea, sin que el tratamiento influya en la duración total

del proceso. Si no hay uropatía, la abstención terapéutica es actualmente aceptada, evitando la creación de cepas virulentas.

Otras medidas terapéuticas

Tratamiento higiénico-físico. Está indicado el reposo en cama durante la fase aguda y hasta que cedan los síntomas clínicos y analíticos. Es conveniente una ingesta abundante de líquidos con el fin de favorecer la diuresis. Durante el día conviene realizar micciones frecuentes, para que no se produzca crecimiento bacteriano por residuo de orina en vejiga. Sobre todo en las niñas, es muy aconsejable la higiene estricta de los genitales externos, recto y periné, evitando los "baños de burbujas", y dedicar especial atención a las vulvo-vaginitis. Asimismo, deben prevenirse el estreñimiento y las conductas vesicales retencionistas, y tratar las posibles parasitosis intestinales.

Medicación sintomática. De acuerdo con la sintomatología clínica acompañante de la ITU, deberán utilizarse analgésicos, antitérmicos, etc. La oxibutinina, por su acción antiespasmódica y anticolinérgica, puede resultar eficaz para la corrección de la vejiga inestable, asociada con frecuencia a infecciones urinarias bajas. Deben realizarse controles de los niveles séricos de ácido fólico en los niños pequeños sometidos a tratamientos prolongados con cotrimoxazol, pudiendo además ser beneficiosa la administración de productos vitamínicos en aquellos pacientes que reciben antibioterapia de forma muy prolongada.

Intervención quirúrgica. Además de abordar aquellos procesos que producen obstrucción orgánica del flujo urinario, deberá procederse a la corrección quirúrgica de las anomalías congénitas o adquiridas del aparato urinario que condicionen ITU con recaídas frecuentes, y que no sean controlables adecuadamente mediante profilaxis antibiótica. En ocasiones, puede ser necesaria la corrección quirúrgica de un RVU de alto grado asociado a una pielonefritis crónica o a infecciones recidivantes de difícil control. No hay que olvidar problemas menores, como las sinequias de labios menores en la niña y la fimosis en los varones.

Quimioprofilaxis

El objetivo de la quimioprofilaxis es mantener al paciente libre de ITU en casos con riesgo de desarrollar daño renal, y utilizando para ello la mínima dosis antibiótica. Se emplea tras una primera ITU o un episodio agudo, en espera de completar los estudios de imagen, como medida de prevención de nuevas ITU en pacientes con RVU, o ante ITU de repetición. Como ya ha sido señalado, se emplean dosis bajas de antisépticos urinarios, a concentraciones subinhibitorias, equivalentes al 30-50% de la dosis terapéutica habitual, administradas fundamentalmente por la noche para que el efecto supresor del crecimiento bacteriano tenga lugar cuando hay mayor permanencia de la orina en la vejiga. Deben emplearse medicamentos bien tolerados, de eliminación urinaria en concentración elevada y que no produzcan selección bacteriana de la flora intestinal. El tratamiento es de meses-años, debiendo motivarse al paciente y a la familia para asegurar una buena adaptación. La profilaxis antibiótica puede interrumpirse después de la desaparición del reflujo, o si el niño ha estado asintomático por lo menos un año en ausencia de cicatrización renal. Algunos expertos recomiendan suspender la profilaxis a los 5-7 años de edad a pesar de que persista un reflujo de bajo grado.

La recidiva de la infección urinaria durante la profilaxis a causa de un microorganismo sensible al tratamiento significa que éste no fue seguido correctamente. En cambio, pueden producirse infecciones por una bacteria resistente al tratamiento profiláctico. El tratamiento debe ir acompañado de medidas higiénicas simples (Cuadro 21.4.5).

Los antibióticos capaces de seleccionar bacterias resistentes no son adecuados para la profilaxis a largo plazo, utilizando los que tienen un mínimo riesgo en este sentido. Los agentes más adecuados para el tratamiento antibiótico profiláctico serían la furantoína y el trimetoprim-sulfametoxazol. La amoxicilina y las cefalosporinas no se recomiendan para tratamiento profiláctico debido a que favorecen la aparición de cepas resistentes.

En relación al tratamiento profiláctico, además de la dosis y el espectro antibiótico debe considerarse la farmacocinética del antibiótico: la furantoína es rápidamente excretada y a las 8-12 horas desaparece su actividad antibacteriana, por lo que el mal cumplimiento terapéutico aumenta el riesgo de reinfección. En cambio, el trimetoprim tiene una tasa de eliminación mucho más lenta. Así, los fármacos más utilizados son la furantoína a dosis de 1-2 mg/kg/día (lactantes pequeños a dosis de 2 mg/kg/día repartidos en dos dosis, y lactantes y niños mayores 1 mg/kg/día en dosis única por la noche), el trimetoprim a dosis de 1-2 mg/kg/día, la asociación trimetoprim-sulfametoxazol a 1-2 mg/kg/día de trimetoprim o 5-10 mg/kg/día de sulfametoxazol y, en caso de ser necesario, el cefadroxilo a dosis de 5-10 mg/kg/día. El cotrimoxazol no debe utilizarse en menores de uno o dos meses por la posibilidad de producir un déficit de ácido fólico y aplasia medular.

Cuadro 21.4.5. Medidas generales para prevenir la recidiva de la ITU

- Ingestión abundante de líquidos para producir una diuresis elevada
- Micción regular
- Educación y corrección de posibles malos hábitos miccionales
- Vaciamiento completo de la vejiga con micción doble, para eliminar la orina residual y que la orina retorne a la vejiga
- Evitar el estreñimiento
- Higiene perineal adecuada. Valorar la circuncisión en varones

EVOLUCIÓN, SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

Como ya se ha referido, tras una primera ITU todos los niños deben ser estudiados, realizándose al menos una ecografía renal. El objetivo de los estudios de imagen es la identificación de anomalías estructurales graves o la presencia de signos de obstrucción urinaria, cicatrices renales, o la existencia de un RVU. La pauta de estudio y de seguimiento dependerá, fundamentalmente, de la edad del niño, con especial atención a los lactantes menores de un año, ya que la incidencia de anomalías es más elevada a esta edad y el riñón, en rápido crecimiento, es más susceptible a la lesión. La ecografía inicial del riñón y tracto urinario se realizará de forma inmediata, mientras que la cistografía y la gammagrafía, en general, pueden aplazarse unos meses, para evitar pasar por alto una cicatriz renal recién desarrollada y los resultados falsamente positivos de un reflujo como consecuencia de la inflamación de la pared vesical. En algunos centros, la gammagrafía con DMSA se realiza de forma inmediata para valorar la afectación del parénquima renal y decidir la estrategia terapéutica a seguir. Mientras se esperan los resultados de los diferentes estudios, puede prevenirse la recidiva de la infección mediante un tratamiento antibiótico profiláctico adecuado. Los estudios de imagen se repiten habitualmente a los dos años para valorar el crecimiento renal (ecografía), para comprobar la formación de una cicatriz nueva si han aparecido posteriores ITU (DMSA) o para determinar si el reflujo ha desaparecido (CUMS).

Parámetros de control. El seguimiento de los pacientes con una ITU debería incluir, a ser posible, los siguientes parámetros:

1. *Clínicos.* En la fase aguda, vigilancia diaria/semanal hasta la desaparición total de la sintomatología clínica de la ITU; posteriormente, los controles serán mensuales, semestrales y anuales (para muchos clínicos, durante varios años).
2. *Microbiológicos.* Practicar urocultivos con antibiograma y sedimento urinario al inicio de la enfermedad, a las 72 horas de instaurada la medicación antibiótica y al finalizar el tratamiento. Posteriormente, se realizarán estos exámenes complementarios al 2º y 3er meses, cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo y cada año durante varios años. En los casos de tratamientos prolongados, practicar los exámenes citológicos y microbiológicos en cada cambio de medicación y al finalizar la misma.
3. *Radiológicos.* Según las indicaciones citadas anteriormente, se practicará una ecografía renal, gammagrafía con DMSA-Tc99, CUMS o UIV, según cada caso.

La curación se considera cuando existe negatividad de los urocultivos durante 2 años consecutivos en ausencia de anomalías estructurales.

Profilaxis de nuevas infecciones. Para evitar la aparición de una ITU o hacer un diagnóstico precoz, deben practicarse exámenes de orina ante toda sospecha clínica fundamentada (sintomatología inespecífica o anodina en un síndrome febril prolongado). Asimismo, debe prestarse especial atención a los lactantes más pequeños con antecedentes personales o familiares relacionados con patología del aparato urinario, o con signos clínicos asociados a malformaciones reno-urinarias (displasia auricular, apéndices preauriculares, malformaciones de los genitales externos, clinodactilia, surco palmar único, mamilas supernumerarias). Toda instrumentación vesical (exámenes urorradiológicos, endoscopias) o procedimiento quirúrgico en vías urinarias debe acompañarse de un *tratamiento antibiótico profiláctico*: fosfomicina-trometanol, una dosis por VO 3 horas antes y otra a las 24 horas del procedimiento (1 gramo en menores de 6 años, y 2 gramos en mayores), o bien cotrimoxazol o cefadroxilo los días previo y posterior a la exploración.

Tratamiento profiláctico a largo plazo. Como ha sido referido, el tratamiento quimioprofiláctico está indicado en varias situaciones: al finalizar el tratamiento antibiótico tras una ITU aguda y mientras se espera la realización de las exploraciones radiológicas; en caso de RVU o de una uropatía que favorece las recaídas infecciosas y en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas sintomáticas y recidivantes.

Pronóstico

La sintomatología que acompaña a las ITU la mayor parte de las veces desaparece en los 7 primeros días y, con un tratamiento adecuado, a las 24-48 horas de iniciado. Durante esa semana persisten la fiebre y los síntomas generales; sin embargo, los síntomas urinarios pueden durar, en ausencia de tratamiento eficaz, unas tres semanas e incluso, si se hacen pruebas de función renal, la normalidad tarda más, lo que señala la conveniencia de mantener hasta 10 días el tratamiento.

La mortalidad en fase aguda es baja, aunque cabe un final fatal en caso de lactantes mal tratados (desnutrición, sepsis). Por otro lado, tienen mal pronóstico a largo plazo los casos con evolución a la cronicidad. Deben considerarse más graves las ITU ocurridas en el primer año de vida (mayor riesgo de malformaciones) y en los varones (el 70% de las formas banales y curables se dan en niñas). Son *criterios de ITU benigna o de bajo riesgo* los siguientes: la aparición en niñas y pacientes mayores de un año de edad, el ataque único o con pocas recidivas, la presencia de un solo microorganismo sensible a la antibioterapia habitual, los síntomas de vías urinarias bajas y la ausencia de anomalías urorradiológicas. Son *signos de potencial gravedad o ITU de alto riesgo*, además del sexo masculino, la aparición en el RN y lactante, las recidivas frecuentes, la resistencia al tratamiento, la flora bacteriana múltiple, síntomas clínicos y analíticos de afectación renal, la alteración de la función renal y las anomalías urorradiológicas.

Entre los pacientes con normalidad absoluta en los estudios urorradiológicos, aproximadamente la cuarta parte van a presentar *brotes sucesivos* de ITU, siendo más frecuentes en niñas. En estos casos, habrá que valorar la existencia de disfunción o anomalías de la micción y tratar de corregirlas. En otras ocasiones, serán pacientes con ITU de repetición que requerirán alternar tratamientos profilácticos prolongados o tratar cada episodio aislado. A pesar de que puedan existir brotes repetidos, la evolución posterior es buena y hoy día se considera que estos pacientes no tienen riesgo de evolución hacia una insuficiencia renal crónica. Del mismo modo, en aquellos pacientes en los que se objetiva la persistencia de una bacteriuria asintomática, tampoco hay evidencias de que evolucionen a insuficiencia renal crónica.

En el grupo de pacientes en los que se comprueba la existencia de *daño renal* durante la fase aguda mediante ecografía o gammagrafía, sin otras alteraciones asociadas (RVU, uropatías), deberá repetirse la gammagrafía a los 12 meses. Si existe una normalización del estudio gammagráfico, el pronóstico será favorable. Si persiste el patrón de lesión renal, se impone un seguimiento a largo plazo, fundamentalmente si las lesiones son bilaterales, ya que puede desarrollarse una insuficiencia renal crónica. Además, una cicatriz renal puede dar lugar a una HTA. En los controles de estos pacientes se incluirá, fundamentalmente, un seguimiento de la función y crecimiento renales, TA y microalbuminuria.

La prevención del daño o cicatriz renal (*scarring*), una medida indirecta de la morbilidad causada por ITU, es el objetivo fundamental en el diagnóstico y tratamiento. El desarrollo de cicatrices renales se ha asociado a la presencia de RVU, número de ITU febriles, retraso en el inicio del tratamiento de las infecciones agudas, y la presencia de malformaciones obstructivas, factores que deben ser tenidos en cuenta en el tratamiento y seguimiento de los niños con ITU. Algunos estudios han asociado la edad (lactantes) con un mayor riesgo de cicatriz renal tras una ITU, mientras que otros no relacionan el riesgo de daño con la edad de los niños. Un diagnóstico correcto de la ITU es responsable de la disminución de la insuficiencia renal crónica en los países desarrollados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Biggi A et al. Prognostic value of the acute DMSA scan in children with first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 800.
- Calvo Rey C, García Díaz B, Nebreda Pérez V et al. Gentamicina en dosis única diaria frente a tres dosis diarias en lactantes con pielonefritis aguda. *An Pediatr* 2003; 58: 228-31.
- Chand DH et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003; 170: 1548.
- Cooper CS et al. The outcome of stoping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000; 163: 269.
- García Fuentes M, González Lamuño D. Infecciones del tracto urinario. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1545 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Gorelick MH, Shaw KN. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 386.
- Gorelick MH et al. Validation of a decision rule identifying febrile young girls at high risk for urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care* 2003; 19: 162.
- Hiraoka M et al. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 115.
- Hoberman A et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348: 195.
- Huicho et al. Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1.
- Martín Aguado MJ et al. Gammagrafía con tecnecio 99m-ácido dimercaptosuccínico en el estudio de la primera infección urinaria febril en el niño. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 23-30.
- Roberts KB, Akintemi OB. Epidemiología y presentación clínica de las infecciones de las vías urinarias en niños menores de dos años. *MTA-Pediatría* 2000; 21: 9-18.
- Shaikh N et al. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics* 2003; 112: 1134.

21.5 Reflujo vesicoureteral

D. González-Lamuño, M. García-Fuentes

El reflujo vesicoureteral (RVU) es un fenómeno caracterizado por el paso en forma retrógrada de la orina desde la vejiga hacia el uréter, pudiendo alcanzar ésta los sistemas colectores y riñones. Cuando el sistema excretor es maduro, existen mecanismos eficientes que impiden que la orina tenga un flujo retrógrado desde la vejiga hacia el uréter. Uno de los mecanismos antirreflujo considerado fundamental está condicionado por la extensión o longitud del tramo submucoso del uréter en su desembocadura en la vejiga. La mayor parte de los RVU son consecuencia de una alteración del desarrollo de las uniones vésico-ureterales, presentando los uréteres, en su entrada a través de la pared de la vejiga, una angulación inadecuada y un recorrido intramural acortado.

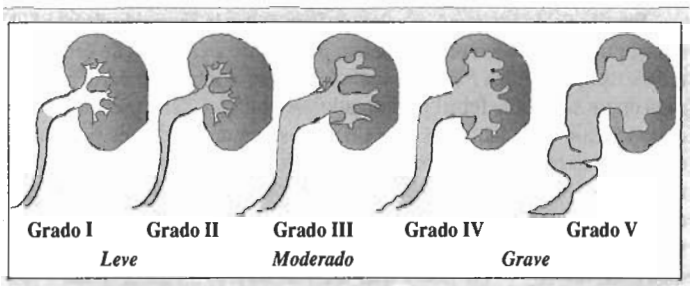
El RVU es la anomalía urológica más frecuente durante la infancia, con una prevalencia global estimada del 1%, y de hasta un 40% en niños pequeños que han presentado o presentan en ese momento una ITU febril o pielonefritis. Aproximadamente un 10% de las dilataciones renales que se identifican en los estudios ecográficos prenatales corresponden a RVU, tratándose habitualmente de RVU de alto grado (grados IV o V, véase más adelante), de preferencia en varones y asociado en un porcentaje importante a displasia renal, lo que ha pasado a denominarse *reflujo congénito o fetal*. En algunos de estos casos no es infrecuente encontrar, en el momento del nacimiento, riñones que se encuentran ya dañados como consecuencia de un desarrollo anómalo o displásico y que asocian un RVU.

Existe una cierta agrupación familiar de RVU *primario o idiopático*, es decir, sin causa mecánica o malformativa que lo justifique, con hasta un 10% de probabilidades de afectación de los familiares de primer grado, lo cual sugiere una base constitucional. En algunas series, la incidencia en hermanos es de alrededor del 30% y la transmisión de padres a hijos es aún mayor, detectándose en el 66% de los hijos de padres con antecedentes de RVU estudiados. Existen también RVU *secundarios* a otras malformaciones que dificultan el vaciado vesical como, por ejemplo, la vejiga neurógena, o la obstrucción de la uretra por estenosis uretrales o por presencia de válvulas de uretra posterior. Habitualmente, en la edad pediátrica el RVU tiene un carácter *primario* debido a la presencia de anomalías congénitas en la extensión del tramo submucoso del uréter descritas anteriormente, y es este tipo de reflujo el que se va a referir.

La *intensidad* del RVU puede ser variable en función del nivel hasta el cual refluye la orina dentro del uréter. En los casos más leves la orina refluye sólo hasta el extremo más distal del uréter durante la micción, mientras que en las formas intensas la pelvis renal está distendida como consecuencia del reflujo y los cálices renales deformados (Fig. 21.5.1).

La *prevalencia* de RVU disminuye con la edad, siendo más frecuente por debajo del año. De forma espontánea y, a medida que el niño va creciendo, desaparece el reflujo: en los grados I y II, el porcentaje de mejoría es mayor del 80-85% a los cinco años; el grado III tiene entre un 60 y 65% de mejoría en diferentes series y, para los IV y V, el porcentaje varía entre el 30 y 45%. La probabilidad de que este cuadro remita de forma espontánea, independientemente de la intensidad del reflujo, decae con la edad, siendo muy baja después de los seis años de vida. Esta circunstancia debe ser tenida en cuenta a la hora de diseñar una estrategia terapéutica y de seguimiento.

Fisiopatología. La importancia del RVU radica, fundamentalmente, en que la vejiga vuelve a llenarse tras la micción con la orina procedente de los uréteres. Este vaciado vesical incompleto facilita la ITU con posibilidad de afectación renal (pielonefritis). Por otro lado, la presión retrógrada que se produce durante la micción se transmite a las papilas renales, pudiendo contribuir al daño renal si dicha presión es anormalmente elevada. Existen diferentes factores asociados al RVU que condicionan un mayor riesgo de daño renal. Así, actualmente, se acepta que los niños



Grado I: reflujo sólo en el uréter
Grado II: reflujo vesicoureteropielocalicial, sin dilatación de las cavidades
Grado III: dilatación moderada del uréter y pelvis renal sin alteración de la morfología de los cálices
Grado IV: dilatación de las cavidades ureteropielocaliciales con pérdida del relieve papilar
Grado V: dilatación grosera del uréter, pelvis renal y cálices

Figura 21.5.1. Clasificación internacional del reflujo vesicoureteral (RVU).

no circuncidados con reflujo vesicoureteral o uropatía obstructiva tienen un especial riesgo de presentar ITU de repetición con secuelas en el parénquima renal. Asimismo, los niños con *anomalías obstructivas*, tanto anatómicas (válvulas de uretra posterior, estenosis de la unión urétero-pélvica, estreñimiento), neurológicas (mielomeningocele con vejiga neurógena) o funcional, tienen un riesgo significativo de desarrollar ITUs ya que la orina retenida es un excelente medio de cultivo para la mayoría de los uropatógenos. Aunque es infrecuente detectar la presencia de anomalías obstructivas en niños con su primera ITU (1-4%), los procesos obstructivos del tracto excretor urinario deben sospecharse siempre que se tenga constancia de la existencia de anomalías urológicas en otros miembros de la familia o ante la presencia de anomalías genitourinarias en el examen clínico.

El RVU, típicamente combinado con ITU, puede llevar al desarrollo de daño renal progresivo, siendo una de las causas más importantes de enfermedad renal terminal en niños y adolescentes. Además de sus posibles consecuencias deletéreas sobre la funcionalidad renal, la importancia de esta entidad clínica radica en su elevada prevalencia, de tal modo que, aproximadamente el 1% de los RN tienen un RVU, hasta el 35-45% de los niños pequeños con una ITU, y la mayor parte de los niños con presencia de cicatrices renales. Los niños con un RVU de grado importante, con reflujo urinario hasta la pelvis renal y dilatación ureteral en los estudios de imagen (cistoureterografías miccionales o de vaciado) tienen el riesgo más elevado de daño renal, con una incidencia de *scarring* o cicatriz renal de más del 60%. El daño renal producido por el RVU que puede condicionar un daño renal lentamente progresivo se denomina *nefropatía por reflujo* (NR).

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El RVU, por sí mismo, es asintomático, identificándose tras el estudio realizado a partir de su forma más habitual de presentación clínica, una ITU, cuya sintomatología varía con la edad y la localización vesical o renal (véase cap. 21.4). No existe ninguna característica clínica específica que pueda diferenciar al paciente con ITU con o sin RVU, aunque en lactantes es muy frecuente esta asociación.

Presentación clínica. Se pueden identificar diferentes tipos de pacientes con RVU, cuya evolución y pronóstico son diferentes. Por un lado, en los lactantes que presentan ITU febriles en los primeros meses de vida, en los que en los estudios de imagen se objetiva un reflujo de grado de leve a moderado que, en general, evoluciona de forma favorable con tratamiento conservador y un adecuado seguimiento clínico. Por otro lado, están los lactantes, habitualmente varones, con o sin ITU febriles, en los que se objetiva un reflujo grave, dilatación del tracto urinario superior y displasia renal documentada en los estudios de imagen y en los que puede haber existido cierto grado de estenosis uretral. Se considera que el RVU, como la displasia, puede ser expresión de un mismo defecto primario en el desarrollo y, no necesariamente, la displasia ser consecuencia del reflujo. Por último, otro grupo identificable es el de niñas mayorcitas con ITU de vías bajas de repetición, con grados de leves a moderados

de reflujo y lesión renal, que se consideran relacionados con trastornos de disfunción vesical.

Desde el punto de vista clínico, la detección precoz del RVU y de la cicatriz renal es importante para preservar la función renal y prevenir o minimizar el riesgo de hipertensión arterial tardía. En la actualidad, el RVU se descubre cada vez con mayor frecuencia en pacientes asintomáticos que han sido estudiados por presentar antecedentes familiares (hermanos o padres) de RVU, o bien en RN a quienes prenatalmente se les detectó algún tipo de "dilatación" renal. La *NR* en las fases iniciales suele presentarse de forma asintomática y, de la misma forma que el RVU, ser diagnosticada a partir de una ITU o de un estudio de imagen. En los casos más avanzados, puede manifestarse como una hipertensión arterial o como una insuficiencia renal crónica.

Técnicas de imagen. De elección para el diagnóstico del RVU, están la cistouretrografía miccional seriada (CUMS), la ecocistografía y la cistografía isotópica. Todas estas técnicas requieren sondaje vesical y llenado de la vejiga por acción de la gravedad con un contraste adecuado.

La *CUMS* utiliza un contraste radiológico (yodado) y es capaz de definir la anatomía permitiendo, no sólo valorar el grado de reflujo, sino también observar con detalle la vejiga y la uretra, esta última de gran importancia en varones. Por ello, esta técnica se recomienda como estudio inicial en varones y en pacientes menores de 1 año con ITU independientemente del sexo. Su especificidad está cercana al 100% (véase cap. 20.1).

La *ecocistografía* se vale de un medio de contraste ecopotenciador (micropartículas de galactosa estabilizadas con ácido palmítico que, al mezclarlas con agua destilada, producen microburbujas). Sus principales limitaciones son la escasa discriminación del grado de reflujo y la dificultad de diagnóstico de los RVU grado I. Su mayor ventaja radica en que no implica exposición a radiaciones ionizantes y que es un método continuo, siendo quizá por ello más eficaz que la CUMS en la detección del RVU (excepto para el grado I). Aunque la ecografía renal simple no es útil para la detección del RVU, algunos autores la recomiendan como método de *screening* en niños mayores de 5 años asintomáticos, hermanos o descendientes de pacientes que presentaron RVU ya que, si es normal, puede asumirse que el RVU no ha existido o no ha representado un riesgo elevado para el riñón.

La *cistografía isotópica* permite obtener imágenes continuas, por lo que es un método ideal para el seguimiento evolutivo de los pacientes afectos (véase cap. 20.1).

El RVU puede clasificarse atendiendo al momento en el que se produce en *activo*, cuando sólo se produce durante la micción; y *pasivo*, cuando ocurre durante la fase de llenado de una cistografía sin que exista un aumento significativo de la presión intravesical. Dependiendo del nivel de reflujo urinario dentro del sistema excretor y del grado de compromiso del árbol urinario o dilatación del sistema colector, el RVU se clasifica en cinco grados (Clasificación Internacional del Reflujo), siendo ésta la clasificación más utilizada hoy en día en la mayoría de los centros urológicos (Fig. 21.5.1).

- Grado I. Reflujo de orina sólo en el uréter sin dilatación del mismo. El contraste rellena únicamente el uréter no dilatado.
- Grado II. Reflujo urinario vésico-urétero-pielocalicial, sin dilatación de las cavidades.
- Grado III. Reflujo alcanza pelvis renal y moderada dilatación del uréter y de la pelvis renal sin alteración de la morfología de los cálices.
- Grado IV. Se agrega a lo anterior compromiso de los cálices y mayor dilatación y tortuosidad del uréter. Moderada dilatación y/o tortuosidad del uréter y moderada dilatación de pelvis y cálices. Se mantienen las impresiones papilares en la mayoría de los cálices.
- Grado V. Gran dilatación y tortuosidad del uréter, pelvis globulosa y pérdida total de la morfología calicial. Hay eversión de los cálices y, habitualmente, reflujo intrarrenal.

Es importante reconocer la existencia del denominado reflujo intrarrenal (RIR), que consiste en el paso de contraste desde los cálices a los túbulos colectores intrapapilares, mucho más frecuente en las papilas cóncavas, la mayoría de las cuales se localizan en los polos renales, lo que explica que sea en dichas zonas donde la nefropatía por reflujo (NR) es más frecuente (Fig. 21.5.2). El RIR suele asentar en los RVU de alto grado (IV-V), no se observa en mayores de 4 años y se considera que juega un papel importante en la patogenia de las cicatrices pielonefríticas.

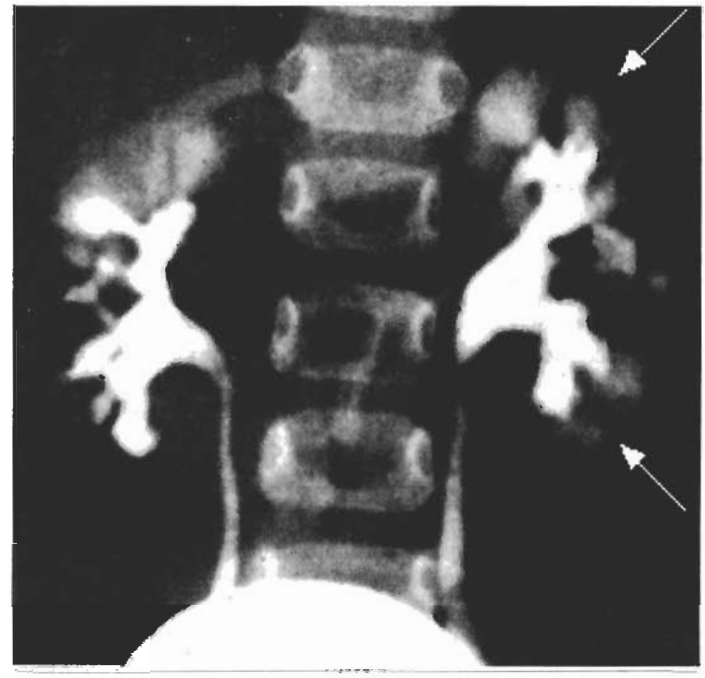


Figura 21.5.2. Cistoureterografía miccional. Reflujo vesicoureteral bilateral con afectación parenquimatosa (flechas).

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento del RVU es la prevención del daño renal y, muy especialmente, del daño renal progresivo. De forma general, el grado de RVU que presentan la mayoría de los niños pequeños es de bajo grado (grados I a III), con una resolución espontánea del mismo en la mayoría de los casos, a medida que madura el patrón miccional del niño. Los niños pequeños con un mayor grado de reflujo (grados IV y V) y los niños más mayores con grados intermedios de RVU es menos probable que experimenten una resolución espontánea de su reflujo. El abordaje terapéutico puede ser exclusivamente médico o conservador, considerando una serie de medidas de higiene y de educación del patrón miccional, que se acompañan de tratamientos antibióticos profilácticos a largo plazo, o bien puede ser necesaria la utilización de medidas de corrección quirúrgica. A pesar de su relativa elevada frecuencia y de la trascendencia del RVU, no existe unanimidad en los aspectos terapéuticos, con opiniones que van desde conductas muy conservadoras hasta intervenciones relativamente agresivas. Hasta hace algunos años, los reflujos primarios de alto grado y los secundarios, como los que se encuentran en la duplicación pieloureteral, eran de tratamiento quirúrgico desde el momento del diagnóstico, pero la experiencia ha demostrado que también tienen resolución espontánea al cabo de algún tiempo de observación y, por lo tanto, se ha planteado su manejo médico inicial, sin arriesgar en este lapso la calidad y cantidad de parénquima renal existente.

El tratamiento *conservador* se basa en tres conceptos fundamentales: a) el RVU primario estéril en ausencia de infección no provoca daño renal, excepto durante la vida intrauterina; b) con el paso del tiempo, el RVU se resuelve espontáneamente en una elevada proporción de pacientes; c) diversos estudios prospectivos demuestran que no existen diferencias en cuanto a crecimiento renal, función renal y aparición de nuevas cicatrices entre grupos de niños tratados de manera conservadora o quirúrgica. La base para el tratamiento *quirúrgico* radica en que, en determinadas circunstancias, el RVU ha causado, o al menos tiene capacidad potencial para causar daño renal u otras complicaciones relacionadas con el reflujo, por lo que su eliminación definitiva minimizaría dicha posibilidad.

Tratamiento conservador

Parece evidente que un elevado porcentaje de niños con RVU pueden ser tratados de manera conservadora de un modo seguro y con poco riesgo de aparición de nuevas cicatrices o de incremento de las existentes, sin necesidad de cirugía. Dada la elevada posibilidad de resolución espontánea para los RVU grados I-III, la cirugía debe ser recomendada únicamente para casos excepcionales en estos grupos. En niños menores de 1 año, la posibilidad de mejoría o incluso de resolución de grados elevados (grado IV) de reflujo justifica un enfoque no quirúrgico inicial, hasta más allá de los 2-3 años de persistencia del mismo. Este tratamiento debe centrarse en la *prevención* de la ITU y, especialmente, de la *pielonefritis*, con profilaxis antibiótica continua, siendo por ello necesario identificar precozmente a los niños con riesgo elevado de pielonefritis y RVU como son los RN con sistemas colectores dilatados en las ecografías prenatales. En estos casos se debería iniciar tratamiento con bajas dosis de antibióticos profilácticos mientras se realizan las pruebas de imagen para llegar a un diagnóstico y adoptar una actitud terapéutica.

Antimicrobianos para la profilaxis. Los más adecuados incluyen el trimetoprim-sulfometoxazol y la nitrofurantoína en toma nocturna a un 50% de la dosis terapéutica. A pesar de que puede considerarse que la nitrofurantoína es el tratamiento profiláctico ideal, uno de cada 5 niños presenta efectos gastrointestinales adversos, especialmente con la presentación en forma de solución. Los preparados de trimetoprim-sulfametoxazol han ido perdiendo espacio por la resistencia antibiótica, pero aún son una aceptable alternativa. Asimismo, en lactantes y en niños que no han tolerado la nitrofurantoína, las cefalosporinas de primera generación pueden ser de utilidad para la prevención de la infección, ya que son mejor toleradas pero de mayor costo. La amoxicilina y las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones no se recomiendan debido a las resistencias microbianas existentes o inducidas por estos agentes.

Globalmente considerados, los *efectos secundarios de la quimioprofilaxis* se presentan hasta en un 10% de los niños, e incluyen problemas gastrointestinales, dermatológicos, siendo más habituales durante los primeros 6 meses de tratamiento. Deben realizarse controles de los niveles séricos de ácido fólico en los niños pequeños sometidos a tratamientos prolongados con cotrimoxazol, pudiendo además ser beneficiosa la administración de productos vitamínicos en los pacientes que reciben antibioterapia de forma muy prolongada

La utilización rutinaria de *antimicrobianos a largo plazo* en niños con RVU moderado ha sido cuestionada recientemente, ya que existen pocos datos objetivos que refuerzan estas indicaciones más allá de los 5-6 años de edad. Por otro lado, una proporción significativa (30%) de niños con profilaxis continúan sufriendo infecciones urinarias febriles y *scarring*. En este sentido y en relación con la *duración del tratamiento profiláctico* en los reflujos persistentes, aunque el grado de evidencia no es concluyente, parece que el riesgo de cicatriz disminuye con la edad por lo que, en la actualidad, se recomienda la supresión de la profilaxis antibiótica a los 5-7 años de edad, aunque persista un RVU de bajo grado. En general, cabe considerar que el tratamiento profiláctico con antibiótico es necesario en los niños con RVU que aun no tienen establecido un patrón miccional de tipo adulto, que habitualmente debe haberse establecido a los 5 años de edad (véase cap. 22.8).

Otros cuidados. Las medidas para evitar el estreñimiento son fundamentales, ya que está aumentada la flora intestinal y posee mayor disposición de gérmenes para producir infección. Por lo demás, si hay una vejiga inestable asociada, las deposiciones acumuladas en el recto exacerban la sintomatología. Todas las medidas de higiene que disminuyan la presencia de microorganismos en la zona genital también son importantes. El uso de anticolinérgicos en casos de vejiga inestable asociada es básico para conseguir una resolución espontánea del reflujo. La oxibutinina, por su acción antiespasmódica y anticolinérgica, puede resultar eficaz para la corrección de la vejiga inestable, asociada con frecuencia a infecciones urinarias bajas y a algunas formas de enuresis nocturna. La circuncisión puede considerarse como parte del esquema de tratamiento médico del reflujo en niños en los que no es posible un adecuado control de los cultivos.

Control. El seguimiento obliga a un examen de orina con urocultivo cada 2 ó 3 meses y, cada vez que haya sospecha de infección, controles ecográficos semestrales o anuales y gammagráfico cuando se deseen evaluar las secuelas y el estado del parénquima renal. La evaluación del reflujo se realizará cuando haya conseguido una adecuada madurez del sistema excretor con buen control de esfínteres, o cuando hayan pasado dos años del estudio inicial, mediante ecocistografía o cistografía isotópica.

Tratamiento quirúrgico

Indicaciones. La probabilidad de que un grado intenso de reflujo (IV-V) se resuelva de un modo espontáneo en un niño mayor de 2-3 años es remota. Por lo tanto, la cirugía se recomienda en *niños mayores de 2 ó 3 años con un reflujo grave persistente*, lo cual parece más razonable que una profilaxis a largo plazo y estudios de imagen repetidos. Igual ocurre en pacientes con *ITU recurrentes a pesar de la profilaxis y, muy particularmente, con pielonefritis documentadas con DMSA*. En estos casos, antes de recurrir a la cirugía, deben considerarse algunas alternativas al tratamiento conservador, como son el uso de los medicamentos anticolinérgicos, circuncisión o administrar el antibiótico profiláctico dos veces al día en lugar de una sola, o incluso terapia con dos fármacos diferentes el mismo día. Además de los casos de fracaso en el manejo médico o de abandono del tratamiento por los padres y en ciertas situaciones de índole social, debe considerarse el tratamiento quirúrgico en casos en los que, a pesar de no haber infecciones, se objetiva un *daño renal progresivo*. Todos los *niños mayores de 6 años con reflujos grado III o superior*, aunque no tengan infección, y la persistencia de reflujo en niñas adolescentes independiente del grado, con riesgo de infección urinaria en el embarazo, son de indicación quirúrgica. Aunque no son primarios, algunos tipos de reflujo secundario precisan de un tratamiento quirúrgico como en el divertículo vesical paraureteral o de Hutch.

Técnicas quirúrgicas. Se describen las extravesicales y las intravesicales. Entre estas últimas, el reimplante ureteral cruzado en el trígono vesical (tipo Cohen), con una tunelización mucosa de mayor longitud, es una de las más difundidas en el mundo y con excelentes resultados. Este tratamiento quirúrgico ha demostrado ser efectivo en la erradicación del RVU en el 95% de los casos. Como se apuntó, diferentes estudios realizados en series largas de pacientes comparando los resultados del tratamiento médico y del quirúrgico en niños con RVU persistente de grados III y IV han demostrado que, aunque los niños sometidos a tratamiento médico tienen el doble de infecciones urinarias febriles que los que son sometidos a tratamiento quirúrgico, la incidencia de cicatrices renales es similar en ambos grupos. Por tanto, la recomendación actual para los niños más pequeños es la de tratamiento médico con antibióticos profilácticos a largo plazo hasta la resolución del RVU, siendo más restrictivos a la hora de indicar un tratamiento quirúrgico.

La *terapia endoscópica*, una modalidad terapéutica menos invasiva que la técnica extravesical, utiliza un endoscopio introducido por vía uretral para implantar teflón, colágeno o cartílago en la vecindad del uréter con reflujo (técnica de Sting). Ha demostrado una gran seguridad y eficacia en la mayoría de las series publicadas para reflujos de bajo grado o intermedio, pero no parece estar indicada en reflujos de grado alto. Aunque la aplicación de esta técnica está ampliamente difundida, el grado de evidencia de su utilidad para prevenir el daño renal aún está siendo evaluado.

PRONÓSTICO DE LA NEFROPATÍA POR REFLUJO

Las secuelas originadas por el RVU están determinadas por el grado de displasia renal, número de episodios de pielonefritis y, en general, por el control clínico de los pacientes. Las cicatrices, presentes en la mayoría de los pacientes con reflujo de grado moderado, no tendrán repercusión clínica relevante y únicamente se demostrará mediante estudios de imagen. La presencia de lesiones atróficas irreversibles o cicatrices renales es propia de la *NR*. Entre los pacientes con RVU de alto grado, la presencia de cicatrices renales puede detectarse hasta en el 50% de los casos,

un 10% de ellos presentarán, al llegar a la adolescencia o en edades posteriores, hipertensión arterial, mientras que otros con afectación renal grave bilateral desarrollarán una insuficiencia renal terminal (IRT). Algunos autores consideran que la NR constituye la causa más frecuente de HTA en los niños. Cuando la pielonefritis crónica afecta a ambos riñones, el pronóstico se hace más reservado, y un 20% de estos pacientes van a tener HTA en el transcurso de los próximos 10 años de evolución, condición que, obviamente, agravará el fallo renal.

Actualmente, el método ideal para el estudio por imagen de la NR es la gammagrafía renal con Tc99 M-DMSA, que utiliza el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con tecnecio 99m como trazador. Su principal ventaja respecto a la UIV, a la que ha reemplazado es que, cuando se realiza fuera de la fase aguda, permite el diagnóstico precoz de la NR, facilitando tanto el diagnóstico retrospectivo como el evolutivo de la misma. Otras ventajas son: menor dosis de radiación, las imágenes no son interferidas por el gas intestinal, por lo que no hay que preparar al paciente (enemas) y permite conocer la función renal diferencial o función relativa de cada riñón. El inconveniente principal es que no ofrece ninguna información del aparato excretor, muy útil en la detección de anomalías urológicas asociadas. La utilidad de la *ecografía renal* en la detección de la NR es dependiente del examinador, por lo que cicatrices menores pueden ser infravaloradas (falsos negativos). El hallazgo ecográfico fundamental en la NR es la disminución del tamaño renal o la detención del crecimiento, cuya medición en el seguimiento de estos pacientes puede tener un cierto valor pronóstico-evolutivo, ya que el riñón libre de infección vuelve a crecer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Areses R. Diagnóstico por imagen en la infección del tracto urinario en pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 303-9.
- Biggi A et al. Prognostic value of the acute DMSA scan in children with first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 800.
- Cabezuelo Huerta G, Vidal Micó S, Frontera Izquierdo P. Infección del tracto urinario en menores de dos años de edad en el medio ambulatorio y la detección de reflujo vésico-ureteral. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 106-9.
- Chand et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003; 170: 1548.
- Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn* 2003; 23: 891.
- Cooper CS et al. The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000; 163: 269.
- Hiraoka M et al. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 115.
- Hoberman A et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348: 195.
- Ismaili K, Hall M, Donner C et al. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 242.
- Pardo de la Vega R, Málaga Guerrero S. Polimorfismos genéticos y reflujo vésico-ureteral. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 251-7.
- Shaikh N et al. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics* 2003; 112: 1134.
- Soto Beauregard C, Rivilla Parra F, García Casillas J. Tratamiento endoscópico con polidimetilxilosano en el reflujo vesicoureteral. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 543-7.

21.6 Canal inguinal y genitales masculinos

M. Castañón, L. Morales-Fochs

Como se repite en tantos temas de clínica pediátrica, el interés en pediatría primaria de este capítulo es grande, tanto por la frecuencia, como por ser fácil el diagnóstico sólo mediante un examen clínico correcto y por la continuada necesidad de distinguir lo normal de lo patológico, ya que la fimosis, el hidrocele, el aumento de tamaño del escroto o el incompleto descenso testicular, por ejemplo, pueden estar dentro de límites fisiológicos, pero también, en ocasiones, producirán grandes trastornos o conducirán al diagnóstico de afecciones graves. El examen clínico de los genitales externos es parte obligada de toda exploración médica en ambos sexos, pero a menudo se olvida o se realiza mal. Las maniobras exploratorias sobre el pene, testículos y escroto, deben realizarse con cierta "habilidad" y en condiciones ambientales satisfactorias, para que el niño, sobre todo si es mayorcito, no experimente sensaciones de temor, vergüenza o angustia. Se observarán, así, una serie de características, como el color de los genitales, situación del orificio uretral, la configuración, tamaño, simetría y posibles alteraciones patológicas. Por lo general, se explora al niño en posición de decúbito supino, "exprimiendo" los testes hacia abajo, desde la región inguinal a la escrotal, en el caso de que no se encuentren localizados en las bolsas; si aparece alguna duda o dificultad en la localización de los mismos, han de realizarse otras maniobras exploratorias, tales como colocar al niño en la misma posición de decúbito supino, pero haciendo una flexión forzada de las piernas y muslos sobre el abdomen, o bien poniéndolo en "cuclillas", con lo que se facilitará el descenso testicular. Las características de estas *exploración y patología en la niña* se exponen en el capítulo 21.8.

PATOLOGÍA DEL CONDUCTO INGUINAL

El descenso normal del testículo hacia el escroto tiene lugar a través del conducto inguinal, que se forma al mismo tiempo que el proceso peritoneovaginal. Las alteraciones en la formación, con posterior anormalidad del proceso peritoneovaginal, darán lugar a la formación de hernias, quistes del cordón e hidroceles; y los trastornos en la emigración testicular, a la patología de los testículos no descendidos, criptorquidias y testículos ectópicos. En el 2° mes de vida intrauterina se produce la diferenciación gonadal en forma de testículo en los niños. Las estructuras müllerianas regresan, quedando como vestigio la hidátide de Morgagni, mientras que las estructuras wolfianas se diferencian en epidídimo y conducto deferente. El ligamento inguinal se transforma en el *gubernaculum testis*. El testículo, recubierto por el proceso peritoneovaginal, inicia su descenso en el 3er mes y cruza el anillo inguinal interno al 6° mes y el externo al 7° mes; normalmente, al final de la gestación se encuentra en el escroto. El proceso peritoneovaginal se manifiesta como una protrusión del peritoneo que recubre la cavidad abdominal a través del orificio inguinal interno, descendiendo por el ligamento inguinal y el *gubernaculum* hacia el escroto. En las niñas, el *gubernaculum* no penetra en el canal inguinal y las hernias son menos frecuentes que en el niño; el proceso vaginal o "conducto de Nuck" sigue al ligamento redondo y se puede presentar como una masa a nivel del labio mayor de cada lado.

El conducto peritoneovaginal permanece en comunicación con la cavidad peritoneal durante la vida intrauterina, iniciándose su cierre a partir del nacimiento, durante los dos primeros años de vida. La persistencia de la comunicación a través del proceso peritoneovaginal constituye la base anatómica para el paso a su través de las vísceras abdominales (hernia inguinal) o para la producción de acúmulos de líquido seroso, obliterados mediante un mecanismo valvular (quistes de cordón e hidroceles), que son manifestaciones de un mismo trastorno (Fig. 21.6.1).

Hernia inguinal

La protrusión a través del conducto peritoneovaginal permeable de vísceras abdominales constituye una hernia, que puede aparecer en la región inguinal a través del orificio inguinal externo (hernia inguinal) o llegar hasta el escroto (hernia inguinoescrotal).

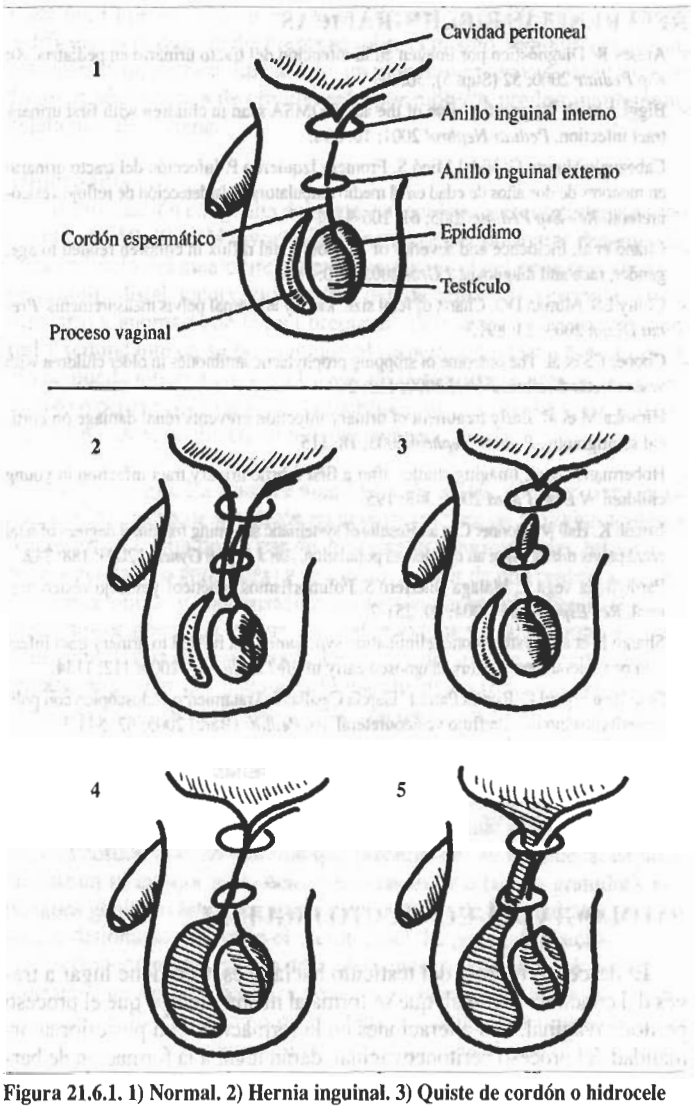


Figura 21.6.1. 1) Normal. 2) Hernia inguinal. 3) Quiste de cordón o hidrocele funicular. 4) Hidrocele vaginal. 5) Hidrocele comunicante.

Incidencia. El 3-5% de los neonatos a término presentan una hernia inguinal clínicamente aparente. En prematuros se eleva la incidencia hasta el 9-11%, llegando al 35% en neonatos de menos de 28 semanas de gestación. La *relación varones-mujeres* es de 6 a 1 en la experiencia de los autores y se ve afectado el lado derecho con el doble de frecuencia que el izquierdo, siendo en el 25% de los casos bilaterales. Aunque la hernia inguinal es más frecuente en niños, la bilateralidad lo es más en las niñas. Existe un riesgo incrementado en pacientes con: prematuridad, *hydrops fetal*, ascitis quilosa, defectos de la pared abdominal, peritonitis meconial, historia familiar, extrofia vesical o cloacal, hipospadias, epispadias, alteraciones del tejido conectivo (Marfan, Ehlers-Danlos), síndrome de feminización testicular, niños sometidos a diálisis peritoneal continua y portadores de derivación ventriculoperitoneal. El *contenido del saco* normalmente es intestino delgado, aunque en algunos casos puede ser epiplón, el apéndice o incluso un divertículo de Meckel (*hernia de Littre*). A través del saco y acompañando al testículo se encuentra excepcionalmente tejido esplénico (fusión esplenogonadal) o tejido adrenal. En las niñas, además del intestino delgado, se hernian con alguna frecuencia el ovario y la trompa y, excepcionalmente, una parte del útero. Sólo el 5% de las hernias inguinales presentan criptorquidia, mientras que el 50% de las criptorquidias presentan hernia inguinal.

Clínica. Las hernias inguinales se manifiestan como una tumoración que aparece en la región inguinal, en la línea que va desde la espina ilíaca anterosuperior al escroto o al labio mayor. En el momento de acudir al pediatra la tumoración puede ser visible o haber desaparecido. Si la tumoración es visible, el diagnóstico es relativamente fácil por la palpación de una masa situada por encima del cordón espermático, que puede ser reducida manteniendo una suave y continua presión en dirección al orificio inguinal externo. La sensación de "borboteo" al introducir las asas intestinales con su contenido líquido y gaseoso es característica. Al realizar la exploración en los niños es indispensable identificar y fijar con los dedos el testículo en la bolsa escrotal, ya que existen falsos diagnósticos al confundir un testículo situado en conducto inguinal con una hernia. En las niñas, si el contenido es intestino, las características son muy parecidas. Si el contenido es el ovario, aparece como una tumoración dura, por encima del ligamento redondo, móvil, no dolorosa y difícilmente reductible. La existencia de una hernia inguinal bilateral con palpación de una tumoración dura (gónadas) obliga a sospechar un síndrome de Morris o feminización testicular, correspondiendo las gónadas herniadas a verdaderos testículos; el cariotipo en estos casos será XY. Si la hernia no está presente en el momento de la exploración, debe buscarse la persistencia del conducto peritoneovaginal por la sensación de "roce" que se produce al deslizar el cordón espermático entre los dedos índice y medio de una mano, previa fijación del testículo en escroto con los dedos de la otra mano.

Complicaciones. La más usual es la estrangulación o incarceración; el contenido herniario sufre una constricción a nivel del anillo inguinal con dificultad para el retorno venoso, edema y empeoramiento de la circulación, pudiendo afectarse la irrigación arterial con producción de una necrosis. Aunque el contenido herniario sea intestino, la tumoración es dura, dolorosa e irreductible. Se afecta rápidamente el estado general con instauración progresiva de un cuadro de oclusión intestinal: náuseas, vómitos, distensión abdominal y ausencia de deposiciones o rectorragias. La estrangulación exclusiva del epiplón es poco frecuente, y el cuadro local es parecido, pero no existe una afectación general. Cuando en las niñas se incarcera el ovario, aparece una tumoración inguinal dolorosa, dura y no desplazable, y rápidamente se instaura un edema de la región. La afectación general ocurre más insidiosamente que en la estrangulación intestinal.

Diagnóstico diferencial. La clasificación etiológica de las tumoraciones inguinales irreductibles es a veces un problema difícil. La primera dificultad es la diferenciación de una hernia inguinal estrangulada con un quiste de cordón alto, ya que ambos se comportan como masas duras no reductibles y, aunque el quiste de cordón en principio no es doloroso, puede parecerlo por irritabilidad del niño o por la manipulación repetida. Asimismo, el estado general puede no verse afectado en los primeros momentos de una estrangulación. Es importante comprobar en el quiste de cordón un límite superior neto y claro, la posibilidad de ser desplazado lateralmente, su coloración azulada cuando se consigue visualizar a través del escroto y la transparencia mediante *transiluminación*, frente a la opacidad de una hernia estrangulada. También plantea a veces dudas diagnósticas la hernia de ovario y la adenitis o adenoflemón inguinal. La cuidadosa valoración de la línea del conducto de Nuck en las niñas, siempre más central que los paquetes ganglionares inguinales, permite hacer el diagnóstico.

Tratamiento. Debe ser quirúrgico, con cierre del conducto peritoneovaginal a nivel del orificio inguinal interno y refuerzo de la pared. Sólo de forma transitoria en prematuros, los primeros meses de vida y en los niños con mal estado general o enfermedad grave, puede usarse un braguero. La hernia estrangulada será reducida en una primera fase mediante manipulación pero, cuando haya transcurrido un lapso de tiempo excesivo (12 horas o más), no se hará la reducción manual, ya que entonces podría ser reintroducida en la cavidad peritoneal un asa intestinal necrosada. Si la reducción es difícil, debe efectuarse bajo sedación del pequeño con medicamentos o medios físicos (baños de agua caliente) y ejerciendo una presión firme, sostenida, abarcando con los dedos el conjunto de la hernia y empujando en dirección al conducto inguinal. En los lactantes facilita la maniobra la posición salomónica, mantenida por un ayudante. La hernia irreductible deberá ser intervenida de urgencia, revisando el contenido del saco antes de su reintroducción. Normalmente las asas recuperan pronto su circulación y la resección intestinal es necesaria en muy pocos casos. La hernia inguinal intervenida no debe repro-

ducirse, salvo en los niños afectos de alteraciones del tejido conjuntivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos y en las mucopolisacaridosis (Hurler, Hunter).

Hidrocele

Consiste en el acúmulo de líquido en la túnica vaginal testicular como consecuencia de la persistencia del conducto peritoneovaginal. Existen diferentes tipos (Fig. 21.6.1):

Hidrocele vaginal. El líquido se encuentra localizado en la vaginal del escroto. Aparece una hemibolsa escrotal aumentada de tamaño, a tensión, indolora, que en ocasiones no deja palpar el testículo. Esta masa se transparenta por iluminación, observándose cómo el testículo destaca dentro del líquido. La tumoración no se puede reducir y el cordón espermático es palpable por encima, con características normales. El hidrocele puede ser uni o bilateral y es frecuente y transitorio en el RN. El hidrocele que aparece después del nacimiento, en el lactante, también tiene tendencia a la reabsorción espontánea, mientras que en el niño mayor es casi siempre persistente.

Hidrocele comunicante. El conducto peritoneovaginal está abierto y es característica la variación de volumen del escroto de unos días a otros. Desaparece por compresión y muestra claridad por transiluminación. Se asocia frecuentemente a hernias. Nunca se debe puncionar el hidrocele en los niños; el tratamiento es quirúrgico para conseguir la ablación total del conducto peritoneovaginal en los casos asociados a hernia y en todos los niños por encima del año de edad. Durante los primeros doce meses de vida, un conducto abierto de pequeño calibre puede curar espontáneamente.

Quiste del cordón (hidrocele funicular). Es una tumoración ovoide, lisa y regular, indolora y transparente a la iluminación, que se encuentra en el trayecto del cordón espermático. Es irreductible y, en ocasiones, se confunde con una hernia. El tratamiento es quirúrgico, excepto en los niños menores de 1 año de edad, por las mismas consideraciones que en el hidrocele comunicante.

Tratamiento. Los hidroceles y quistes del cordón son candidatos a tratamiento quirúrgico si la anomalía persiste a partir del año de edad.

AFECCIONES DE LOS ÓRGANOS GENITALES

Comprenden las malformaciones, anomalías y enfermedades del pene, de los testículos y del escroto. Serán expuestos los aspectos de más interés pediátrico, sin entrar en los endocrinológicos (véase Sección 13).

Malformaciones del pene

La ambigüedad de los genitales externos es una importante situación clínica que ha sido revisada aparte (véase cap. 13.11). La *ausencia de pene* es extremadamente rara. Se encuentra, por lo general, en RN muertos por otras graves malformaciones intestinales o genitourinarias. El meato uretral puede hallarse en el periné o en el recto. En estos casos el saco escrotal y los testículos, usualmente, están bien desarrollados y en posición anatómica normal. Los resultados quirúrgicos son poco satisfactorios en los casos hasta ahora descritos. El *pene oculto* no debe confundirse con el pene de los "niños obesos", tapado por el paquete adiposo acumulado en la región suprapúbica, donde retrayendo la grasa hacia atrás puede observarse, casi siempre, un pene normal. En el verdadero pene oculto, éste se observa incluso bajo la piel del escroto. Debido a la consiguiente retención urinaria, pueden presentarse uropatías obstructivas bilaterales. Es necesaria la reconstrucción quirúrgica urgente.

El *micropene* es relativamente frecuente y produce siempre honda preocupación. Puede tratarse de una malformación aislada, aunque a menudo se encuentra también falta de descenso testicular bilateral o anomalías generales, asociado a varios síndromes (Cuadro 21.6.1). A veces comporta un trastorno definitivo del desarrollo con las correspondientes repercusiones psicológicas y sexuales. No obstante, hay que ser prudente en el diagnóstico y el pronóstico ya que, aparte de las dificultades en niños obesos, hay casos que mejoran considerablemente en la edad puberal. Puede estar indicada una terapéutica hormonal de prueba, para ver la respuesta.

Cuadro 21.6.1. Síndromes con hipogenitalismo o micropene* (Cruz M, Bosch J)

- Biemond tipo II (AR): coloboma de iris, obesidad, polidactilia, deficiencia mental
- Deleción 18q
- Displasia septoóptica (E): disco óptico hipoplásico, hipopituitarismo hipogonadotrópico
- Down, trisomía 21
- Insensibilidad parcial a los andrógenos (RLX): ginecomastia
- Kallman (RLX): hiposmia, hipogonadismo hipergonadotrópico
- Klinefelter, síndrome XXY
- Laurence-Moon y Bardet-Biedl
- Noonan, pseudo-Turner
- Prader-Willi (hipotonía, hipogenitalismo, obesidad)
- Robinow: síndrome de la facies fetal
- Rod: hiposmia, ictiosis, hipogenitalismo hipogonadotrópico, retraso mental

*Longitud del pene inferior a 2,5 DE de la media para la edad.

El *macropene*, también denominado megalopene, aunque puede ser de carácter constitucional, hará pensar siempre en un trastorno hormonal, como signo de pubertad precoz verdadera o falsa. Se ha descrito asociado con megalouretra y ausencia de cuerpos cavernosos, disgenesia renal e hidronefrosis. El *pene doble* o bífido es muy raro. La orina puede pasar por uno o ambos penes, el escroto es normal o bipartido, y los testículos, normales o atróficos. Suele asociarse a epispadias, vejiga doble, malformaciones vertebrales, anorrectales, etc. En el *pene palmeado* existe una flexión importante del falo, lo que requiere cirugía plástica reconstructora. El *pene retroescrotal* se debe a un trastorno cronológico embrionario y puede asociarse a hipospadias. La *torsión del pene* es debida a una malformación de los cuerpos cavernosos, por la cual el falo aparece como retorcido por fuera de la línea media: el meato uretral está situado en una posición oblicua y el rafe adquiere una forma de "espiral". Se han descrito casos de torsión hasta de 180°, aunque lo más usual es la torsión a 30°-40°. Los resultados quirúrgicos son poco satisfactorios. Se suele asociar a otras uropatías malformativas, como el hipospadias. La incurvación sin hipospadias, la hemihipertrofia de los cuerpos cavernosos, la membrana peneana y el pene retroescrotal, son otras rarísimas malformaciones que se corregirán de acuerdo a cada caso. Las *adherencias balanoprepuciales* son muy frecuentes, principalmente en niños pequeños. Hay que tener en cuenta que las maniobras de despegamiento son muy dolorosas. Una vez liberadas dichas adherencias, deben deshacerse cada día las posibles bridas que vuelvan a formarse; esta maniobra puede ser practicada por los padres.

Fimosis

Es un hallazgo muy frecuente en la infancia. Hasta los dos años, salvo en casos extremos, se considera fisiológica; a partir de esta edad el prepucio se debe despegar con facilidad. Consiste en la estrechez de la abertura del prepucio que impide la retracción del mismo sobre el glande; la consecuencia es la emisión de orina con esfuerzo en forma de goteo o de chorro muy fino y distensión del prepucio, que adquiere forma de "saco", debido al acúmulo de orina. La piel prepucial es, por lo general, larga, y no debe confundirse con las adherencias balanoprepuciales fisiológicas en los lactantes. La fimosis en el niño suele ser congénita y rara vez adquirida, debida a fibrosis o inflamación recurrente.

Tratamiento. Es quirúrgico, practicando la circuncisión que se realiza a una edad variable según condicionamientos clínicos (gravedad de la obstrucción e infecciones), sociales, raciales y religiosos. Generalmente, se realiza hacia los tres a siete años, tanto para esperar la posible curación espontánea, como por razones psicológicas. Las pomadas de corticoides, popularizadas últimamente, no sirven en las verdaderas fimosis y sólo facilitan el descenso de la piel en adherencias balanoprepuciales ligeras. Debe evitarse su uso prolongado, ya que pueden provocar lesiones atróficas cutáneas. La circuncisión está definitivamente indicada en casos con infección urinaria o trastornos importantes de la

micción. El pene con frenillo corto, que motiva una flexión del glande y dificulta la retracción del prepucio sobre el mismo, requiere igualmente tratamiento quirúrgico. En cambio, un prepucio excesivamente largo, sin fimosis, sólo precisa de circuncisión por motivos predominantemente estéticos o de higiene.

Hipospadias

Malformación congénita del pene, su incidencia es relativamente frecuente (1:250-300 RN vivos). Se caracteriza por presentar desembocadura anómala del meato uretral en la cara ventral del pene con ausencia de la uretra distal, incurvación ventral debida a un cuerpo esponjoso rudimentario y anomalía de la piel prepucial; deficiente en su porción ventral y redundante en su porción dorsal formando un capuchón. El orificio se puede situar a cualquier nivel de la superficie ventral del pene, escroto o periné; por lo general, la abertura aparece estrecha y, en la mayoría de los casos, oculta en un pliegue cutáneo.

Embriología. La primera manifestación de las gónadas tiene lugar hacia la 5ª semana de gestación en la parte inferior de la región torácica. Aparecen en forma de un par de eminencias longitudinales (pliegues o crestas genitales o gonadales) y se forman a partir de una proliferación del epitelio celómico y condensación del mesénquima subyacente. Hacia la 6ª semana de gestación, por delante del seno urogenital, se forma el tubérculo genital, que dará origen al desarrollo del glande. A partir de la 7ª semana, se forman dos pliegues genitales mediales (pliegues uretrales) en dirección caudal al tubérculo genital, con una placa uretral de ectodermo entre ellos. Estos pliegues se fusionan para formar la uretra desde el extremo proximal al distal, terminando en la base del glande. La uretra peneana quedará totalmente formada hacia el final del tercer mes. Durante el cuarto mes, las células ectodérmicas del interior del glande se invaginan y forman un cordón macizo epitelial que posteriormente se ahueca, dejando una luz en su interior hasta convertirse en un tubo (uretra granular). Los pliegues genitales laterales, formados por fuera de los mediales, son los que, al fusionarse, formarán el escroto, piel del pene y prepucio.

La detención del proceso de coalescencia media de los dos pliegues uretrales que forman la uretra peneana es la causa de la aparición del hipospadias. El trastorno no puede llegar más allá de la uretra membranosa, ya que el fragmento de uretra que va desde el utrículo prostático hasta el cuello vesical deriva de otra formación, el mesodermo mesonéfrico. Por ello, no existe jamás lesión de esfínter o de vejiga. El desarrollo de las estructuras mesodérmicas (cuerpo esponjoso, músculo dartos y fascia profunda de Buck) es menos conocido. Posiblemente esté inducido por organizadores derivados de los pliegues genitales y placa uretral.

Etiología. La causa del hipospadias es desconocida, se cree que es multifactorial. Han sido postuladas varias *teorías genéticas*. Al parecer no existe duda de que la masculinización de las estructuras genitales es debida a la acción de la testosterona o andrógenos procedentes del testículo fetal. Se supone que la producción anormal de andrógenos, la resolución prematura de las células de Leydig, o la sensibilidad reducida al andrógeno de las células diana, conducen a un desarrollo incompleto de las estructuras masculinas. La causa de la ineficacia funcional del testículo del feto se desconoce. Entre las causas conocidas se sabe que el déficit de 5α reductasa impide la transformación de la dihidrotestosterona en testosterona.

El cromosoma Y es un prerrequisito para la diferenciación testicular normal; sin embargo, la detección de anomalías cromosómicas directas en pacientes afectados de hipospadias no es concluyente. La presencia de alguna alteración cromosómica siempre se ha asociado a las formas de hipospadias más graves (perineales). Se ha observado una incidencia familiar que va en aumento de un 10 a un 28% según las series. La incidencia aumenta en familias consanguíneas con una herencia recesiva. El riesgo potencial aumenta con la intensidad de las hipospadias. Si dos miembros de una misma familia están afectos y el segundo es el padre, el riesgo de desarrollar un hipospadias en el niño es del 26%. Estudios repetidos en familias demuestran que, en un número bajo de casos de hipospadias, la herencia es AD. No existe un claro predominio de grupo racial.

Como *causas no genéticas* que actuarían de forma exógena, se ha imputado el origen de la malformación a la ingesta de progestina y otras

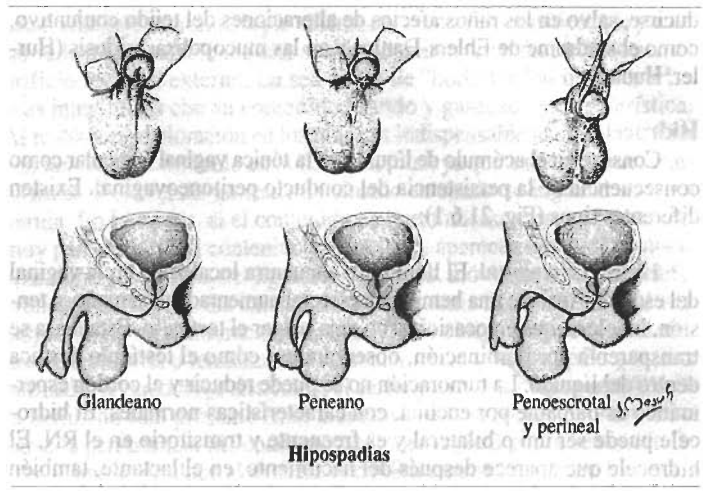


Figura 21.6.2. Tipos de hipospadias.

sustancias de tipo andrógeno por parte de la madre, pero dicha relación es poco significativa. También se asocia a la administración de antiepilépticos como el ácido valproico, así como a dietas vegetarianas ricas en fitoestrógenos. Recientemente se ha asociado el hipospadias a la fertilización *in vitro* (IVF) y a la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI). Se cree que la IVF puede alterar el desarrollo del pene, tanto por el mecanismo intrínseco genético individual como por la estimulación hormonal exógena. En los niños concebidos por inyección intracitoplasmática de esperma puede ser debido a la subfertilidad paterna y/o a la toma de hormonas durante el protocolo de fertilización. Otros factores, como el bajo peso al nacer independientemente de la edad gestacional, la edad materna avanzada y la subfertilidad paterna, son también causa de aparición de hipospadias. A pesar de todo, sólo en el 30% de los casos se han podido demostrar defectos en la síntesis de testosterona o de hormonas suprarrenales, defectos de receptores, síndromes asociados, anomalías cromosómicas, defectos en otros factores genéticos y agentes exógenos; el 70% restante es idiopático y por eso hay que seguir indagando en estudios familiares y en gemelos.

Anomalías asociadas. Testes no descendidos, 10-20%. Hernias inguinales. Malformaciones renales, 2%. Anomalías cardíacas e intestinales. Malignización de la gónada en hipospadias con disgenesia gonadal. Síndrome de Drash: glomerulopatía, anomalía genital y tumor de Wilms.

Tipos. Según la localización del meato uretral funcionante, se distinguen diferentes tipos (Fig. 21.6.2): hipospadias anteriores, representan el 80% de los casos, pueden ser glandular (balánico) y subcoronal. Constituyen más de la mitad de las formas de presentación de hipospadias; el orificio de la uretra desemboca a nivel de la fosa navicular, sin llegar a la porción distal del glande. El subcoronal o balano prepucial desemboca a nivel del surco junto al frenillo, quedando un trayecto uretral de forma ciega o mucosa, por lo general, hasta la porción distal del glande; el frenillo puede ser hipoplásico. El peneano es la segunda forma de presentación en cuanto a frecuencia, pudiendo distinguirse diferentes tipos según la localización del meato uretral; en estos casos es posible el hallazgo de anomalías urinarias asociadas. Los hipospadias posteriores penoescrotal, escrotal y perineal, son las formas menos frecuentes (20%), desembocando el meato en las regiones reseñadas. En ocasiones, plantean problemas de diagnóstico diferencial con pseudohermafroditismos, necesitando estudio en este sentido. Asimismo, se acompañan frecuentemente de malformaciones de las vías urinarias y se asocian con otras anomalías genitales como micropene, escroto bífido, transposición penoescrotal y criptorquidia (Cuadro 21.6.2).

Exámenes complementarios. Se deben efectuar en caso de hipospadias escrotales-perineales, gónadas no palpables, estados intersexuales y micropene. Se efectuará: ecografía renal; estudio genético (cariotipo) y estudio hormonal (LH, FSH, testosterona, dihidrotestosterona, estradiol, androstendiona, sulfato dihidroepiandrosterona y 17OH pro-

Cuadro 21.6.2. Clasificación de los hipospadias

Hipospadias anteriores (80% de los casos)
- Glandular o balánico. El meato se encuentra situado en la superficie inferior del glande. Representa la forma mínima de hipospadias. Se caracteriza por presentar un glande aplanado con un surco ventral. El prepucio forma un capuchón dorsal y falta en la porción ventral. La erección es normal. Con frecuencia se acompaña de estenosis del meato
- Coronal. El meato está situado en el surco balanoprepucial

Hipospadias posteriores (20% de los casos)
- Peneano proximal. Meato situado en tercio proximal del pene
- Penoscrotal. Meato situado en la base del pene, en su unión escrotal
- Escrotal. Meato situado en el rafe escrotal
- Perineal. Meato en región perineal, por detrás de bolsas escrotales. Representa el grado máximo de la malformación y puede plantear problemas de diferenciación sexual. Los dos hemiescrotos quedan reducidos a dos pliegues, con una hendidura central recubierta de mucosa. El pene es rudimentario, y suele asociarse a ectopia testicular. En estos casos es obligado efectuar una determinación de sexo

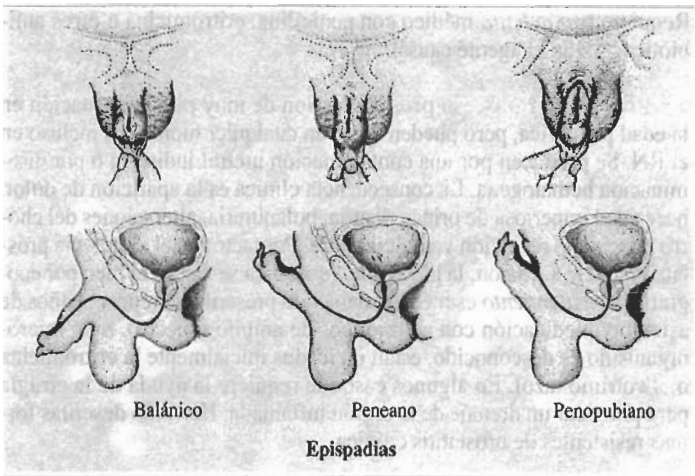


Figura 21.6.3. Formas de epispadias.

gesterona); test de determinación de sensibilidad a los andrógenos; test de HCG para determinar la actividad de la 5α reductasa; estudio de los receptores de andrógenos en los fibroblastos de la piel genital; genética molecular (véase cap. 13.11).

Tratamiento. Es quirúrgico, dependiendo el momento de actuación y la técnica de la posición del meato uretral. En alguna ocasión se ha de realizar, durante los primeros días de vida, una *meatotomía* de ampliación, si el chorro urinario es muy fino, para evitar un aumento de presión sobre las vías urinarias. La *uretroplastia* definitiva se realizará a los 2 años de edad. Si el meato es glandular, se practicará plastia de avanzamiento, con lo cual se consigue aproximar el meato hasta su posición normal. Si el hipospadias es subcoronal o peneano distal, la técnica será la de Mathieu, basada en la utilización de un colgajo de base meatal con enterramiento de la neouretra en el glande. El peneano medio y el proximal precisan, la mayoría de las veces, de un alargamiento peneano, debido a la incurvación del órgano. Diferentes técnicas se han propuesto para el tratamiento de este tipo de hipospadias, siendo las operaciones que utilizan un colgajo pediculado del prepucio dorsal para confeccionar la neouretra (Duckett y Onlay) las más actualizadas, ya que permiten en la misma intervención la corrección de la incurvación y la uretroplastia en un solo tiempo. En caso de necesitar un injerto libre para confeccionar la uretra, se utilizará mucosa oral o vesical.

Epispadias

El meato se encuentra situado en la superficie dorsal del pene, afectando a un trayecto variable de la uretra (Fig. 21.6.3). La incidencia es aproximadamente de 1:30.000 niños. Se describen 3 formas fundamentales: a) balánica: es la forma más rara, donde la anomalía se limita a una profunda abertura en la cara dorsal del glande; b) peneana: el orificio se encuentra en cualquier lugar entre el glande y la raíz del pene, existiendo una retracción del mismo hacia la pared abdominal, sin alteración de la continencia; c) penopubiana: la uretra está abierta en su totalidad incluyendo el cuello vesical; corresponde a una forma menor de extrofia vesical, con gran retracción peneana e incontinencia urinaria total.

Tratamiento. Es quirúrgico, de preferencia entre los 3 y 4 años. En la forma penopubiana deben realizarse, además, intervenciones sobre el cuello vesical para mejorar la continencia.

Enfermedades del pene

Infecciones. Las inflamaciones del glande (balanitis), del prepucio (postitis) o de ambos (balanopostitis), son de presentación relativamente frecuente en el niño. En la época de RN y lactante hay que tener en cuenta como factor predisponente o agravante la dermatitis del área del pañal, y en el niño mayorcito la falta de higiene y las prácticas masturbatorias. Se asocian frecuentemente a fimosis, ya que la imposibilidad de retraer el prepucio da lugar a que siempre quede un residuo de orina en el saco prepucial, y la falta de higiene correspondiente produce una irritación local, la consiguiente anidación de gérmenes patógenos y la infección posterior. La sintomatología consiste en enrojecimiento, edema y aumento de grosor del prepucio, acompañados de prurito y dolor. En el caso de que la infección sea producida por un virus herpético, se observan las vesículas características.

Tratamiento. Está basado en una higiene cuidadosa con agua y jabón, teniendo precaución de no producir una parafimosis al intentar retraer el prepucio edematoso. Después del lavado se pueden aplicar polvos de ácido bórico o violeta de genciana en solución acuosa. En formas supuradas deben administrarse antibióticos o quimioterápicos, y si el cuadro clínico es recidivante, será obligada la práctica de la circuncisión. La etiología herpética requiere tratamiento antiviral específico (aciclovir).

Parafimosis. Es una afección muy dolorosa que se produce al retraerse el prepucio más allá del surco coronal, no pudiendo volver a su posición normal. Ocurre con frecuencia al retraer la piel prepucial en el momento del baño en niños que tienen una abertura insuficiente. Cuando se instaura la parafimosis, debido a la constricción, se interrumpe la circulación sanguínea del glande y se produce edema, tumefacción y cianosis del mismo, con imposibilidad de orinar por la compresión uretral; puede aparecer, en ocasiones, gangrena si no se trata urgentemente. El *tratamiento* consiste en la aplicación de compresas frías y lubrificación para intentar reponer el prepucio; si no es posible, es necesaria la incisión quirúrgica, cortando el anillo que estrangula el pene. Una vez solucionado el problema urgente está indicada la circuncisión.

Estenosis del meato uretral externo. Por lo general, es secundaria a lesiones ulcerativas y cicatrices consecutivas a infecciones. Para algunos clínicos es más frecuente en niños circuncidados. A veces ocasiona uropatías obstructivas. Las úlceras del meato uretral externo son más frecuentes en niños circuncidados y a menudo se deben a dermatitis del área del pañal y, más rara vez, a traumatismos, fricciones, alergia o infecciones (estreptococo y estafilococo). Requieren un *tratamiento* médico tópico con lavados frecuentes y pomadas antibióticas y de corticoides, tratando además la dermatitis del área del pañal si existe. Cuando posteriormente queda estenosis del meato, es necesario realizar dilataciones y, en ocasiones, meatotomía.

Uretritis. La infección de la uretra puede ser "inespecífica" a consecuencia de irritaciones locales, traumatismos e inflamaciones del prepucio, dando lugar a un cuadro clínico de disuria, polaquiuria, hematuria y exudado. Interesa aquí especialmente la uretritis anterior, independiente de los cuadros de cistouretritis revisados a propósito de las infecciones del tracto urinario (véase cap. 21.4). El síntoma más llamativo es la orina sanguinolenta al final de la micción. Son frecuentes los casos inespecíficos que cursan con cultivo negativo, aunque en niños mayores las tetraciclinas pueden ayudar a la regresión. Existen formas recurrentes que pueden provocar estenosis. La uretritis "específica" es producida por *Neisseria gonorrhoeae*, clamidias o ureaplasmas. Se puede observar en todas las edades, desde la época de RN hasta la pubertad y adolescencia.

Requiere *tratamiento* médico con penicilina, eritromicina u otros antibióticos según el agente causal.

Prostatitis y absceso prostático. Son de muy rara presentación en la edad pediátrica, pero pueden darse en cualquier momento, incluso en el RN. Se producen por una contaminación uretral indirecta o por diseminación hematógena. La consecuencia clínica es la aparición de dolor, necesidad imperiosa de orinar, disuria, polaquiuria, alteraciones del chorro miccional, retención vesical y fiebre. Por tacto rectal se aprecia próstata grande y a tensión; la hipertrofia prostática se visualiza bien por ecografía. El *tratamiento* es médico, debiendo prescribirse reposo, baños de asiento y medicación con antibióticos de amplio espectro. Si el microorganismo es desconocido, están indicados inicialmente la eritromicina o el cotrimoxazol. En algunos casos se requiere la ayuda de la cirugía para practicar un drenaje de la región inflamada. Han sido descritas formas resistentes de prostatitis crónica.

Priapismo. No debe confundirse con las erecciones transitorias normales, asociadas a veces con repleción vesical, fármacos, uretritis o debidas a excitaciones eróticas. Se aprecian incluso en lactantes y son algo más frecuentes en los neuropáticos. El priapismo verdadero requiere la investigación de una causa subyacente tal como sífilis, leucemia mieloide, tumores retroperitoneales o drepanocitosis. La erección suele ser dolorosa y puede durar horas o días. Las formas muy persistentes requieren punción para aspiración de sangre de los cuerpos cavernosos cada dos o tres días e incluso la administración de curare, estrógenos y anestesia medular.

Tumores de pene. Son muy raros, pudiendo ser benignos (quistes sebáceos múltiples de la zona coronal, neurofibroma, lipomas del prepucio, pólipos de la uretra) o malignos (rabdomiosarcoma del pene, carcinoma papilar del glande). En la próstata se describen también tumores como rabdomiosarcoma y leiomiosarcoma, que son excepcionales, al contrario de las metástasis neoplásicas secundarias a linfomas y leucemias, bastante más frecuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castañón M, Muñoz E, Carrasco R et al. Treatment of proximal hypospadias with a tubularized island flap urethroplasty and the Onlay technique: a comparative study. *J Pediatric Surgery* 2000; 35: 1437-9.
- Castañón M, Grande C, Mayol J et al. Tratamiento de los hipospadias escrotales graves mediante uretroplastia tipo Onlay con mucosa oral. *Cir Pediatr* 1999; 12: 90-3.
- Cruz M, Bosch J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs, 1998. p. 116.
- Mau C, Juul A, Main KM et al. Children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): is the role for paediatrician. *Acta Paediatr* 2004; 39: 1238-44.
- Morales Fochs L. Genitales masculinos y canal inguinal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más bibliografía de años anteriores).
- Rodó J, Perero M, Castañón M et al. Hipospadias. Técnica en Onlay. *Cir Pediatr* 1994; 7: 179-81.
- Stokowski LA. Hypospadias in the neonate. *Adv Neonatal Care* 2004; 4: 206-15.
- Utsch B, Albers N, Ludwig M. Genetic and molecular aspects of hypospadias. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 297-302.

21.7 Anomalías testiculares. Testículos no descendidos

L. Morales-Fochs, M. Castañón, R. Carrasco

TESTÍCULOS NO DESCENDIDOS

La ausencia del testículo en su normal situación en el escroto es una de las consultas más frecuentes en pediatría. El término de "testículo no descendido" se emplea cuando uno o ambos testes no están presentes en el escroto. Los testículos, durante el desarrollo embrionario, se encuentran situados en el interior de la cavidad abdominal del 1º al 7º mes de embarazo. El descenso de los testículos desde la posición intraabdominal hasta la región escrotal, a través del conducto inguinal, tiene lugar en el séptimo mes de vida intrauterina (intracanaliculares); en su emigración se acompaña del conducto peritoneovaginal (de ahí la frecuente asociación de hernias) y del *gubernaculum testis*, que fija el testículo al fondo del escroto, entre el 8º y el 9º mes. A pesar de que este proceso está probablemente favorecido por la estimulación hormonal, parece ser que el nervio genitofemoral tiene un papel en el descenso. Este nervio proporciona motricidad al músculo cremáster que se desarrolla alrededor del *gubernaculum*.

Incidencia. La incidencia de los testes no descendidos durante el primer año de vida es del 26,5% en prematuros y 5,4% en niños a término. A partir del primer año, su incidencia baja al 5,4% en prematuros y al 0,8-1,1% en niños a término. Hay datos de aumento progresivo. Existe una mayor riesgo de criptorquidia en: RN de bajo peso, primogénitos, en pacientes con hipospadias, subluxación de cadera, HLA (antígeno de histocompatibilidad) A11, A23, A29. El teste no descendido puede ser de menor tamaño, susceptible de malignización y menos fértil. Cuanto más alta es la posición del teste, mayor será su anomalía.

Etiología. A pesar de su frecuencia, no se conoce bien su etiología. En el 14% existen antecedentes familiares. Factores genéticos, anatómicos (alteración del propio testículo, obstrucción mecánica en su descenso, nervio genitofemoral), hormonales (alteración funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónada) e inmunológicos parece que están implicados.

Clasificación. Se distinguen dos grandes grupos (Cuadro 21.7.1). En la *ectopia testicular*, el teste se ha alojado en una posición anormal (abdomen, periné, pubis, región femoral y, sobre todo, región inguinal); suele ir acompañada de hernias y otras malformaciones (quistes del cordón, hidroceles o hipospadias). En la *criptorquidia verdadera*, el testículo permanece en las regiones intraabdominal, intracanalicular o preescrotal, debido a un descenso insuficiente. Como *testículo en resorte* se entiende una falta de descenso testicular, en la que, con maniobras de exploración clínica, se consigue bajar el testículo hasta la bolsa, aunque asciende rápidamente de nuevo en cuanto se le suelta. Si el testículo permanece tiempo en el escroto y mediante maniobras de palpación, o por emoción, cosquilleo o frío, asciende por acción del reflejo cremasteriano, se denomina *testículo en ascensor*.

Complicaciones. Los *trastornos psicoemocionales* son importantes; la ausencia de uno o dos testículos en el escroto preocupa primariamente a los familiares y posteriormente al propio niño, planteándose conflictos en situaciones, tales como deportes, colegio, sacerdocio, servicio militar. Cuando el testículo permanece siempre en situación intraabdominal o inguinal, se produce una *alteración de la espermatogénesis* con disminución del número de espermatogonias por túbulo, anormalidades en

Cuadro 21.7.1. Testículos no descendidos

Testículo fuera de la vía normal de descenso	*Testículo en la vía normal de descenso*
• Ectopia testicular	• Criptorquidia verdadera
– Abdominal	– Testículo intraabdominal
– Inguinal	– Testículo intracanalicular
– Pelviana	– Testículo preescrotal
– Pubopeneana	• Testículo en resorte
– Femoral o crural	• Testículo en ascensor
– Transversa o cruzada	

las células de Leydig. Al final del 2º año un 40% de testes no descendidos pierden células, por este motivo, si el cuadro pasa inadvertido y la falta de testículos es bilateral, casi con seguridad el paciente será estéril; sin embargo, la potencia sexual, la libido y los caracteres sexuales secundarios, serán normales. Los últimos estudios efectuados sobre el tema afirman que entre los 4-12 meses de vida es cuando se transforman las células germinales (gonocitos) en espermatogonia tipo A, por eso algunos autores recomiendan la intervención antes de los 6 meses.

La presentación de una *torsión testicular* es relativamente frecuente (20%), con riesgo de una atrofia testicular; en este caso debe practicarse la intervención quirúrgica con carácter de urgencia. La estrangulación de una hernia inguinal asociada ocurre con mayor frecuencia en el lactante que en el niño mayor. Los *traumatismos* son frecuentes, principalmente en los testículos ectópicos situados en la región prominente del pubis. La orquitis es de observación frecuente para algunos autores, mientras para otros es excepcional. La incidencia de la *degeneración maligna* del testículo no descendido (carcinoma de células germinales) es de 30 a 200 veces superior que en los testículos normales, y es tanto más frecuente cuanto mayor es la edad del paciente y más alto está el testículo. También son frecuentes las anomalías anatómicas del teste; si existe separación entre el epidídimo y el teste, estará interferida la fertilidad.

Es premisa obligada para la terapéutica el *diagnóstico clínico correcto y precoz*: la exploración minuciosa es el mejor método para valorar y clasificar este tipo de anomalías, ya que el uso de otros medios diagnósticos, como la ecografía y la RM, para identificar los testículos intraabdominales dan muchos falsos negativos, aunque recientemente estudios efectuados con angiorresonancia parece que ofrecen especial sensibilidad al visualizar mejor la vascularización del testículo intraabdominal.

Tratamiento. Los objetivos son: conservar o preservar la fertilidad, corregir la hernia inguinal asociada, disminuir el peligro de torsión, de malignización y de traumatismos y evitar las consecuencias psicológicas. Excepto el testículo en ascensor y el testículo en resorte, los demás tipos de testículo no descendido requieren intervención quirúrgica. Se procurará la permanente colocación de los testes en el escroto, siendo para ello necesario conseguir una longitud suficiente de las estructuras del cordón, que permita descender sin tensión el testículo.

Tratamiento hormonal. Debe ser realizado de preferencia antes de los dos años de edad y, en todo caso, después de los seis meses, sobre todo en los testículos en resorte y testículos no palpables. No deben tratarse los testículos en ascensor. En el testículo en resorte, si se consigue descender al escroto, no debe realizarse ningún otro tipo de tratamiento, ya que descenderá fisiológicamente en la pubertad. En el caso de testículo bilateral no palpable, una respuesta androgénica demostrará la existencia de órgano efector (testículo) capaz de segregar testosterona, y se procederá a la intervención quirúrgica. Se utiliza gonadotrofina coriónica a dosis de 1.500 UI a días alternos hasta un total de 12.000 UI. Puede efectuarse un tratamiento alternativo con 75 UI de FSH y 500 UI de LH dos veces por semana. Mantenido durante cinco semanas, parece proporcionar buenos resultados. Si hay o se teme una respuesta genital excesiva, cabe reducir a la mitad o tantear la dosis individual requerida. Los efectos secundarios son: reacciones de tipo vasomotor, hiperemia pelviana, crecimiento del pene y aumento de las erecciones. El uso abusivo de gonadotrofina puede producir precocidad sexual, cierre precoz de las epífisis con retraso consiguiente del crecimiento y lesión del epitelio germinal. Una alternativa a este tratamiento es la utilización de LH-RH por vía nasal. El tratamiento hormonal esta contraindicado si existen: otras anomalías asociadas (hernia), cirugía previa, dolor testicular recidivante y ectopia testicular.

Tratamiento quirúrgico. La edad de actuación quirúrgica ha sido y sigue siendo motivo de gran controversia. En una época no muy lejana se realizaba en edad puberal o prepuberal. Sin embargo, biopsias seriadas testiculares demostraron que el testículo evoluciona desde el nacimiento, madurando en los primeros años de vida lentamente hasta la edad puberal. Asimismo, las espermatogonias del testículo no descendido disminuyen en número a partir de los dos años de vida y, durante el tercer año, el descenso es muy marcado. Igualmente, al medir el diámetro de los túbulos en el testículo no descendido, se comprueba también una reducción progresiva, en vez de aumentar a partir de los dos años, como es fisiológico. Estos datos han inducido a cambiar la actitud quirúrgica, de tal manera que actualmente está aceptado que todo testículo debería estar en su posición normal antes de los dos años de vida y de esta forma mejorar la fertilidad. Los últimos trabajos parecen adelantar aún más la edad de la intervención a los 6 m, aunque de momento no sean concluyentes. La *orquidopexia precoz* parece disminuir también el riesgo de malignización, aunque estos testículos deben seguirse ulteriormente clínica y ecográficamente. Siguiendo esta norma, se intervendrán todos los testículos no descendidos con indicación quirúrgica, a los dos años de vida, para que a esta edad queden situados en la bolsa escrotal. En aquellos casos en que el testículo está incluido en una hernia inguinal, el descenso testicular se realiza en el momento de la herniorrafia, sea cual sea la edad de aparición de la hernia. La técnica empleada es la *orquidopexia* con fijación del teste en el tabique interescrotal. Igual procedimiento se realizará en caso de criptorquidia bilateral. Cuando no es posible el descenso por la cortedad del cordón espermático, la intervención requiere dos tiempos.

Conducta a seguir en los testículos no palpables

Unilateral: se procederá a laparoscopia exploradora a los dos años.

Bilaterales: se efectuará en primer lugar un cariotipo, si se confirma que es un varón, en los menores de 6 meses, test de testosterona: si está elevada se trata de una criptorquidia o un teste ectópico. Precisará laparoscopia a los dos años si los niveles de testosterona son bajos: anorquia o teste atrófico. En los mayores de 1 año, test HCG. Si es negativo: anorquia con tratamiento endocrino sustitutivo en la pubertad. No precisa laparoscopia. Si es positivo: criptorquidia o teste ectópico, laparoscopia a los dos años.

Hallazgos de la laparoscopia exploradora:

1. Teste intraabdominal fácilmente introducible en canal inguinal: orquidopexia clásica en el mismo acto quirúrgico.
2. Teste intraabdominal que, al introducirlo en el canal inguinal, produce tensión de los vasos espermáticos: sección de vasos espermáticos (Fowler-Stephens) y orquidopexia clásica con 2º tiempo a los 6 meses de la 1ª intervención (teniendo en cuenta que la vascularización del teste es sólo deferencial). Puede practicarse el método de Fowler-Stephens de ambos lados en un mismo proceder quirúrgico. Cuando el paciente se encuentra en edad puberal, la actitud terapéutica dependerá de la morfología testicular.
3. Anorquia unilateral: si el testículo ha desaparecido por una torsión previa intrauterina, se puede observar sólo el conducto deferente ciego terminando en unas estructuras fibróticas con algunos vasos espermáticos hipoplásicos. Algunos autores recomiendan efectuar orquiopexia escrotal contralateral
4. Anorquia bilateral: remitir a endocrinología para tratamiento sustitutivo con testosterona para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (Fig. 21.7.1).

Complicaciones de la orquidopexia. Son más frecuentes en los intracanaliculares y abdominales, tales como infección de la herida quirúrgica, ascensión del teste por inadecuada fijación del teste o poca liberalización del cordón espermático; infarto del teste: más frecuente en no palpables (un 3%); atrofia postquirúrgica: se suele asociar a hernia estrangulada o incarcerada, se debe a compresión del saco herniario y no está en relación con la edad de la intervención quirúrgica. Hemorragia, oclusión vasos deferentes. Malignización del teste descendido: los factores de mal pronóstico son la displasia primaria intraabdominal o intracanalicular por falta de transformación de las células germinales en espermatogonias y la asociación con hernia estrangulada intervenida quirúrgicamente en niño mayor o adolescente.

MALFORMACIONES DE LOS TESTÍCULOS

Anorquia. La ausencia de testículo es rara, aunque en algunas estadísticas representa el 20% de testículos nunca palpables. Clínicamente se presenta como una criptorquidia unilateral y puede acompañarse de

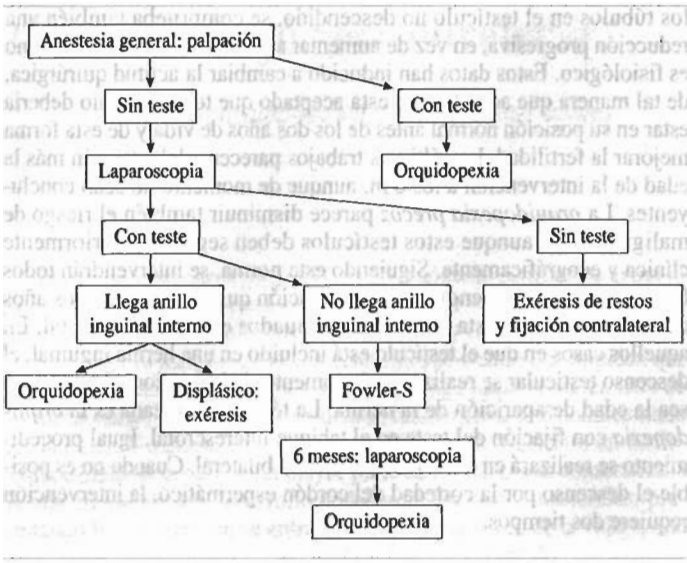


Figura 21.7.1. Testículo no palpable: exploración quirúrgica.

otras malformaciones. El diagnóstico de *monorquia* debe hacerse mediante la exploración quirúrgica, al confirmar que el conducto deferente termina sin glándula en su extremo, es decir, de forma ciega. En edades posteriores de la vida, si el paciente lo desea, se puede colocar una prótesis o testículo artificial de material acrílico, que da al escroto un aspecto normal.

Poliorquia. Los testículos supernumerarios, debidos a la división del esbozo testicular embrionario, se pueden palpar en las bolsas, pero generalmente el testículo supernumerario (que es atrófico) requiere para su diagnóstico exacto la exploración quirúrgica. En el 60% de los casos, la poliorquia es en el lado izquierdo y en un 30% se asocia a hernia inguinal ipsilateral. Para algunos autores, la degeneración maligna de este testículo supernumerario ocurre hasta en un 7% de los casos.

Otras anomalías. La *sinorquia* o fusión de los testículos, poco frecuente, se puede producir en la etapa intraabdominal o en el escroto; en el primer caso, se acompaña de graves malformaciones urinarias. En la *inversión testicular*, el polo superior con el epidídimo está dirigido hacia abajo. En el caso de existir retroversión, la cara anterior del testículo está situada hacia atrás. El diagnóstico de ambas entidades es difícil y carece de repercusiones funcionales.

ENFERMEDADES DE LOS TESTÍCULOS

Atrofia testicular. Puede ser uni o bilateral, y de causa congénita o adquirida (traumatismos, torsión, procesos inflamatorios, cirugía del testículo ectópico). A veces cabe apreciar una clara diferencia de tamaño de un testículo a otro. Desde el punto de vista histológico, hay una degeneración de los túbulos con el intersticio conservado, por lo que no debe extirparse este testículo al conservar la capacidad de hormonogénesis e incluso reproductora.

Epididimitis. Las infecciones del epidídimo producen una tumefacción testicular localizada, siempre menos frecuente que la motivada por la torsión del testículo o de su apéndice. Suelen ser secundarias a infecciones urinarias de vías bajas, sondajes o manipulaciones uretrales; el mecanismo de contagio es por invasión de microorganismos desde la uretra prostática al conducto eyaculador y conductos deferentes, o bien por diseminación linfática o hematógena. Los gérmenes patógenos más frecuentes son los colibacilos y el estafilococo. Las epididimitis específicas (gonocócica, tuberculosa y sifilítica) son más raras. El cuadro clínico es fiebre, dolor e hinchazón en la región del epidídimo. El obligado diagnóstico diferencial con la torsión testicular no siempre es fácil, e incluso puede ser necesaria la exploración quirúrgica. Ante todo episodio de epididimitis está indicada la práctica de un estudio radiológico

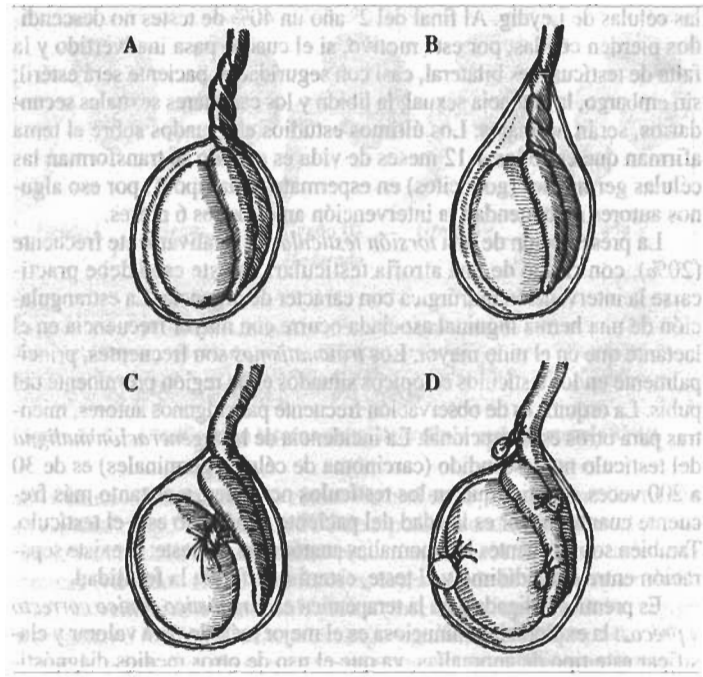


Figura 21.7.2. Torsión del testículo y de los apéndices testiculares. A) Torsión extravaginal. B) Torsión intravaginal. C) Torsión entre el testículo y el epidídimo. D) Torsión de los apéndices testiculares.

completo de vías urinarias, una vez solucionado el cuadro infeccioso, para descartar cualquier malformación urogenital subyacente. El *tratamiento* consiste en reposo en cama, inmovilización de la región inflamada con elevación del escroto, aplicación de hielo y antibioterapia según etiología.

Orquitis. Las infecciones del testículo no son muy frecuentes, siendo consecuencia a menudo de epididimitis, traumatismos testiculares o diseminación hematógena de enfermedades generales, como parotiditis y, más rara vez, escarlatina, gripe, amigdalitis, fiebre tifoidea, brucelosis, tuberculosis y neumonía. Puede ser uni o bilateral. Los testes afectos están aumentados de tamaño y dolorosos, con signos de edema, tumefacción e incluso abscesificación, acompañándose de hipertermia. El diagnóstico diferencial se establecerá, como en la afección anterior, con la torsión testicular y de los apéndices testiculares, que se manifiestan también como un síndrome de inflamación testicular aguda, y con las tumoraciones. El *tratamiento* consiste en reposo en cama, colocación de suspensorio y administración de antibióticos y quimioterápicos. Las orquitis consecutivas a parotiditis se tratarán con gammaglobulina hiperinmune y corticosteroides. Cuando se diagnostique un absceso testicular, el tratamiento ha de ser quirúrgico, mediante la punción aspiradora y administración local de antibióticos; casos muy excepcionales requieren la práctica de una orquidectomía. El pronóstico es reservado por lo que respecta al posterior valor funcional del testículo y a la posible secuela de esterilidad.

Torsión del testículo y del conducto espermático. Consisten en un retorcimiento de su eje axial, que interfiere, en primer lugar, la circulación venosa de retorno del testículo y epidídimo y, posteriormente, la irrigación arterial, con la producción consiguiente de infarto y gangrena. El lado izquierdo se afecta más que el derecho y la máxima frecuencia se presenta antes de los dos años de edad, teniendo, por lo tanto, una especial selectividad por el lactante. La causa es desconocida, habiéndose descrito por algunos autores una posible malformación congénita del mesorquio y del gubernáculo, desencadenándose el accidente por contracciones súbitas e irregulares del cremáster. La torsión puede ser incompleta con giro aproximado de 90°, y completa en la que se pueden observar varias vueltas. La afección se puede presentar en niños RN y en pacientes con testículos no descendidos. Según el lugar de la torsión, se distinguen formas extravaginales e intravaginales y entre el testículo y el epidídimo. Habitualmente se trata de una torsión intravaginal (Fig. 21.7.2). Hay casos de presentación aguda (la más frecuente) y otros subagudos, leves o recidivantes.

Cuadro 21.7.2. Diagnóstico diferencial del dolor testicular en la edad pediátrica*

Traumatismo	Dolor y tumefacción, muy agudos Antecedente de traumatismo Aparición de hematoma Eco-Doppler y gammagrafía variables Accidentes diversos
Orquitis. Epididimitis	Tumefacción y dolorimiento difusos de aparición gradual Eco-Doppler no significativo Gammagrafía con tecnecio: aumento de actividad Signos de infección posibles en hemograma y orina Más frecuente a partir de la pubertad Posible parotiditis y otras infecciones
Torsión testicular	Unilateral Dolor agudo A veces comienza durante el sueño Eco-Doppler y gammagrafía con disminución de actividad
Tumor testicular	Predomina el aumento de tamaño (testículo duro e irregular) Dolor mínimo o nulo Eco-Doppler normal Gammagrafía variable

*Hay que descartar, al mismo tiempo, los cuadros de escroto agudo en el que existe una tumefacción de la bolsa escrotal: edema de causa conocida o idiopático, gangrena, necrosis grasa, hernia escrotal, celulitis, angioma, varicocele.

Cuadro clínico. En la forma aguda es de comienzo brusco y doloroso. En el RN y el lactante, la enfermedad se reconoce por la aparición en el escroto de una tumoración rojiza o cianótica, que no se transilumina y que se acompaña de fiebre y en algunos casos de vómitos. El diagnóstico se realiza más fácilmente, debido a que otros procesos, como hernias incarceradas, orquiepididimitis y traumatismos son más raros a esta edad. En el niño mayor es característico el dolor selectivo en el testículo afectado, persistente y con tendencia a la irradiación inguinal o hipogástrica, acompañado de un cuadro general de fiebre, vómitos, náuseas y sensación de enfermedad. La bolsa escrotal aparece voluminosa, tensa, edematosa, con la piel enrojecida y el testículo muy doloroso y retraído hacia arriba con un cordón voluminoso.

Diagnóstico diferencial. Debe hacerse con todo dolor testicular, en especial con la hernia estrangulada y con la orquiepididimitis (Cuadro 21.7.2). En las formas leves hay una ligera torsión con edema del testículo, dando lugar a dolores de intensidad variable, recidivantes, que desaparecen junto con la tumoración cuando regresa la torsión y se reanuda la circulación sanguínea. Cuando las crisis se repiten se habla de formas recidivantes. La torsión de testículos no descendidos puede presentar problemas de diagnóstico, especialmente en las formas intraabdominales, ya que la sintomatología es semejante a un abdomen agudo. Los datos para la confirmación diagnóstica son la tumefacción en región inguinal más o menos profunda y la falta de testículo en la bolsa escrotal. Actualmente es de utilidad la exploración mediante un medidor de flujo ultrasónico Doppler: el flujo sanguíneo es normal en el testículo sano y muy reducido en el testículo torsionado. En los últimos años han despertado mucho interés los aspectos inmunológicos en estos pacientes: parece confirmarse que la formación de anticuerpos antiesperma es mínima, no apareciendo anticuerpos antitestículo después de la torsión. Los testículos propensos a la torsión presentarían con anterioridad una afectación de la espermatogénesis.

Torsión de las hidátides. Afecta más frecuentemente al apéndice testicular o hidátide sésil de Morgagni, que se encuentra aproximadamente en un 90% de los testes, y es un resto del conducto de Müller, normalmente adherido al polo superior testicular. La torsión se presenta más frecuentemente entre los 10 y 12 años de edad. En algunos casos se ha citado como factor predisponente o desencadenante una actividad deportiva intensa. Cuando se instaura la torsión aparece un dolor brusco y agudo, en ocasiones de tipo continuo, con aumento de tamaño del escroto; la piel está rojiza, pero no adquiere un aspecto de edema y tumefacción tan evidente como en la torsión testicular. Un signo característico es la palpación de una pequeña masa en el polo superior, junto al epidídimo que, en ocasiones, es muy difícil de confirmar. La sintomatología general es más leve que en la torsión del conducto espermático.

Tratamiento de la torsión testicular y de las hidátides. Es quirúrgico precoz, con el fin de destorcer el cordón o extirpar el apéndice testicular gangrenado. Si se comprueba la reaparición del riego sanguíneo, no es necesaria la orquidectomía. Si es descubierta la torsión antes de transcurridas seis horas, es posible la recuperación del testículo en el 90% de los pacientes. En los casos de torsión testicular neonatal, se indica igualmente el tratamiento quirúrgico, y se propone la orquidopexia *contralateral*, para evitar una posible torsión ulterior del testículo sano.

El *quiste del epidídimo* es raro. Se trata de una tumoración quística, lisa, regular y transparente, íntimamente adherida al testículo, tributaria de tratamiento quirúrgico.

Varicocele. Se caracteriza por la dilatación y elongación del plexo venoso escrotal. Es una enfermedad rara en el niño, observándose más en la pubertad. El primario es debido a malformaciones anatómicas vasculares, siendo más frecuente en el lado izquierdo, por la desembocadura de la vena espermática izquierda en la vena renal izquierda que pueden incrementarse por las posteriores flebitis u oclusiones venosas; el secundario o sintomático aparece a consecuencia de tumores de la cavidad pelviana, abdominal o renal. Existe dolor punzante en el escroto (sobre todo al hacer ejercicio o practicar deportes) y son evidentes las dilataciones venosas.

Tratamiento. En las formas primarias es médico, colocando un suspensorio y tratando las posibles flebitis. En casos más intensos se aconseja la intervención por vía laparoscópica o la embolización. Un varicocele moderado o grande puede ser el factor responsable de un retraso de crecimiento testicular; la intervención quirúrgica precoz puede revertir este proceso. En los secundarios, los intentos diagnósticos y terapéuticos deben ir dirigidos a la localización y tratamiento de la causa.

Traumatismos. Son posibles diferentes tipos de lesiones traumáticas, desde contusiones, equimosis y hematomas hasta el aplastamiento del escroto y testículos, que producen hemorragias, edemas e infartos y, en los casos extremos, rotura de la bolsa escrotal.

Tumores. Cuando el niño presenta un *escroto aumentado de tamaño*, lo primero que hay que pensar es que tenga una hernia inguinoescrotal o un hidrocele. Sin embargo, a veces una palpación cuidadosa puede descubrir una tumoración testicular dura, sólida, indolora y que no se transilumina: son las características típicas de los tumores testiculares (Cuadro 21.7.3). Los primarios no son muy frecuentes. El *espermatocele* es un quiste en el polo superior del testículo del adolescente de contenido espermático. Los tumores germinales no dan trastornos endocrinológicos, al contrario que los tumores de células intersticiales, que producen virilización; los tumores de las células de Sertoli tienen poder de feminización al producir sustancias estrogénicas. Los secundarios corresponden a leucemia, metástasis del neuroblastoma y de retinoblastoma. Los marcadores tumorales (alfa-fetoproteína y gonadotrofina coriónica humana) son más sensibles y fidedignos en la muestra de tejido testicular biopsiado que sus niveles sanguíneos.

Tratamiento. Comprende: biopsia preoperatoria para saber la benignidad o malignidad del tumor; orquidectomía completada en los casos malignos con extirpación ganglionar regional; finalmente, radioterapia y quimioterapia (véase cap. 19.3).

ANOMALÍAS Y ENFERMEDADES DEL ESCROTO

Edemas del escroto. Se desarrollan en el tejido celular subcutáneo, llegando a adquirir un tamaño considerable sea cualquiera su etiología, aunque destacan en la nefrosis. Se presentan a menudo en RN (más en prematuros y presentación podálica). En ocasiones, son el único signo de una torsión testicular. El *edema idiopático del escroto* aparece sobre todo en párvulos o edad preescolar; generalmente, es unilateral; los testes se

Cuadro 21.7.3. Clasificación de los tumores testiculares

Primarios	
• Germinales	
– Benignos	Gonadoma disgenético
	Teratoma adulto
– Malignos	Gonadocarcinoma disgenético
	Adenocarcinoma de células claras
	Carcinoma embrionario
	Teratocarcinoma
	Seminoma
	Coriocarcinoma
	Rabdomiosarcoma
• No germinales	
– Benignos	Espermatocele
	Adenoma
	Estrogénicos: tumores de las células de Sertoli
	Androgénicos: intersticioma
	Mixtos: gonadoblastoma
– Malignos	Carcinoma
	Rabdomiosarcoma juvenil
Secundarios	
• Malignos	
– Leucemia linfoblástica. Mieloblástica	
– Sarcomas de células reticulares	
– Metástasis. Neuroblastoma. Retinoblastoma	

pueden palpar normalmente; su instauración es rápida, mostrando una piel escrotal enrojecida y firme, todo lo cual va a ceder de forma espontánea y rápida. Posiblemente tiene un mecanismo alérgico, como variante del edema angioneurótico. La eosinofilia en el hemograma apoyaría esta hipótesis patogénica.

La *elefantiasis escrotal* es muy rara. Los *hematomas* intraescrotales son secundarios, por lo general, a traumatismos. La *celulitis* o inflamación de la piel escrotal es consecuencia, casi siempre, de una dermatitis del área del pañal, que evoluciona hacia la ulceración. Si no se establece una terapéutica apropiada puede dar lugar a la formación de flemones. La *gangrena* es una rara afección observada en niños pequeños, favorecida por el estado de humedad y maceración de la región genital y producida por el contacto continuo con la orina y la infección secundaria. Puede ser húmeda o seca. El tratamiento se realizará con antibióticos. Los *hemangiomas cavernosos* necesitan tratamiento quirúrgico. Las *malformaciones escrotales* son muy diversas, destacando el escroto bífido, por su frecuencia, y el escroto supernumerario, por su rareza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hutson JM, Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: The state of the art in 2004. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 297-302.
- Kass EJ, Lundak B. The acute scrotum. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1251.
- Klin B et al. A selective approach of the treatment of acute scrotum in children. *Pediatr Surg Int* 1996; 7: 483-6.
- Lindgren BW et al. Laparoscopic orchiopexy: Procedure of choice for the nonpalpable testis? *J Urol* 1998; 159: 2132.
- Morales L. Genitales masculinos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1604 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM. Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 240-54.
- Retik AB, Cukier J. Pediatric Urology. Baltimore: Ed. Williams-Wilkins, 1987.
- Rowe MI et al. Inguinal and Scrotal Disorders. En: Rowe MI et al. Essential of Pediatric Surgery. 5ª ed: San Luis: Mosby, 1995. p. 446-61.
- Skoog SJ. Benign and malignant scrotal masses. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1229.
- Skoog SJ et al. The adolescent varicocele: What's new with an old problem in young patients? *Pediatrics* 1997; 100: 112.
- Tomiyama H, Sasaki, Huynh YJ et al. Testicular descent, cryptorchidism and inguinal hernia: the Melbourne perspective. *J Pediatr Urol* 2005; 1: 11-25.

21.8 Ginecología pediátrica

J.M. Lailla-Vicens, R. Jiménez

La ginecología pediátrica es uno de los nuevos capítulos que, progresivamente, va adquiriendo mayor importancia en la pediatría, a medida que la responsabilidad asistencial se prolonga hasta los 18 años. Por otro lado, la precocidad de relaciones sexuales hace que las enfermedades de transmisión sexual, la posibilidad de embarazo y los métodos anticonceptivos, deban ser conocidos por el pediatra. Todo ello conlleva que deba efectuarse una exploración, que no estará limitada a la inspección simple, que habitualmente se hace por el pediatra, sino que hay que recordar, como en cualquier otro capítulo, que ésta debe ser completa incluyendo, lógicamente, las mamas. A los nuevos aspectos hay que sumar los trastornos ya clásicos: malformaciones, infecciones y neoplasias.

EXPLORACIÓN

La exploración ginecológica incluye todos los apartados necesarios para el diagnóstico en pediatría (véase cap. 1.4), siendo importante detectar alteraciones del crecimiento y desarrollo o cualquier otro síntoma clínico que pueda orientar hacia un determinado síndrome o enfermedad. Dado el contexto emocional que le acompaña, sobre todo en la adolescente, debe procurarse que la posición sea lo más correcta posible, así como crear un ambiente de confianza, tanto por el pediatra, como por la madre. Es aconsejable que ésta presencie la exploración e incluso que con anterioridad haya dado su consentimiento, ante los incidentes de orden moral, social e incluso jurídicos que pueden presentarse.

La *morfología vulvar* varía con la edad y con la influencia de la secreción estrogénica. Se visualiza separando los labios mayores, que dejan una cavidad (vestíbulo) en la que pueden apreciarse las siguientes estructuras: unos repliegues (labios menores) que, por su parte anterior, se unen formando el capuchón del clítoris; en sentido anteroposterior se continúa con el clítoris, meato urinario y orificio vaginal, parcialmente cubierto, en sus dos tercios posteriores, por el himen. La *vagina* está constituida por un cilindro limitado, en su parte externa, por el himen y, en la interna, por la zona de protrusión del cuello uterino, con unas dimensiones de 4 cm en el RN y hasta 8 ó 10 en la edad puberal y mujer adulta.

Conviene distinguir la exploración de la niña de edad prepuberal de la propia en la púber y adolescente. La *niña pequeña* se pondrá con las caderas flexionadas y los pies sobre la mesa, lo cual permitirá una correcta inspección de los genitales mediante separación de los labios mayores con los dedos pulgar e índice. Debe prestarse especial atención a la palpación de las regiones inguinales y labios mayores, sobre todo en casos de ambigüedad genital, por la posibilidad de encontrar gónadas o hernias. Algunos clínicos, para hacer una buena visión vaginal, aconsejan la posición genupectoral, ya que a esa edad la vagina es corta y el orificio himeneal está abierto; en caso necesario de visualizar la vagina, se hará utilizando el otoscopio si bien, en la mayoría de ocasiones, no es necesaria la instrumentación. En la *adolescente*, aparte de la inspección, de preferencia en posición ginecológica, que puede ser efectuada por el pediatra, se requieren técnicas adicionales, como la exploración vaginal con espéculo y la palpación rectovaginoabdominal, las cuales, en general, serán efectuadas por especialistas. Hay que insistir en la necesidad de explicar previamente cualquier maniobra exploratoria y en qué

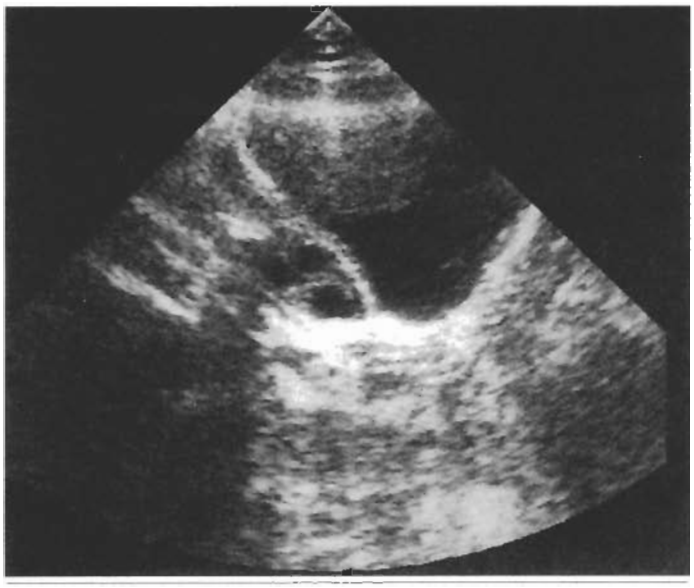


Figura 21.8.1. Ecografía ginecológica en la que se aprecian tres quistes ováricos.

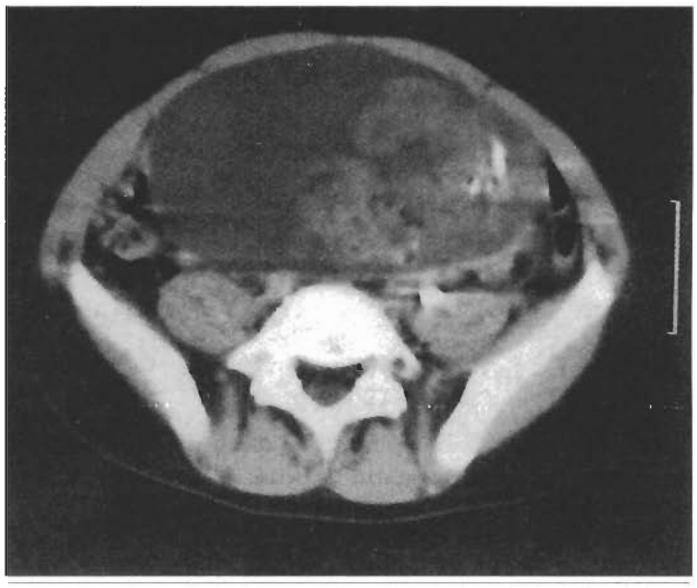


Figura 21.8.2. Tomografía computarizada con gran imagen tumoral correspondiente a teratoma ovárico.

consistirá y la importancia de la ecografía para el diagnóstico ginecológico. Asimismo, no existe exploración ginecológica correcta sin que se haya efectuado una detenida palpación de las mamas, sobre todo en la púber y adolescente, siempre con la delicadeza y prudencia que se requiere (véase cap. 13.15).

Como afecciones de los órganos genitales femeninos se analizarán sucesivamente las anomalías y enfermedades de los ovarios, útero, vagina y genitales externos, para terminar con unas consideraciones sobre las alteraciones menstruales, tan frecuentes en la edad puberal y adolescencia y los problemas de contracepción.

PATOLOGÍA DE LOS OVARIOS

Consultar también el capítulo 13.16.

Malformaciones. Es posible la *agenesia ovárica unilateral*, acompañándose de falta del riñón del mismo lado; por este motivo, parece muy rara la posibilidad de una agenesia bilateral de ovarios por la inviabilidad de la RN anéfrica. Las anomalías de localización (*ectopia ovárica*) son raras, pudiendo estar el ovario en situación lumbar con tendencia al descenso progresivo. Los *ovarios supernumerarios*, que se pueden distribuir entre el polo inferior del riñón y la pelvis, no son un hallazgo frecuente, ni tampoco tienen una significación patológica importante. Se describen también las adherencias entre el ovario izquierdo y el bazo, mediante un cordón fibroso conjuntivo. Los ovarios hipogenéticos, rudimentarios o microovarios, pueden ser congénitos (disgenesia gonadal) o adquiridos, por procesos inflamatorios previos.

Torsión del ovario y anexos. Ocurre en la RN, lactante pequeña y, posteriormente, en la edad prepuberal, tanto en niñas con una completa normalidad en los genitales internos, como en aquellas que presentan anexos malformados, principalmente con quistes ováricos y paraováricos. El cuadro clínico es diagnosticado, casi siempre, de "apendicitis aguda" por la presencia de un dolor agudo irradiado hacia hipogastrio e incrementado al practicar un tacto rectal; hay hiperleucocitosis y pulso rápido, que contrasta con una temperatura corporal poco elevada, lo que puede tener valor para la diferenciación con la apendicitis. En el acto quirúrgico se observa un apéndice de características normales y los anexos con la torsión correspondiente. Si están poco alterados, se deben destorcer pero, si existen quistes, tumores o la lesión es irrecuperable (confirmada histológicamente), será practicada la exéresis anexial. Existe la posibilidad de presentación de la *autoamputación del ovario*, debido a probable torsión y diagnosticada por ecografía al aparecer en la zona ovárica una calcificación. Es asintomática.

Quistes ováricos. No son infrecuentes en todas las edades, con una composición anatómica mucoide, serosa, dermoide o mixta. Motivan una tumoración abdominal en la región pelviana o bien en cualquier punto del abdomen, por su frecuente y amplísima movilidad. Son uni o bilaterales y ofrecen una palpación tensa, aunque en ocasiones son blandos y depresibles. Producen dolor abdominal vago, con irradiación hacia el muslo y claudicación. Una complicación frecuente es la torsión y, más raramente, la ruptura. El tacto rectal es útil, si bien la ecografía es resolutiva para el diagnóstico, pudiéndose apreciar desplazamiento de los órganos vecinos, así como niveles líquidos dentro del tumor (Fig. 21.8.1); si el componente del quiste es de tipo dermoide, aparecen restos de cartílagos y huesos. Muchos desaparecen espontáneamente y, cuando la persistencia es superior a los 6 meses, se aconseja el estudio laparoscópico previo a la ablación quirúrgica. La benignidad de los quistes de ovario a esta edad obliga a una terapéutica conservadora.

Tumores ováricos. Los *sarcomas* y *carcinomas* carecen de manifestaciones endocrinas y se presentan como una tumoración situada en la región abdominal o pelviana, dura y móvil, delimitada bien por el tacto rectal y diagnosticada por ecografía o TC (Fig. 21.8.2). En un momento determinado aumentan de tamaño, se adhieren a los órganos vecinos, producen ascitis por compresión y metastatizan. También pueden sufrir ruptura y torsión. El tratamiento quirúrgico debe ser lo más precoz posible, seguido de radioterapia y quimioterapia, según el tipo anatomopatológico. Los *tumores de la granulosa* son relativamente frecuentes y dan lugar a sintomatología endocrina del tipo de la pubertad precoz (véase cap. 13.13). El tumor es, casi siempre, palpable clínicamente en las fases iniciales y rápidamente evoluciona, aumentando de tamaño de forma considerable. La malignización es frecuente, si bien la mayoría de ellos inicialmente son benignos del tipo de tecomas. Los *disgerminomas* se asocian a disgenesia gonadal del tipo XY. Se consideran marcadores tumorales ováricos la alfa-fetoproteína, el antígeno carcinoembrionario y el (CA)-125. La intervención quirúrgica es urgente, seguida de radioterapia, si la extirpación no fue total. Los *arrenoblastomas* (androblastomas) producen un síndrome de masculinización con hipertricosis, hipertrofia del clítoris, etc. El tumor es de pequeño tamaño, duro y móvil. Para completar el diagnóstico, son precisos estudios hormonales y, a menudo, laparoscopia o laparotomía exploratoria. El tratamiento es quirúrgico, pero sin radioterapia, puesto que la evolución es favorable y las recidivas, excepcionales. Las *endometriosis*, en ocasiones, están localizadas en el ovario; siempre aparecen después de la pubertad. Están formadas por endometrio ectópico y, clínicamente, caracterizadas por dismenorrea; pueden dar lugar a quistes, que contienen un material oscuro semejante al alquitrán o chocolate. Son tumores quísticos benignos y sólo deben extirparse cuando no sea posible su control con tratamiento hormonal.

Figura 21.8.3. Tomografía computarizada pelviana mostrando imagen de útero bicorne.

Figura 21.8.4. Imagen ecográfica de hidrocolpos.

PATOLOGÍA DEL ÚTERO

Malformaciones. La ausencia del útero es muy rara y puede ser un defecto local del desarrollo, acompañado de falta completa de la vagina. También guarda relación con el síndrome de feminización testicular (véase cap. 13.12) o con el síndrome de Rokitansky-Küster-Hanser. El hemiútero va acompañado generalmente de ausencia del riñón y del ovario unilateral, siendo debido a una falta de formación de los conductos de Müller en uno de los lados. El *útero doble* es más frecuente, debido a la fusión incompleta de los tractos genitales (Fig. 21.8.3). Cuando dentro del útero existen tabiques, a veces dan lugar al útero *septus* o tabicado. Los trastornos de fusión de los segmentos profundos durante el desarrollo producen una duplicidad del cuello uterino.

Si en la RN existe una oclusión en el tracto genital inferior, como una imperforación del himen o una atresia vaginal baja, aparece una secuencia de anomalías: se acumula una cantidad anormal de líquido mucoso en la vagina (*hidrocolpos*); si no es diagnosticada a tiempo, produce una estasis de secreciones y dilatación del útero (*hidrometrocolpos*). Este líquido retenido es debido a un exceso de secreción de las glándulas uterinas y cervicales, provocado por la acción de los estrógenos maternos. El útero aparece agrandado, en forma de una tumoración dura y redondeada en el hipogastrio, llegando en ocasiones hasta el ombligo (Fig. 21.8.4). Por la situación, puede dar lugar a trastornos compresivos en vías urinarias (retención vesical), en el recto (estreñimiento) y en los vasos sanguíneos, con edema y cianosis de la pared abdominal y extremidades inferiores. Todo ello puede ser identificado mediante una ecografía pelviana de alta resolución. El examen de los genitales externos demuestra cómo el himen cerrado prolapsa en la vulva, como una cúpula a veces de gran tamaño, debido a la presión de la secreción estancada. En el caso de que dicha tumoración no exista, debe pensarse en la atresia vaginal baja. Para eliminar el error con un globo vesical, se practicará un sondaje uretral, comprobando la persistencia después de la emisión de orina. El tratamiento es quirúrgico con incisión del himen cerrado o de la membrana que ocluye la vagina.

La *imperforación del himen* o la atresia vaginal baja, si no han sido resueltas en la edad neonatal, producirán en la edad puberal *hematocolpos* (colección de sangre en vagina), *hematometrocolpos* (acumulación de sangre en vagina y útero) e incluso *hematosalpinx* (acumulación sanguínea en las trompas). La sintomatología comprende crisis dolorosas en la región abdominal baja, en forma periódica, cuyos intervalos corresponden al ciclo menstrual. En la exploración clínica aparece un himen tenso y el tacto rectal permite palpar un tumor elástico, que corresponde a la vagina; el diagnóstico definitivo es fácil: se hará mediante ecografía. El tratamiento consiste en la incisión del himen. En el *hematómetra* aislado o colección de sangre en útero por imperforación del cuello uterino (con o sin vagina), aparece un cuadro clínico semejante al anterior.

Pólipos y tumores. Los primeros son de rara presentación en la edad infantil. Aparecen esas masas poliposas en el cuello uterino, produciendo hemorragias. Son de naturaleza benigna, pero son tributarias de extirpación y biopsia. Los tumores malignos también son poco frecuentes. Se sospechará la existencia de una lesión maligna del útero ante una tumoración palpable en la región hipogástrica, acompañada de pérdidas hemáticas por la vagina. Son, fundamentalmente, sarcomas o rabdomiosarcomas, con una incidencia máxima de aparición por debajo de los tres años de edad; clínicamente, la sintomatología inicial consta de leucorrea con pequeñas hemorragias. Existe también la posibilidad de masa tumoral no sangrante que hará pensar más en un leiomioma. El diagnóstico es orientado por la palpación bimanual y la ecografía, confirmando la existencia de una tumoración en región prerrectal. En caso necesario se practicará un examen directo con espéculo apropiado. El tratamiento ha de ser quirúrgico, practicando una histerectomía total completada, eventualmente, con radioterapia y citostáticos.

PATOLOGÍA DE LA VAGINA Y LA VULVA

Malformaciones. La *agenesia de vagina* puede ser total o parcial. En el segundo caso, queda reducida a un pequeño fondo de saco alrededor del cuello uterino. No debe confundirse con la atresia vaginal baja, considerada como una imperforación del himen. La agenesia vaginal va asociada a otras malformaciones genitales y urinarias. El cuadro clínico corresponde a un hematómetra; en ocasiones se observa salida de sangre por la uretra, al existir una fístula vesicouterina. El tratamiento quirúrgico intentará crear una cavidad vaginal y abocar el cuello uterino a la neovagina. Cuando existe un tabique transverso en la vagina, la sintomatología es semejante a la del himen imperforado. También su tratamiento es quirúrgico. Una vagina muy corta y estrecha corresponde a una hipoplasia vaginal, unida frecuentemente a otras anomalías genitales. Hay descritos muy raros casos de vagina doble. Los *quistes de vagina* dependen de los restos de los conductos de Wolff y Müller. Pueden ser anteriores (uretrovaginales) o posteriores (rectovaginales). También son posibles los quistes mesonéfricos (*quistes del conducto de Gartner*). No presentan clínica y su extirpación está indicada en épocas de actividad sexual.

La agenesia obliga a una intervención quirúrgica para la creación de una vagina con el solo fin de poder mantener relaciones sexuales.

Tumores vaginales. Son, casi siempre, rabdomiosarcomas (sarcoma botrioides) con una base vaginal, pero con tendencia a infiltrarse en vejiga y uretra. La masa tumoral llega a exteriorizarse por la vulva en forma de masas polipoideas como racimos; dentro de la rareza, aparecen con una máxima incidencia hacia los tres años de edad, siendo muy raros por encima de los siete. El diagnóstico ha de ser precoz (hemorragia vul-

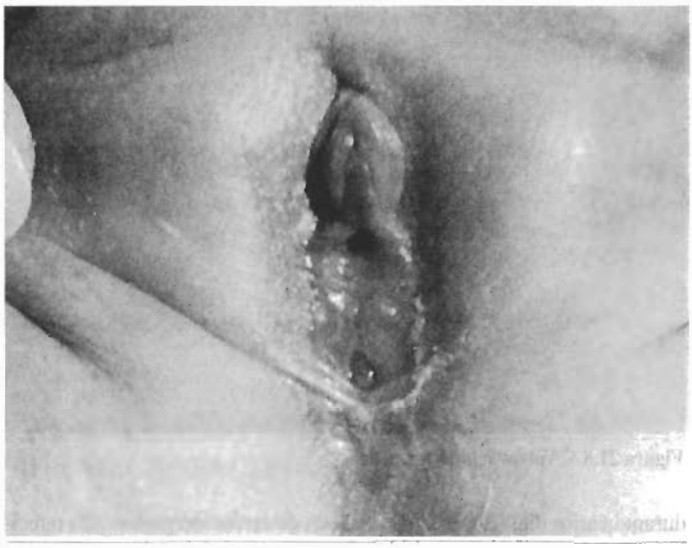


Figura 21.8.5. Sinequia de labios menores.

var, leucorrea con trastornos urinarios), para tomar una actitud quirúrgica, acompañada de radioterapia y quimioterapia (véase cap. 19.9). Existe una alta incidencia de adenomatosis de vagina y cérvix en las chicas expuestas al dietilestibestrol.

Sinequia de labios menores. La adherencia o coalescencia de los labios menores de la vulva puede ser congénita o adquirida. La primera aparece ya desde el momento del nacimiento al separar los labios mayores, lo que evidencia una membrana delgada de color grisáceo con una pequeña abertura por donde se vacían las secreciones vaginales y el chorro de la orina, en forma aspersiva (Fig. 21.8.5). La familia se preocupa a menudo por la supuesta "falta de vagina" que simula esta sinequia. Las frecuentes adherencias adquiridas se presentan, generalmente, a partir de los 6 años de edad, acompañadas de signos inflamatorios locales debido a la frecuente vulvovaginitis concomitante; existe la posibilidad de signos urinarios y están favorecidas por el estado hipoestrogénico de la preadolescente. El *tratamiento* ha de ser médico, intentando el desbridamiento mediante la aplicación de pomadas de estrógenos ya que a veces, tienden a recidivar; sólo si fracasa, está indicada excepcionalmente la intervención quirúrgica, despegando la membrana con una sonda acanalada. Se aconsejará una higiene rigurosa de la vulva, así como tratamiento antiinfeccioso.

Imperforación del himen. Es causa, como ha sido expuesto antes, de hidrocolpos y hematocolpos. No se aprecia el orificio y la membrana aparece de color azulado, debido a las secreciones retenidas.

Persistencia del seno urogenital. Existe un único orificio para los genitales y las vías urinarias, generalmente malformadas. La persistencia de la cloaca es malformación muy rara, consistente en la desembocadura conjunta de los tractos urogenitales e intestinales. Es debida a una detención del desarrollo en un período muy precoz y se suele asociar a otras anomalías. La ambigüedad de los genitales externos ha sido expuesta en el capítulo 13.11.

Anomalías del clítoris. La ausencia y duplicación son raras y no tienen una significación clínica, excepto la posible asociación con malformaciones en los genitales externos. La hipertrofia del clítoris obedece, generalmente, a una causa hormonal, aunque puede ser idiopática, por lo que siempre son aconsejables exploraciones en este sentido. En la mayoría de ocasiones es una pseudohipertrofia, ya que el tamaño del capuchón es muy variable. Se ha descrito inflamación, en general acompañando a vulvovaginitis o en masturbadoras habituales; en ocasiones, han llegado a formar verdaderas sinequias del clítoris.

Tumores benignos. Los quistes del conducto de Nuck son equivalentes a los del cordón espermático en el varón. Pueden observarse en el orificio inguinal o en los labios mayores de la vulva. Conviene su extirpación quirúrgica. Los angiomas se presentan en los labios mayores. Cuando son muy superficiales tienen facilidad para la ulceración. La exéresis quirúrgica es el tratamiento de elección. Los quistes de labios mayores, menores y del himen, son de tipo dermoide o seroso. Es necesario un tratamiento quirúrgico, si tienen tamaño suficiente.

Hipertrofia de labios menores. Malformación congénita, uni o bilateral; en general, abarca a un solo labio ya que, cuando es bilateral, se habla de hipertrofia vulvar. Los labios aparecen aumentados de tamaño, fláccidos y de pigmentación oscura. El tratamiento quirúrgico está indicado, a veces, con fines estéticos y evitar molestias.

Prolapso uterino. Aparece en la niña RN como una tumoración rojo-violácea, que corresponde al cuello uterino, a todo el útero e, incluso, conlleva la inversión de la vagina. La reducción manual será practicada lo más pronto posible. En las niñas mayores va asociado a espina bífida o agenesia del sacro, con la correspondiente paresia de los músculos del periné; también es frecuente la coexistencia de extrofia vesical. Cuando las medidas conservadoras no son suficientes, será necesario tratamiento quirúrgico (histeropexia).

Vulvovaginitis

La vulvovaginitis, con o sin flujo, es el problema ginecológico más frecuente de la niñez y de la adolescencia. Su frecuencia es elevada, aunque difícil de precisar ya que, tanto madres como médicos, le prestan escasa atención. La máxima incidencia corresponde a los 6-9 años. Las características anatomofisiológicas responsables de la alta incidencia durante la edad pediátrica son: 1) la mucosa vaginal, a diferencia de la RN (hasta la tercera semana de vida) y de la mujer adulta, es delgada y atrófica, con ausencia de glucógeno y de lactobacilos acidófilos de Döderlein y, por tanto, con pH alcalino, todo lo cual la convierte en un medio óptimo de cultivo para posibles infecciones; 2) falta de protección por los labios mayores y ausencia de vello púbico; 3) la cercanía del ano y de la uretra facilita la contaminación fecal y urinaria; 4) la falta de higiene es frecuente por desconocimiento o desidia. A partir de los 11 ó 12 años, debido a la acción hormonal, los labios mayores de la vulva son más gruesos, aparece el vello pubiano, la pared vaginal aumenta de espesor, acumulando glucógeno en las capas epiteliales, surgen lactobacilos acidófilos, el pH es ácido y, con el crecimiento corporal, aumenta el periné, separándose más el ano de la vagina.

En la niña la vulvovaginitis es normalmente una "vulvitis primaria con vaginitis secundaria", aunque en ocasiones no es fácil delimitar cuál ha sido el lugar primario de la infección. Ésta, casi siempre, es de tipo inespecífico, con flora bacteriana mixta, en donde la práctica de los cultivos y antibiograma es de relativa y escasa importancia. La vaginitis primaria específica es menos frecuente, y requiere una investigación más minuciosa. Hay que tener en cuenta que, desde un año antes de la aparición de la menarquia, puede apreciarse una secreción amarillenta, fácilmente distinguible al no existir signos inflamatorios ni fetidez.

Etiología. Debe destacarse la vulvovaginitis inespecífica o por flora bacteriana mixta, que es sin duda la causa más frecuente en la niña de edad prepuberal (Cuadro 21.8.1). Las infecciones de la cavidad orofaríngea cursan normalmente con aumento del flujo vaginal (vulvovaginitis catarral); si se practicasen frotis faríngeos y de dicho flujo, sería posible demostrar la igualdad de microorganismos en ambos cultivos. Se ha descrito un predominio de estreptococos (*fecalis* y *agalactiae*), seguidos de hongos, *E. coli* y *Haemophilus influenzae*. Las micosis (*Candida albicans*) han sufrido un incremento importante en los últimos años, pudiendo aparecer ya en la RN, si bien su mayor frecuencia tiene lugar en la adolescencia; como factores de riesgo hay que considerar la diabetes *mellitus*, antibioterapia prolongada, contraceptivos orales, obesidad y enfermedades de la piel. Los oxiuros y otros parásitos producen un tanto por ciento elevado de vulvovaginitis, sobre todo en los primeros años de la vida, anidando en esta región por maniobras de rascado o paso nocturno del oxiuro. Las maniobras masturbatorias y la introducción de cuerpos extraños han de tenerse siempre en cuenta. La tricomoniasis aparece, incluso, en ausencia del pH óptimo ácido, como ocurre en la niña, que tiene un pH neutro o alcalino; el mecanismo de transmisión extrageni-

Cuadro 21.8.1. Causas de vulvovaginitis

Vulvovaginitis inespecífica o por flora bacteriana mixta (vulvovaginitis catarral)

Vulvovaginitis en el curso de enfermedades generales (sarampión, escarlatina, erisipela, varicela, tifoidea)

Factores locales
- Sinequia. Dermatitis amoniacal
- Masturbación
- Traumatismos físicos y químicos
- Cuerpos extraños vaginales
- Problemas urológicos (uréter ectópico, prolapsos)
- Afecciones anales (fisuras, fístulas)
- Tumores

Vulvovaginitis específica
- No gonocócicas (*E. coli, Proteus*, estafilococo, estreptococo, neumococo, *Salmonella, Shigella, B. diftérico*)
- Gonorreica
- Micosis (candidiasis y otras)
- Tricomoniasis
- *Gardnerella vaginalis*

Vulvovaginitis y problemas dermatológicos: herpes simple, zoster, psoriasis, dermatitis seborroide, sarna, impétigo contagioso, intertrigo, pediculosis, neurodermitis, eccema

tal es, por el contacto, con familiares infectados mediante toallas, paños, etc. La frecuencia de la vulvovaginitis gonorreica infantil asciende progresivamente, según diferentes estadísticas, de forma paralela a la de las afecciones venéreas en el adulto; en las niñas pequeñas debe pensarse siempre que el contagio es por transmisión de personas que conviven con ellas y, por lo general, de condiciones socioeconómicas precarias. En las niñas mayores y adolescentes debe aceptarse la posibilidad de una transmisión sexual, al igual que la originada por *Gardnerella vaginalis*, bacilo gramnegativo habitual de la flora vaginal, pero potencialmente patógeno. Asimismo, aumenta la frecuencia de vulvitis alérgicas provocadas por el contacto con fibras sintéticas, jabones inadecuados o detergentes.

Sintomatología. Uno de los síntomas más frecuentes es el flujo vaginal, que debe ser diferenciado de la leucorrea no infecciosa o fisiológica. El aspecto del flujo es variable, blanquecino y mucoso o bien amarillento, pudiendo incluso estar teñido de sangre. El flujo maloliente, de aspecto purulento y sanguinolento, debe hacer pensar en la posibilidad de un cuerpo extraño intravaginal. Otros síntomas son el enrojecimiento y tumefacción vulvar (Fig. 21.8.6), la sensación de quemadura, ardor o prurito, así como el dolor, referido por algunas niñas al área genital o bien en el momento de la micción, defecación o deambulación. En ocasiones aparecen enuresis, nerviosismo, llanto y también movimientos o fricciones poco corrientes. El diagnóstico se hará mediante inspección de los genitales externos, con toma de secreciones de la vulva y de la vagina, cuyo frotis será remitido para examen microscópico y bacteriológico. En ocasiones, es necesario practicar un tacto rectal y exploración vaginal, sin olvidar datos sobre el estado clínico de la madre y otros de valor etiológico. Por la frecuencia de oxiuriasis concomitante debe explorarse siempre la región anal.

Tratamiento. Varía según la causa. *Vulvovaginitis inespecífica*. Se beneficia extraordinariamente con medidas higiénicas cuidadosas: lavado local con baño general o de asiento dos veces al día, con agua caliente y jabón ácido, siempre de delante hacia atrás, para evitar el arrastre de microorganismos intestinales, secado al aire o por compresión (nunca por frotación) y procurar colocar una ropa interior cómoda y desechable, si es posible, o bien de algodón, previa desinfección con una sustancia antiséptica tipo Armil. Si la vulvovaginitis está en una fase muy aguda, con gran exudación y humedad, es mejor no utilizar agua normal para lavado ni jabones, usando para el baño local suero salino fisiológico, solución de bicarbonato sódico, permanganato potásico al 1/10.000 o bien ácido láctico. Se ha señalado la acción preventiva de preparados lácteos con microorganismos probióticos.

En una etapa subaguda se aplicarán pomadas, cremas o lociones de antibióticos, solos o asociados a corticosteroides, dos o tres veces al día

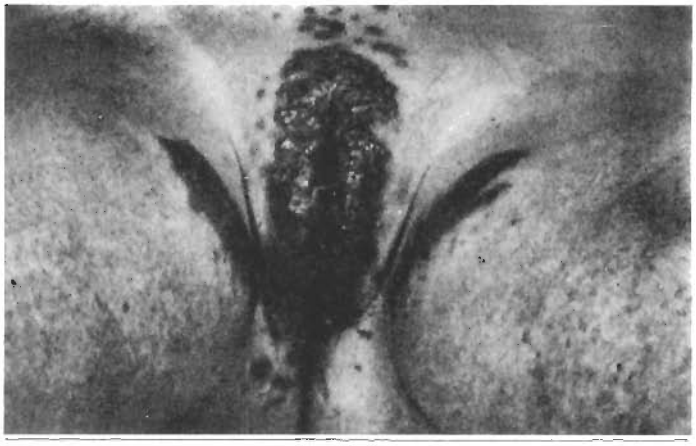


Figura 21.8.6. Vulvovaginitis herpética.

durante varios días. Los frecuentes casos de evolución prolongada o recidivante, además de todos los cuidados antes citados, requieren una medicación intravaginal: consiste (previa información a la familia sobre la elasticidad del himen y la inocuidad de dicha terapéutica) en la introducción de candelillas intravaginales a base de cloranfenicol, tetraciclinas, sulfamidas, solas o asociadas, en ocasiones, a nistatina. Si la evolución no es satisfactoria (más de tres semanas), está indicada la aplicación tópica de cremas con estrógenos una vez cada noche durante ciclos de una a tres semanas, siempre en poca cantidad y vigilando tolerancia y sensibilidad, para evitar frecuentes cuadros de hiperestrogenismo y pubertad precoz transitoria. También es útil la medicación intravaginal con jeringa y sondas adecuadas, de 8 a 10 mL de una solución de ácido láctico al 0,4% en agua, dos veces al día durante una semana.

Vulvovaginitis micótica. Son útiles los lavados locales con solución de bicarbonato sódico (16 g en 1 litro de agua caliente), administración oral de nistatina (50.000 U/kg/24 h) y medicación tópica con pomada o crema del mismo preparado durante 15 días aproximadamente. En algunos casos, se aconseja medicación intravaginal con tabletas de nistatina o la aplicación de 100.000 U de solución en la vagina tres veces al día mediante un cuentagotas o sonda. Tienen mayor actividad los tratamientos con derivados imidazólicos (miconazol, clotrimazol).

Tricomoniasis. Necesita la administración oral de metronidazol, 20 mg/kg/24 h durante 7 días e intravaginal mediante tabletas o candelillas. Se utilizarán jabones de tipo ácido. En caso de supuesta transmisión sexual debe ser tratada obligatoriamente la pareja, cuando exista. También es efectiva la medicación cuando está motivada por la *Gardnerella vaginalis*.

Vulvovaginitis por oxiuros. Requiere, junto a higiene estricta de manos, uñas, ropas y periné, la administración de antiparasitarios (pamoato de pirvinio, mebendazol). Si existe una dermatitis amoniacal, el aseo ha de ser igualmente cuidadoso, con cambios frecuentes de los pañales o ropa interior, evitando, en todo lo posible, materiales plásticos y polvos de talco. La *vulvovaginitis por cuerpos extraños* cede con la extracción del objeto y posterior tratamiento higiénico-antibiótico. Los casos confirmados de *vulvovaginitis gonorreica* necesitan aislamiento y prevención ocular, así como la administración de penicilina por vía general y local si bien, dadas las frecuentes resistencias, es conveniente efectuar cultivo y antibiograma (véase cap. 5.7.).

Otras infecciones. En ocasiones, la infección genital es secundaria a infecciones desarrolladas en áreas cercanas, como la originada por virus herpético tipo 2 de transmisión sexual en la adolescencia (véase cap. 6.3.), la pediculosis pubis y *molluscum contagiosum* que, secundariamente, dan lesiones de rascado con posibilidad de sobreinfecciones secundarias, igual que la sarna. Mención aparte merecen los *condilomas acuminados*, tumoraciones de aspecto verrugoso, húmedas o secas, de color rosado, múltiples, que aparecen en la región perineal, principalmente con disposición lineal entre los labios mayores y menores de la vulva. Sin una terapéutica apropiada, pueden extenderse por la vagina y ano, adquiriendo una forma vegetante. Habitualmente están producidos por el *Papiloma virus*, aunque la infección gonocócica o sífilis puede favorecer su desarrollo. En todos los casos deben investigarse antecedentes posibles de

abuso o actividad sexual. El tratamiento consiste en la aplicación tópica local de una solución de tintura de benzoína con podofilino peltatum al 15-25%. Si las lesiones son extensas, es preferible el tratamiento quirúrgico, siendo de elección su destrucción mediante láser. También es posible la presencia de *Molluscum contagiosum* originado por un virus pox, con su típico aspecto de pápula umbiliforme, a veces circunscrita sólo a la vulva, mientras otras acompaña a lesiones diseminadas.

Liquen escleroso y atrófico. Consiste en la aparición de unas placas o tumefacciones blanquecinas de brillo nacarado, alternando con zonas erosionadas por rascado, debido al intenso prurito y otras de atrofia en la zona genitoanal adoptando la forma de un 8, aunque a veces existen también en áreas extragenitales. Comienzan de forma solapada, principalmente en niñas de edad escolar antes de la menarquia, persistiendo durante muchos años, con posibles curaciones espontáneas al llegar la pubertad. La etiología no está aclarada, incluyéndose en la actualidad entre los procesos autoinmunes. Los corticosteroides tópicos calman el prurito, aunque su utilización no puede mantenerse durante mucho tiempo (3 meses).

Leucorrea fisiológica. Debido a la acción de los estrógenos maternos, la RN presenta (véase cap. 2.1.) una mucosa vaginal gruesa, húmeda y con glucógeno, mostrando al exterior una leucorrea fisiológica de color blanquecino, no fétida, aséptica y con escasos leucocitos; cede al cabo de pocos días y, en ocasiones, va acompañada de una pequeña "menstruación". Antes de la instauración de la menarquia, aparece una leucorrea fisiológica con un flujo de características similares a la anterior, que cede en ocasiones espontáneamente al aparecer la menstruación y cuando la producción de estrógenos y progestágenos está bien regulada. Es, naturalmente, de carácter benigno, requiriendo como tratamiento solamente la limpieza con agua y jabón y el uso de ropa interior desechable o de hilo, para absorber bien el exudado. Si el proceso dura excesivo tiempo, si hay molestias concomitantes o si constituye un motivo de preocupación excesiva, está indicada una exploración para descartar cualquier otro proceso.

Otras enfermedades. Los *quistes sebáceos* se presentan en adolescentes, por la obstrucción de las glándulas sebáceas de la vulva. Son de carácter benigno, siendo necesaria solamente una higiene correcta. Cuando se infectan, aumentan de tamaño, provocan dolor y tienen evolución recidivante o crónica, hay que considerar la extirpación. La *neurodermatitis* aparece en pacientes con problemas psicológicos y, más rara vez, alérgicos, en forma de una placa liquenificada en la que pueden aparecer lesiones erosivas o inflamatorias secundarias del intenso prurito que presentan. Las maniobras de rascado en la región de la vulva por el prurito existente producen lesiones erosivas en la piel con la consiguiente inflamación y liquenificación. El tratamiento estará basado en higiene local correcta, cuidados antialérgicos, aplicación tópica de esteroides, antihistamínicos por vía general y ayuda psicológica. El *intertrigo* es un proceso dérmico localizado en regiones inguinal, crural y genital, dentro del espectro clínico de la dermatitis seborroide. Es frecuente en niñas obesas, sobre todo en épocas calurosas. Al principio la piel aparece roja y, según avanza el proceso se vuelve húmeda y, finalmente, sufre maceración. Son fáciles las sobreinfecciones bacteriana y micótica. El tratamiento médico comprende baño diario con agua sin jabón, secado al aire o por compresión y aplicación de esteroides y cremas anticongestivas, con eventual asociación de antibióticos o antimicóticos. La *psoriasis vulvar*, si bien se asocia a manifestaciones en otras zonas del organismo, a veces aparece de forma aislada en la vulva. En ella, las lesiones no son tan delimitadas como en el resto del organismo y son más frecuentes hacia la región púbica. El tratamiento, aparte del tópico con hidrocortisona, debe completarse con uno general en el que debe incluirse la vitamina D. Entre *otras afecciones dermatológicas* (véase cap. 26.2) de interés en genitales externos hay que citar el vitíligo y la pediculosis.

CONTRACEPCIÓN

La actitud de la adolescente hacia el sexo ha cambiado en los últimos veinte años de tal modo que, en algunas encuestas el inicio de la actividad sexual es del 22% entre los 15-17 años, 50% entre los 18-20 años, un 26% entre 21 y 23 años; sólo el 2% lo inicia después de esta edad. Este hecho real ha creado unas nuevas necesidades, entre ellas un obligado conocimiento, por parte del pediatra, de los métodos anticonceptivos: 1) *método hormonal*. No siempre es bien aceptado por los temores de efectos secundarios, sobre todo la posibilidad de producir amenorrea postratamiento cuando existe una cierta inmadurez hipotálamo-hipofisaria. Hoy se recomiendan contraceptivos compuestos con bajas dosis estrogénicas y progestagénicas, de preferencia con progestágenos de última generación y, en algunos casos, con antiandrógenos, como acetato de ciproterona, cuando existe acné. Puede ser de utilidad la *contracepción postcoital*, que puede realizarse mediante una toma de estrógenos (0,1 mg de etinilestradiol) asociada a progestágenos (0,5 mg de levonorgestrel) repetida a las 12 horas, o bien con altas dosis de estrógenos solos (30 mg de estrógenos equinos conjugados) repetida durante 5 días, o con progestágenos solos (0,75 mg de levonorgestrel) repetida a las 12 horas; el tratamiento debe iniciarse antes de que se cumplan 72 horas del coito y, cuanto más precozmente hay mayor seguridad; puede utilizarse también mifepristona, antiprogesterónico potente, que tiene efectos abortivos, por lo que puede emplearse en fases más tardías incluso ya en las primeras semanas del embarazo. 2) *Dispositivo intrauterino*. Está limitada su indicación en la adolescente debido a la mayor frecuencia de anexitis (enfermedad inflamatoria pélvica). Su tolerancia es peor a esta edad (metrorragias). 3) *Contraceptivos químicos vaginales*. Las esponjas de poliuretano con espermicidas deben mantenerse *in situ* durante seis horas después del coito. Su eficacia es inferior al método hormonal y al condón. 4) *Diafragma*. Es poco adecuado para esta edad a causa de las dificultades de inserción y extracción. 5) *Condón o preservativo*. Es el método ideal de utilización en la adolescencia, en cuanto que el preservativo es también un buen sistema de protección de enfermedad de transmisión sexual. Hay ensayos de preservativos con productos que previenen las infecciones vaginales. 6) *Otros métodos*. El *coitus interruptus* es difícilmente recomendable en los adolescentes, pero la abstinencia voluntaria es practicada por muchos.

TRASTORNOS DE LA MENSTRUACIÓN

Existen dos procesos básicos: amenorrea y dismenorrea. *Amenorrea* es la interrupción o ausencia de los ciclos menstruales: en caso de interrupción será por un período mínimo de tres meses en ausencia de embarazo. *Dismenorrea* es sinónimo de menstruación dolorosa.

Amenorrea

Existen varios tipos: la transitoria, frecuente en la edad puberal, caracterizada por la presencia de una hemorragia genital y después, durante tiempo (a veces incluso dos años o más), no presentan otra o aparece irregularmente (Cuadro 21.8.2). En la amenorrea primaria, de amplia posibilidad etiológica, no se ha presentado ninguna hemorragia genital. En la amenorrea secundaria sucede la desaparición de las hemorragias genitales en niñas que ya habían desarrollado ciclos menstruales normales, durante un espacio de tiempo superior a 4 ó 6 meses.

Amenorrea transitoria. Está motivada, principalmente, por una falta de progestágenos con deficiente maduración endometrial, aunque los niveles estrogénicos son normales.

En general, no necesita terapéutica alguna, ya que suele tratarse siempre de menstruaciones puberales anovulatorias en niñas con pubertad lenta, sin un verdadero retraso del desarrollo puberal ya que, morfológicamente, son normales. No obstante, en algunas ocasiones es necesario instaurar tratamiento por posibles problemas psíquicos, tanto en la chica, como en el entorno familiar. Dentro de las exploraciones aconsejadas convendría un frotis vaginal para demostrar la presencia de signos de estrogenismo y el control de la temperatura con una hipotermia prolongada, reflejo de la falta de ovulación. Los estudios hormonales carecen de interés, siendo normales en los límites bajos, si bien a veces se detecta ausencia de progesterona. La ecografía transabdominal permite detectar la presencia de folículos en fase de crecimiento y conocer también la situación proliferativa del endometrio; es una prueba de gran utilidad, en todo estudio de amenorrea. La administración de progeste-

Cuadro 21.8.2. Principales causas de amenorrea

Malformaciones congénitas
- Imperforación de himen
- Agenesia vaginal y uterina (síndrome de Rokitansky-Küster)
- Diafragma vaginal
- Agenesia ovárica

Hipofisaria
- Adenoma hipofisario hiperprolactinémico
- Hipopituitarismo

Gonadal
- Síndrome de Turner. Disgenesia gonadal

Hipotalámica
- Tumores hipotalámicos (hamartoma, histiocitosis)
- Hipogonadismo hipogonadotropo
- Síndrome de Kallman. Síndrome de Fröhlich
- Síndromes de Laurence-Moon y Bardet-Biedl
- Craneofaringioma

Tiroides
- Hipotiroidismo
- Hipertiroidismo

Suprarrenal
- Síndrome de Cushing
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hiperandrogenismo (yatrógeno, poliquistosis ovárica, tumores)
- Síndrome de insensibilidad andrógena

Infecciosa
- Meningitis. Encefalitis
- Tuberculosis cerebral

Otras
- Enfermedades generales graves
- Malnutrición. Obesidad
- Psicógena (anorexia nerviosa, psicopatías)
- Inducida por el ejercicio. Estrés
- Yatrógena (cirugía)

rona inducirá la menstruación al madurar el endometrio, hasta entonces en fase de proliferación por acción estrogénica. Este hecho justifica el empleo en terapéutica de 5-10 mg diarios de derivado progesterona por VO durante 6 días, apareciendo a las 24-48 horas una menstruación, o de progesterona natural sintética: 100-200 mg/día durante 10 días por vía oral; es aconsejable este tipo de inducción en períodos de dos meses. Está justificada esta terapéutica en ausencia de elevación térmica, que indicaría una ovulación.

Amenorrea primaria. En ella no ha aparecido ninguna hemorragia vaginal antes de los quince años. La actitud a seguir es, en primer lugar, descartar la posibilidad de una malformación orgánica para, después, pensar en una etiología funcional de causa endocrinológica, hipotalámica, hipofisaria o gonadal, donde será útil el estudio hormonal. El desarrollo del resto de características puberales suele ser normal. Cuando la amenorrea va acompañada de signos de virilización, habrá que pensar en la posibilidad, más frecuente, de un tumor suprarrenal o de un ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal): en el primer caso, hay aumento de la excreción de 17-cetosteroides y testosterona plasmática y, en el segundo, gran elevación de LH y androstendiona. La ecografía y la laparoscopia son de gran utilidad en el diagnóstico del síndrome de Stein-Leventhal al comprobar los ovarios poliquísticos (véase cap. 13.16).

Amenorrea secundaria. Hay que pensar siempre en la posibilidad de un embarazo: aparte el valor de la anamnesis y exploración, debe asegurarse el diagnóstico mediante la medida de la fracción beta de la gonadotrofina coriónica humana y la ecografía. Otras causas pueden ser la ingestión de fármacos, como fenotiazina, algunos hipotensores y antidepresivos, como el sulpiride, que originan hiperprolactinemia, por lo que cursan con galactorrea. Causas frecuentes son las psicógenas, entre ellas la anorexia nerviosa y las situaciones de intenso estrés. Igualmente, ha sido descrita en malnutrición, por lo que es una situación relativamente frecuente en áreas subdesarrolladas.

Hipermenorrea. Es frecuente durante la postmenarquia y constituye, en muchas ocasiones, una urgencia por la cantidad de sangre perdida; suele coincidir con ciclos anovulatorios en los que la acción estrogénica motiva gran proliferación del endometrio, no contrarrestado por la progesterona (*disfunción uterina sangrante*). Está indicado el tratamiento en casos de sangrado continuo e importante, mediante una correcta relación estrógenos-progesterona. Hay que tener en cuenta que una hemorragia genital intensa puede ser secundaria, como ocurre en las diátesis hemorrágicas, especialmente en la enfermedad de von Willebrand, ingestión de ácido acetilsalicílico y trombocitopenias. Otras veces está motivada por el mal uso de anticonceptivos y por hipotiroidismo. Debe pensarse en la posibilidad de un aborto espontáneo.

Dismenorrea

Es una de las consultas más frecuentes durante la adolescencia, siendo en muchas ocasiones transitoriamente invalidante. Se conoce como tal a la menstruación dolorosa, pudiendo ser primaria cuando no existe patología pélvica y secundaria si está motivada por afecciones de la pelvis.

Dismenorrea primaria. Ha sido durante mucho tiempo interpretada como psicológica, pero hoy día es aceptado un aumento de contractilidad uterina, debido a un desequilibrio entre las prostaglandinas E_2 y F_2, encontrándose en el suero de estas jóvenes elevada cantidad de los metabolitos de la segunda. La *terapéutica* recurre a disminuir la producción endometrial de prostaglandinas, para lo cual parece útil la administración de naproxeno sódico a una dosis de 250 a 500 mg cada 8 ó 12 horas según la intensidad del dolor. Las tomas deben comenzar un día antes de la menstruación y durar hasta dos días después de haber finalizado. También son útiles el *ácido acetilsalicílico* (en contra de su utilización estaría la tendencia a aumentar la hemorragia), la indometazina y el ácido mefenámico.

Dismenorrea secundaria. Siempre es indicativa de patología pelviana, en especial la *endometriosis* y la enfermedad inflamatoria pélvica. La endometriosis es la implantación ectópica de tejido endometrial. En ocasiones, durante la exploración pélvica será posible el hallazgo de nódulos. El dolor menstrual no cursa con fiebre; su localización dependerá, lógicamente, del lugar de implantación del tejido ectópico. Su diagnóstico ha aumentado en frecuencia por la utilización de la laparoscopia. Las adolescentes con dolores pélvicos cíclicos o acíclicos deben ser tratadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides y contraceptivos orales. Si no responden al tratamiento, se practicará una laparoscopia para confirmar el diagnóstico de endometriosis y realizar en el mismo acto resección y destrucción de los focos visibles. Tras las laparoscopias diagnóstica y quirúrgica, se instaurará un tratamiento con contraceptivos hormonales orales cíclicos o continuos que debe ser prolongado durante largo tiempo. Si la sintomatología persiste o la paciente tiene más de 16 años y ha completado la maduración puberal, se administrarán agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) durante 3-6 meses, seguidos de contraceptivos orales. Como tratamiento médico se han empleado también los progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 30-50 mg diarios oralmente o 150 mg intramuscular cada 1 ó 3 meses) y el danazol (800 mg diarios), aunque se da preferencia al tratamiento anteriormente expuesto.

La *enfermedad inflamatoria pélvica* será sospechada cuando el dolor pélvico va acompañado de hipertermia, sobre todo en chicas con dispositivo intrauterino (véase cap. 13.4 de Patología de la adolescencia). Se produce habitualmente a partir de una inflamación del tracto genital bajo (endocérvix, etc.). Los principales agentes etiológicos son los gonococos, la *Chlamydia trachomatis*, anaerobios (*Bacteroides fragilis*) y agentes aerobios grampositivos, como el *Staphylococcus aureus*, que puede motivar incluso el *síndrome de choque tóxico*, especialmente frecuente cuando se utilizan tampones en presencia de infección vaginal. En éste su aparición es brusca con fiebre, exantema de tipo maculoso acompañado de hiperemia de mucosas y signos progresivos de fracaso circulatorio; en caso de curar con antibioterapia y otras medidas, aparecerá a la semana una descamación de predominio en palma y planta de los pies (véase cap. 7.5).

Dolor intermenstrual. Con alguna frecuencia en el momento de la ovulación, lo cual ocurre hacia la mitad del ciclo, tiene lugar un dolor cólico que dura unos dos o tres días. Si bien su causa no es conocida, parece que está motivado por la irritación peritoneal al romperse el quiste folicular; está indicado el calor local y el empleo de analgésicos. El llamado *síndrome premenstrual*, si bien es más frecuente en la mujer adulta, aparece también durante la adolescencia. Se caracteriza por la aparición durante las dos semanas anteriores a la menstruación de un síndrome general, en el que destacan cefaleas, decaimiento, cambios de carácter y bulimia. En la actualidad es desconocida su etiología (se ha postulado que podría ser originado por un desequilibrio en la producción de estrógenos y progesterona, por acción de los opiáceos endógenos o por otros factores no mencionados), careciendo de tratamiento específico.

PATOLOGÍA MAMARIA

Como fue advertido al principio, es conveniente siempre, sobre todo cuando llega la edad prepuberal, la exploración de las mamas y su comparación con los diferentes estadios evolutivos. Debe prestarse también especial atención cuando no se ha iniciado el desarrollo a los 14 años. Hay que recordar que, inicialmente, es normal un desarrollo desigual de ambas mamas, que se irán igualando a medida que avance el desarrollo puberal; raramente es permanente y tributario de cirugía estética. Para más datos, véase el capítulo 13.15.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 921-7.
- Aziz D, Davis V, Allen L et al. Ovarian torsion in children: is oophorectomy necessary? *J Pediatr Surg* 2004; 39: 750-3.
- González Merlo J, Jiménez R. Ginecología pediátrica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1612-21 (con más bibliografía de años anteriores).
- Hewitt G. Examining pediatric and adolescent gynecology patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003, 16: 257-8.
- Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescent: investigation and management. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 493-504.
- Rodríguez Domingo MJ. Ciclo menstrual y sus trastornos. *Pediatr Integral* 2005; IX (2): 83-91.
- Rodríguez Hierro F, Cruz M. Patología mamaria en la edad Pediátrica. En: Argente J, Carrascosa A, García R. Barcelona: Doyma, 2000.
- Rubinstein ML, Halpern-Felsher BL, Irwin CE. An evaluation of the use of the transdermal contraceptive patch in adolescents. *J Adolesc Health* 2004; 34: 395-401.
- Sanfilippo J. Issues and answers in pediatric and adolescent gynecology. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18: 153-4.
- Sanfilippo JS, Black A. Adolescent pelvis pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 93-101.
- Slap GB. Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 75-92.

SECCIÓN 22. TRASTORNOS PSICOLÓGICOS

22.1 Exploración psicológica

D. Cruz-Martínez, M. Ibáñez-Fanés

El examen del estado psicológico del niño y adolescente tiene tanta importancia como la somatometría. Está determinado por las particularidades de su desarrollo psíquico y afectivo, continuamente cambiante. Interesa recordar como introducción: 1) la diferencia entre el modelo biomédico y el modelo psicológico; 2) la importancia de la maduración y del ambiente; 3) el delicado problema de lo normal y lo patológico.

DIFERENCIA ENTRE EL MODELO BIOMÉDICO Y EL MODELO PSICOLÓGICO

El modelo biomédico implicaría para algunos equiparar la alteración mental a una enfermedad orgánica, que se caracterizaría por: 1) la existencia de una etiología orgánica del trastorno mental; 2) ésta da lugar a los síntomas; 3) el tratamiento ideal reside en suprimir la causa de la enfermedad. Desde un punto de vista histórico, esta concepción resultó beneficiosa al pasar a considerar a los pacientes como enfermos que necesitan un tratamiento. Sin embargo, no ha podido demostrarse una causa orgánica lesional en la mayoría de los trastornos psicopatológicos, en los que no hay una única causa etiopatogénica conocida, ni ningún tratamiento que funcione como tecnología pura al margen de los aspectos relacionales. Sí se ha encontrado una cierta alteración bioquímica que, mediante los medicamentos psicotropos, ofrece una inestimable ayuda en la terapéutica. Pero los condicionamientos sociológicos, familiares y personales, ejercen una influencia decisiva durante todo el proceso de la enfermedad, lo que complica extraordinariamente el conocimiento de su etiología y tratamiento.

El *modelo psicológico*, al explorar los aspectos subjetivos del enfermo, muestra un sistema explicativo de causalidad circular más que lineal, los factores etiológicos son múltiples y están interrelacionados entre sí. El medio de aproximación es a través de una serie de síntomas, su evolución y su articulación mutuas. No cabe limitarse a remitir un síntoma a una clasificación, sino que es menester comprender su psicogénesis y valorar la dimensión afectiva existente, así como valorar su inmersión en la organización de la personalidad, en cuanto un mismo trastorno puede responder a procesos psicopatológicos distintos en casos diferentes, o bien factores etiológicos similares pueden expresarse sintomatológicamente por vías distintas.

Importancia de la maduración y del ambiente

Dos hechos fundamentales trazan las peculiaridades de la psicología y psiquiatría en la edad pediátrica: el niño es un ser en vías de maduración, que depende estrechamente de sus padres y de aquellos en quienes se confían sus aprendizajes y socialización. La inmadurez fisiológica del RN comporta que la primera forma de expresión de conflictos sea somática, dada la ausencia de un aparato psíquico suficientemente evolucionado como para poder elaborar estados de angustia. La interacción de unas cualidades innatas con el medio ambiente va a determinar un peculiar desarrollo propio. Ante cualquier trastorno que se presente, es obligado sopesar su impacto sobre el desarrollo, qué áreas de éste abarca y sus repercusiones futuras, si bien la complejidad de los procesos de maduración hace difícil valorar *a priori* cómo pueden afectarlos determinados sucesos. Un bebé no podría sobrevivir sin los cuidados físicos, pero también afectivos, que proporciona la madre o su figura sustitutiva. La gran dependencia del medio familiar hace inviable el estudio del niño aislado de su entorno, sino que ha de comprenderse la organización afectiva de la familia, el lugar que ocupa dentro de ella, las vicisitudes a lo largo del tiempo y las que marcan el camino a una progresiva autonomía.

DISTINCIÓN DE LO NORMAL Y LO PATOLÓGICO

En el campo de la psicopatología del niño y el adolescente, el problema se complica, como es habitual en pediatría, al no ser ellos quienes solicitan la consulta, ni tener una conciencia clara de enfermedad. Habitualmente, la familia o la escuela son las que, dentro de unas expectativas dadas, juzgan una conducta incorrecta y desean su eliminación. Al profesional corresponde situar el carácter anormal del síntoma, así como su lugar en la organización de la personalidad, en los procesos madurativos y en la dinámica familiar. La normalidad no siempre puede valorarse estadísticamente, en cuanto así se puede llegar a la confusión de lo anormal con la anomalía. No es normal ser superdotado y, sin embargo, no puede considerarse algo patológico. La aceptación de las normas establecidas es, asimismo, un criterio ambiguo, ya que la rebeldía es una reacción sana cuando se produce dentro de una familia o grupo con una interacción patológica. Por otro lado, hay que admitir diferencias individuales marcadas en las adquisiciones (véase cap. 13.3). En ellas influyen factores poco conocidos y otros bien establecidos, como el sexo y el nivel de desarrollo puberal.

El punto de vista más aceptado como *definición de normalidad psicológica* es el de la "adaptabilidad frente a eventuales situaciones nuevas". Sobre otros aspectos de la normalidad, véase el capítulo 1.7. En clínica es frecuente ver cómo un niño modélico, perfectamente "adaptado" y que nunca dio problemas, presenta en la adolescencia trastornos tan graves como una anorexia o un brote psicótico. La exploración psicodiagnóstica pediátrica debe valorar, tanto los factores de riesgo evolutivo y el potencial de salud, como el mismo motivo de consulta. Existen determinadas angustias o "síntomas" que son normales en un momento dado del crecimiento, de modo que se considera patológica, no su presencia, sino su ausencia. Es el caso, por ejemplo, de la angustia frente al extraño en el lactante alrededor de los 8 meses, o bien las pequeñas fobias o rituales obsesivos al irse a dormir en torno a los 3 años. Estos hechos garantizan que los procesos de desarrollo avanzan correctamente y se alcanzan situaciones conflictivas propias del crecimiento. Lo preocupante sería su persistencia más allá de algunas edades o una intensidad tal que bloquease el crecimiento. En general, todo lo que obstaculice el desarrollo puede considerarse patológico mientras que, todo aquello que lo permita, a pesar de su carácter «sintomático», correspondería a una variación de la normalidad.

INDICACIONES DE LA EXPLORACIÓN PSICOLÓGICA

Algunos *criterios orientativos* para formular una exploración psicológica son: 1) existencia de un sufrimiento infantil importante, sea por angustia o por depresión; 2) restricción de las actividades, sobre todo de las nuevas y del juego; 3) disminución de sus intereses; 4) situaciones irreversibles, bien sean familiares o psíquicas (p. ej., el síntoma que perdura pasada la situación que lo provocó); 5) la ausencia de tolerancia frente a las frustraciones y 6) mala adaptación del niño o adolescente en el entorno familiar, escolar o social.

Las particularidades del desarrollo psicoafectivo mencionadas caracterizan las *peculiaridades de su exploración*. El profesional que se hace cargo de ella debe estar familiarizado con los procesos de maduración del niño, con las vicisitudes de la dinámica familiar y con la necesidad,

en ocasiones, de pedir información de otras fuentes e interconsulta a otros profesionales, lo que es igualmente útil para evitar el riesgo contrario: la "psicologización" de trastornos y los posibles tratamientos yatrogénicos. Conviene diferenciar los distintos pasos del *proceso psicodiagnóstico*, con las entrevistas en primer lugar y, a continuación, el examen de los factores intelectuales, instrumentales y afectivos. Estos tres factores son los que movilizan todo examen psicológico: la comprensión y coordinación mental frente a unas consignas, la intervención del cuerpo para articular una respuesta y la inevitable implicación afectiva. Serán revisados los exámenes complementarios más frecuentes y, por último, unas reflexiones acerca de la naturaleza del informe psicológico.

ENTREVISTAS

La consulta psicológica se realiza, por definición, a tres bandas: el profesional, los padres y el niño. En ella se plantea inicialmente el motivo de la consulta, pero cabe la posibilidad de que en su transcurso aparezcan otros síntomas que relate la familia o advierta el profesional y que pueden tener tanta o más importancia que el inicial. Se tomará toda la información pertinente sobre estos síntomas: su momento de aparición y las circunstancias que lo rodearon, su evolución y su incidencia en la vida del pequeño y en su entorno. A la inversa, se analizará también si es el ambiente el que está influyendo sobre la conducta sintomática. Las dificultades emocionales de los padres, sobre todo las que surjan en relación directa con su hijo, son a menudo la causa principal de algunos trastornos. Se verá si su naturaleza es reactiva frente a un acontecimiento dado (p. ej., nacimiento de un hermano, separación de los padres) o bien si se ha interiorizado psíquicamente y su mantenimiento llega a ser independiente de las circunstancias externas.

Anamnesis

Ocupa un lugar importante en estas entrevistas debido a la luz que arroja sobre el desarrollo evolutivo, sus vicisitudes y cómo se resolvieron las dificultades. Esta historia clínica no puede rellenarse al modo de un cuestionario. Cuanta mayor sea la naturaleza emocional del conflicto, más importante será la actitud de escucha ante la angustia que presenta el niño o sus padres. Por citar un ejemplo, interesa saber si el embarazo transcurrió con normalidad, pero también conocer el estado de ánimo y las fantasías que lo acompañaron, que pudieran ser determinantes en el lugar que ocuparía el bebé. Baste con pensar en un embarazo que no haya sido deseado ni aceptado, en una madre deprimida o desbordada por su maternidad, o en una relación conyugal con fuertes desavenencias. Toda esta labor necesita tiempo, no menos de tres o cuatro sesiones a lo largo del proceso psicodiagnóstico. No sólo es necesario recabar una información, sino también conocer su significado en la vida de los protagonistas. El facultativo va a identificarse con la situación del paciente y de sus padres para poder comprenderlos y así entender cómo ha llegado a constituirse el trastorno. De otra forma, no podría formular el consejo terapéutico que crea conveniente. Por ejemplo, la enuresis como motivo de consulta puede responder a distintas etiologías, entre otras: un incorrecto aprendizaje del control de esfínteres, posible reacción frente a una situación de estrés, una relación infantilizada con la madre, o bien inscribirse dentro de todo un conjunto sintomático que haga pensar en un trastorno neurótico (véase cap. 22.8). La información llegará a través de lo que se dice, pero también de cómo se dice y con qué tonalidad afectiva, quién acude a la consulta, quién toma la palabra, en qué temas aparecen inhibiciones, o las interacciones que se producen entre sí y en relación con el profesional. Algunos datos relevantes de la anamnesis pueden requerir bastante tiempo hasta que son revelados. Todo ello acerca al modo de funcionamiento familiar.

TESTS PSICOLÓGICOS

Su petición no es imprescindible en todos los casos. Esta frecuente demanda responde a la necesidad de obtener una información que aclare algunas incertidumbres diagnósticas. Si bien es fácil entender qué quiere decir inteligencia, llegar a una definición exacta es más problemático. El gran número de *pruebas de inteligencia* existentes atestigua la variedad de aproximaciones posibles. En la práctica clínica, los aspectos intelectuales son remitidos a las pruebas en que han sido obtenidos. Un *test psicológico* es, básicamente, una medida objetiva y tipificada de una conducta. Se caracteriza, pues, por la *estandarización* (material, consignas y forma de realización idénticos) y por la referencia a un *baremo*. Sus *limitaciones* vendrán dadas por: 1) *sensibilidad:* capacidad de medir diferencias mínimas entre distintos niños, de discriminar un grupo de población de otro (por ejemplo, de edad o respecto a determinada aptitud); 2) *fiabilidad*, o sea, estabilidad de los resultados obtenidos en edades diferentes; 3) *validez*, con la certeza de que el test mide realmente aquello que se propone.

En los *tests de la primera infancia*, los resultados se expresan en forma de *cociente de desarrollo* (CD). Conocido el *desarrollo psicomotor* (véase cap. 13.3), se espera la aparición de ciertas adquisiciones a unas edades. Aquellas que consigue el niño en la actualidad dan su *edad de desarrollo* que, puesta en relación con su edad cronológica, permite obtener el cociente de desarrollo. La fiabilidad con el CI posterior es débil, ya que no mide tanto la potencialidad existente como la velocidad de desarrollo. Es válido para determinar el nivel actual y orientar un tratamiento de estimulación precoz, si es preciso. En estas pruebas, la inspección del lactante o el párvulo ofrece los principales datos. Deben ser valorados de acuerdo con la propia experiencia y contrastados con estudios relacionados en un ambiente sociocultural lo más próximo al área geográfica del paciente teniendo en cuenta las amplias variaciones de la normalidad.

Existen dos tipos de *cocientes de inteligencia* (CI). Unos miden el desarrollo intelectual. No se estudia una función intelectual, sino que se trata de tareas que, a determinada edad, superan la mayoría de los niños, p. ej., las edades en que sucesivamente puede realizarse una circunferencia, un cuadrado y, por último, un rombo. Se obtiene la *edad mental* del niño según las pruebas que haya superado y el equivalente en edad al que corresponden. El CI se obtiene con la fórmula:

$$CI = (\text{edad mental}/\text{edad cronológica}) \times 100$$

Este CI es un cociente (no coeficiente) de edades, pues mide el grado de adelanto o retraso respecto a la edad real. En cambio el CI, tal y como aparece en las escalas de Wechsler, valora la eficacia intelectual. Se trata de un índice de dispersión respecto a la media obtenida por un grupo de niños de su misma edad. Este tipo de escalas permite hacer comparaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones alcanzadas. Pero, en la exploración paidopsicológica, es preciso avanzar más: conocer en qué aptitudes se encuentran las principales dificultades en el rendimiento y en qué aptitudes se mejora, tomando en consideración los diversos factores que componen los subtests: organizaciones representativas de la noción del tiempo y el espacio, capacidad lógica, bagaje de conocimientos adquiridos, nivel de desarrollo del lenguaje, capacidad de atención, de memoria inmediata y de aprendizaje (por ejemplo, el análisis intrafactorial del Wisc por Kaufman). Asimismo, no debe entenderse el CI como una medida exacta, sino que es *orientativo del funcionamiento actual*, pudiendo producirse variaciones según la evolución de cada niño. En este sentido, es erróneo separar el estado afectivo de las funciones cognitivas o, dicho de otro modo, el "querer saber del poder saber". Por otra parte, se deduce de lo expuesto que toda medida del CI debe estar referida a la prueba aplicada, al baremo empleado, a las condiciones de aplicación y a la valoración clínica hecha por el explorador. Por ejemplo, si el paciente no ha colaborado o estaba bajo los efectos de una fuerte angustia, el resultado no puede considerarse fiable.

PRUEBAS DE INTELIGENCIA

Las más frecuentemente utilizadas son las citadas a continuación. En el capítulo 22.13 de Retraso mental, se pueden encontrar más consideraciones.

Brunet-Lézine. Se trata de una escala de desarrollo superada por otras más modernas. Su eficacia es óptima entre los 6 y los 24 meses de edad. Los ítems se agrupan en cuatro sectores de desarrollo, lo que faci-

lita el diagnóstico y la orientación: 1) desarrollo postural: tono muscular, estática, motricidad; 2) coordinación oculomotora: adaptación y comportamiento con los objetos; 3) lenguaje; 4) socialización: comportamientos relacionales.

Escalas Bayley de desarrollo infantil (BSI). Hasta ahora ha sido considerada como el "patrón oro" de estas pruebas. Estudian el nivel de desarrollo del niño hasta los 30 meses de edad. Tienen muy en cuenta la capacidad del niño parra entrar en relación con el examinador y realizar los ejercicios propuestos. La actitud durante la práctica de la prueba se recoge en el apartado "Registro del comportamiento del niño". Se completa después con la escala mental y psicomotora. Ayuda a evaluar las características sociales del niño expresadas en actitudes, intereses, emociones, interés, actividad y tendencia de aproximación o evitación de los estímulos. Aporta, además, la observación de cómo el niño se relaciona con las figuras significativas (padres que le acompañan) y con un extraño (examinador). La escala mental evalúa la agudeza sensorio-perceptiva, la discriminación y la capacidad de respuesta a estímulos; la adquisición temprana de la "constancia del objeto", la memoria, el aprendizaje y la capacidad de resolución de problemas, las competencias de lenguaje y de pensamiento abstracto. Escala de psicomotricidad: evalúa la destreza y coordinación psicomotora, independientes de las funciones cognitivas. Las puntuaciones se presentan como *índices de desarrollo* que permiten situar al niño en un rango de desarrollo, por lo que ayuda a la detección de las desviaciones de lo esperado por edad y aplicar entonces tratamientos de estimulación que permitan una mejor valoración de los parámetros propios de la edad del niño. *Sin embargo, no permiten predecir el nivel de desarrollo posterior.*

Terman. La eficacia es mayor entre los 3 y los 7 años de edad. Expresa los resultados en CI con dispersión dinámica, en relación a la edad de desarrollo. Muy influido por los factores verbal y cultural, permite hacer un análisis cualitativo de los éxitos y fracasos, pero no es tan fino en este sentido como el WISC.

Escalas Wechsler. Probablemente es la prueba de inteligencia más adecuada entre los 6 y los 15 años de edad. El CI compara los resultados del niño con los de la media relativa en su grupo de edad, pudiendo establecerse esta comparación, tanto en el resultado global, como en el de cada prueba en particular. Distingue entre pruebas verbales y manipulativas, y permite hacer el análisis de las aptitudes específicas implicadas en las diferentes pruebas de que se compone. A partir de los 15 años se emplean los ítems adaptados para el adulto. Existen diferentes escalas según la franja de edad, siendo WISC las más conocidas.

K. BIT. Test breve de inteligencia de Kaufman. Ofrece una rápida valoración del funcionamiento intelectual a modo de *screening*. Dispone de dos subtests: verbal y no verbal. Ofrece el resultado en CI con intervalos de confianza y en percentiles.

Tests no verbales. Entre ellos cabe citar: dibujo de la figura humana, Raven, Columbia y vocabulario en imágenes. Son pruebas de elección como complemento de la exploración o bien en casos donde la falta o retraso del lenguaje invalidan la aplicación de tests más saturados en este factor, siempre que alcancen un nivel mínimo de comprensión.

Escala diferencial del rendimiento intelectual (EDEI). Está basada en los trabajos de Piaget y ofrece un análisis, más cualitativo que cuantitativo, de los procesos intelectuales. Resulta útil en la discriminación de las deficiencias mentales. Ayuda a la evaluación de las capacidades lógicas con una baja saturación del factor lenguaje.

TESTS ESPECÍFICOS PARA FUNCIONES COGNITIVAS

Exploran funciones cognitivas determinadas y, por este motivo, ocupan un apartado diferente al de las pruebas de inteligencia en general. Básicamente se trata del estudio de la atención, memoria, función ejecutiva y capacidades de representación espaciotemporal y grafoperceptiva, que inciden en el desarrollo de los aprendizajes más específicos, como la lectoescritura y las matemáticas, en las que intervienen junto con los procesos lógicos del pensamiento. Puesto que son los medios a través de los cuales el niño conoce y domina el mundo que le rodea, la interrelación con los aspectos afectivos estará siempre presente. Además de saber si existe un déficit o una inmadurez de alguno de estos aspectos, se anotará su impacto dentro del funcionamiento psíquico global. Por ejemplo, un niño que, debido a una sordera no diagnosticada, presenta una ausencia de lenguaje verbal, no podrá comunicarse plenamente con su entorno y tenderá a un retraimiento en sus relaciones con éste. Pero también puede ocurrir a la inversa: que el paciente afecto de un trastorno grave de personalidad se encierre en sí mismo sin apenas comunicarse con los demás, siendo probable que presente secundariamente un retraso del desarrollo del lenguaje. Debe ser solicitado un examen cuando se dé alguna de las siguientes circunstancias: 1) si a los 2 años no han aparecido las primeras palabras. 2) Si a los 3 años no construye aún frases. En estos dos primeros casos debe descartarse la posibilidad de hipoacusia. Puede ocurrir que comprenda el lenguaje hablado, pero que aún no se exprese por sí mismo, no siendo necesario entonces ningún tratamiento logopédico. Los problemas de comprensión verbal siempre son más preocupantes que los que aluden exclusivamente a la expresión verbal, donde son más complejos los márgenes normales del desarrollo. 3) Entre 3 y 5 años, las dificultades graves para hablar o comprender el lenguaje. 4) En la edad escolar, la incapacidad para el aprendizaje de la lectoescritura o trastornos significativos que puede presentar ésta (confusión de letras, mal grafismo). Una vez realizado el examen psiquiátrico-psicológico previo a petición del pediatra, cuando se aprecie un déficit específico del área del lenguaje será el logopeda el profesional encargado de profundizar en esta exploración.

Los tests instrumentales más conocidos son:

Pruebas de organización grafoperceptiva. Cabe destacar el test de Bender, la figura compleja de Rey y el test de Benton. El principal factor puesto en juego es la organización espacial. Las dos últimas pruebas también se emplean en la valoración de la memoria.

Pruebas de ritmo. Estudian la organización temporal, siendo difundida la prueba de Mira-Stamback.

Examen de la lateralidad. Se indaga la existencia de lateralidad cruzada o de ambidextrismo. Puede formar parte de un examen psicomotor global en el que se incluya el equilibrio, la coordinación global y la coordinación manual.

Test de esquema corporal. Test de imitación de gestos de Berges-Lézine. Explora la representación del cuerpo que se forma a partir de los datos sensoriales y su integración encefálica. Está relacionado con la estructuración espacial.

Pruebas de lectura y escritura. Comprueban exactitud, comprensión y velocidad de lectura, escritura espontánea, al dictado y copia. El Tale, test de análisis de lectura y escritura de Toro y Cervera, ofrece *análisis de resultados* por grupos de edad.

Otras pruebas. Por su difusión, deben ser mencionadas. Como *test de screening* sigue teniendo difusión el de Denver en su versión actual (Denver II), si bien es poco sensible para pequeños defectos y su valor predictivo es insuficiente. Se puede utilizar entre 0 y 6 años de edad, necesitando un mínimo de 30 minutos para su práctica. Más rápidos son el CAT (*Clinical Adaptative Test*) y el CLAMS (*Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale*). Su práctica conjunta, durante 10-20 minutos, correlaciona bien con el Bayley. Si se quiere conocer de manera rápida la situación del lenguaje visual, expresivo y receptivo, en sólo 5-10 minutos puede aplicarse una prueba similar a ELM (*Early Language Milestone Scale*) para niños de 0 a 3 años. Incluso los padres pueden tener sus guías, de manera que en 5 minutos puedan establecer si hay una anomalía en el desarrollo psicológico. En inglés se utiliza el PEDS (*Parent's evaluation of Developmental Status*). Válido hasta los 8 años de edad.

EXPLORACIÓN DE LAS COMPETENCIAS EMOCIONALES Y RELACIONALES

Es un apartado fundamental en la exploración paidopsicológica. Interesa conocer la afectividad, su desarrollo y los posibles conflictos actuales pero, a la vez, su interacción constante con otras áreas del desarrollo, como la intelectual. Se estudian las emociones, los sentimientos y las experiencias, es decir, todo lo referente a la vivencia subjetiva. Buena parte de esta información surgirá durante las entrevistas con el paciente y su familia, así como de la anamnesis y del conocimiento de las inevitables dificultades aparecidas en el desarrollo y su resolución. Cuanto menor sea la edad, mayor será la importancia concedida a las interacciones con los padres. A diferencia del adulto, para el niño no es fácil utilizar únicamente el lenguaje verbal como medio de comunicación. Sobre todo por debajo de los 10 años, el juego y el dibujo son vías privilegiadas de expresión. Los problemas principales se presentan en la edad de lactante y párvulo, como se especifica a continuación.

Exploración de las competencias emocionales y sociales de 0 a 3 años

Las investigaciones actuales en el campo de la psicología del desarrollo han permitido avanzar en el conocimiento de los aspectos precoces de los trastornos mentales. El avance en la delimitación de los factores de riesgo psicosocial para el desarrollo saludable del bebé, lactante y niño pequeño, unido con los avances de conocimiento de la psicología del desarrollo que incluyen al bebé, a los padres en su función de cuidadores y en su identidad de padres y la relación que se establece entre ambos, ha permitido que los cuidados del desarrollo y de sus trastornos precoces se organicen en las unidades neonatales y en los servicios dedicados a la atención y asistencia del niño y sus padres de 0 a 3 años (Servicios de Protección a la Infancia, Pediatría Social y Servicios de Salud Mental).

Las *competencias emocionales y relacionales* del bebé, lactante y niño pequeño, se inauguran con el nacimiento, preparándose sus recursos sensoriales y sus esquemas de percepción desde el estadio fetal del desarrollo. Los estudios actuales sobre las competencias del feto permiten concebir el desarrollo como un continuo que incluye el período de gestación en el claustro materno. El entorno de cuidados físicos, emocionales y psicológicos, asegurado principalmente por los padres, es primordial para el desarrollo de estas competencias.

La noción de *parentalidad* se refiere al proceso que se desencadena en el adulto que llega a ser padre. Se inicia en el embarazo y culmina a los 24 meses de edad del hijo. Comporta, por un lado, la emergencia del modelo interno de relación padres-hijo, creado a partir de las propias experiencias biográficas y como se ha procesado psicológicamente; en segundo lugar, un cambio de posición en las relaciones, pasando de ser cuidado a convertirse en cuidador; en tercer lugar, supone una reorganización de las identificaciones establecidas en la infancia y adolescencia inaugurando una dimensión de la edad adulta.

La evaluación de este período de los 0-3 años comporta siempre: a) la valoración de las características relacionales, emocionales y comunicativas del niño; b) estudio de la parentalidad; c) la relación entre ambos.

Métodos para la evaluación de las competencias del lactante y niño pequeño

Recién nacido. La *Neonatal Behavioral Assessment Scale* (NBAS), de Brazelton, evalúa la capacidad del bebé para hacer frente al estrés del nacimiento y ajustarse al ambiente extra-uterino en los primeros días de vida. Está diseñada para aplicarse a neonatos de 37 a 44 semanas de edad gestacional, es decir, para bebés a término, si bien es muy usada en clínica neonatal para evaluar la evolución del bebé prematuro a fin de orientar la estimulación y cuidados neonatales. No ofrece un elevado nivel predictivo del desarrollo más allá del primer año de vida, pero es un instrumento útil para *favorecer el vínculo de la madre* con su bebé en situaciones de riesgo médico o dificultades psicopatológicas maternas.

Primeros meses de vida. En las competencias relacionales y comunicativas del bebé interviene, en primer lugar, un componente innato, el temperamento. Se distinguen tres tipos principales: *irritable*, propio de un bebé activado, excitado, difícil de calmar, con mayor tendencia a la vigilia que al sueño, con dificultades de autorregulación de la excitabilidad; *calmado:* bebé poco activo, fácil de calmar, con mayor tendencia al sueño que a la vigilia, fácil de autorregular sus estados de excitabilidad; *difícil de poner en marcha:* bebé tranquilo pero que se irrita con los cambios, como ocurre en los momentos de pasar del estado de vigilia al sueño y, viceversa, o del estado de saciedad al de hambre. Junto a lo anterior, existe un componente de *estimulación ambiental* que tiene lugar a través de la interacción del bebé con sus padres en las situaciones del cuidado diario. Tanto el temperamento como el estilo interactivo padres-bebé influye en el desarrollo de las competencias emocionales, relacionales y comunicativas, del niño. En estos encuentros interactivos, que acontecen normalmente en los momentos de cuidados y permiten las interacciones cara a cara facilitando el intercambio emocional, el bebé desarrolla la capacidad de regulación emocional, descrita como la capacidad de sentir una gama amplia de emociones y de modular la intensidad y la duración de cada una de las emociones experimentadas.

La regulación emocional está considerada como el núcleo central del desarrollo emocional antes de la aparición del lenguaje. Se relaciona con el desarrollo y la regulación del sentido del sí mismo. Tiene un papel crucial en los procesos de autonomía psicoemocional del niño, que se sostienen a través de la capacidad de pasar de un estado de co-regulación a uno de auto-regulación (Damasio, 1999, Fonagy, 2002).

Por ello, la evaluación de las interacciones madre-padre-bebé a través de guías de observación es un útil diagnóstico importante para los trastornos psicoemocionales precoces. Normalmente, los clínicos especializados en el tema realizan estas valoraciones a través de la observación directa, sea en el despacho, en el domicilio o en una sala de hospitalización. Sin embargo, existen *guías de observación* que facilitan la unidad de criterio y la posibilidad de unir la clínica con la investigación. En ellas se evalúan al niño, al adulto que está con él y la interacción mutua. La fiabilidad de estos instrumentos, que utilizan codificaciones cualitativas, se consigue a través de un entrenamiento especializado.

Es bastante usado el *Care-Index Infants Toddlers* de P.M. Crittenden. Parte de una situación de observación estándar en la que se propone a la madre compartir una actividad de juego con su hijo durante 3-5 minutos grabada en vídeo. Se aplica desde el nacimiento a los 30 meses.

- A los 2-3 primeros meses se anota la sincronía fisiológica y la habilidad del adulto para reconfortar al bebé.
- A los 3-9 meses se evalúa la capacidad de darse turno en la interacción y la de confluir en un placer compartido.
- A los 9-15 meses se valora la capacidad de compartir un juego conjunto con secuencias copiadas.
- A los 15-24 meses interesa la capacidad de establecer un juego basado en un objeto y la capacidad de negociar, no-verbalmente, las diferencias de interés entre los dos jugadores.
- A los 24-30 meses, la capacidad de mediación lingüística en el juego, la comunicación recíproca y la negociación, tanto de los planes como de los deseos diferentes de los dos.

Se estudian *siete aspectos de la interacción, tanto en el adulto como en el niño*: 1) expresión facial; 2) expresión verbal; 3) posición y contacto corporal; 4) afecto; 5) contingencia del turno en el diálogo relacional; 6) control; 7) elección de actividad.

Se puntúan *3 escalas para los adultos*: 1) sensitivo; 2) controlador; 3) de poca respuesta.

Se puntúan *4 escalas para el niño*: 1) cooperante; 2) difícil; 3) compulsivo, complaciente, atento; 4) pasivo.

Esta prueba estudia el estilo interactivo de los 30 primeros meses de vida y permite detectar las situaciones anómalas y plantear tratamientos que orienten a los padres sobre las dificultades del niño o las propias para recuperar la calidad relacional.

Línea evolutiva del apego. Bowlby describió, en 1967, influido por los descubrimientos del etólogo Konrad Lorenz, la capacidad del niño pequeño para vincularse de forma específica con su cuidador principal (normalmente, la madre), descubriendo que el niño muy pequeño desarrolla actitudes de relación y comunicación para atraer su atención y procurar su cercanía. A partir del año en que empieza a caminar, esta vinculación específica le permite explorar su entorno sin perder de vista a su cuidador, al que recurre en momentos de peligro y estrés para prote-

gerse. Bowlby desarrolló varias hipótesis sobre la *importancia de este vínculo afectivo* para el desarrollo saludable del niño. A partir de sus estudios se dio una explicación científica a la constatación clínica realizada por otros especialistas, entre ellos R. Spitz, sobre el mal desarrollo psicológico y somático de los niños criados en residencias de huérfanos por varios cuidadores que no llegaban nunca a vincularse de forma afectiva con el niño. La falta de lazos afectivos con un cuidador principal puede llevar a la muerte del niño, cuadro descrito por R. Spitz como depresión anaclítica, presente en cuadros de "hospitalismo" (véase cap. 22.2).

M. Aynsworth desarrolló una prueba de observación en un laboratorio de conducta, *la situación extraña*, consistente en estudiar las reacciones de niños de 12 meses a los que se les hace afrontar una separación breve de sus madres, permaneciendo en compañía de un adulto extraño para ellos. Así, se demuestran 3 estilos de apego, que son universales: el seguro, el inseguro desactivado y el inseguro hiperactivado.

En el *prototipo comportamental de vínculo seguro*, el niño afronta la separación de la madre con alguna queja y reclamación, pero se deja consolar por el extraño; cuando vuelve la madre busca su consuelo, consigue consolarse y puede volver a la exploración lúdica del entorno. El prototipo de *vínculo inseguro desactivado* consiste en que el niño afronta la separación de la madre aparentemente sin manifestaciones de malestar, no busca el consuelo del extraño y, cuando vuelve la madre, no manifiesta necesidad de ser consolado, pero no se separa de la madre ni retoma la exploración lúdica del entorno. El prototipo del *vínculo inseguro hiperactivado* consiste en que el niño afronta la separación de la madre con gran angustia y desconsuelo, no se deja consolar por el extraño, cuando vuelve la madre se apega a ella con gran desconsuelo, no se calma fácilmente y no vuelve a la exploración lúdica del entorno. Main ha descrito un cuarto estilo de apego que complementa los otros tres, el *desorganizado*: el niño aparentemente no manifiesta malestar ante la ausencia de la madre, pero queda bloqueado en su actividad, a la vuelta de la madre no se dirige a ella para buscar consuelo, y presenta conductas muy contradictorias de acercamiento y huida a la vez, su conducta es muy desorganizada. Se asocia a situaciones de cuidados negligentes o perturbados. A través de la creación de una entrevista autobiográfica semiestructurada que avala las representaciones de apego, utilizando aspectos de análisis psicolingüístico del narrativo autobiográfico obtenido a través de la entrevista (M. Main), se pasó de la evaluación de las conductas de apego a la evaluación de las representaciones de apego. Esta entrevista, llamada *Adult Attachment Interview* (AAI), se utiliza tanto para la clínica como para la investigación. La fiabilidad del instrumento se asegura también a través de una formación específica para su aplicación y codificación. Se ha utilizado para evaluar el modelo operativo interno de apego de los padres que influye en sus competencias para los cuidados y la interacción con sus hijos pequeños. En los adultos también se han hallado cuatro estilos de apego: seguro, inseguro evitativo, preocupado y no resuelto.

Estudios posteriores han mostrado la *transmisión transgeneracional* de los modelos de apego (Steele H, Steele M, Fonagy P, 1996), lo que ha aumentado el interés de estudiar el apego parental en los trastornos precoces emocionales, de relación y comunicación. A partir de la AAI, se han desarrollado otros instrumentos para evaluar las representaciones de apego en el niño de 3 a 6 años, basados en una tarea de cumplimiento de historias propuestas a los niños, lo que permite recoger sus narraciones y analizarlas bajo la misma perspectiva que la AAI. Uno de los más usados es el *Attachment Story Completion Task* (Bretherton, 1991), proporcionando también los cuatro tipos de apego descritos antes. Explorar las representaciones de apego de padres y niños aporta mayor información sobre las competencias relacionales, de regulación emocional y de mentalización de los conflictos de cada uno de los compañeros de las interacciones y de la relación en los tres primeros años de vida, orientando mejor los diagnósticos y las indicaciones terapéuticas. Tanto la IDC-10, el DSM-IV como la clasificación diagnóstica de 0 a 3 años, incluyen la categoría *trastorno del vínculo* (véase cap. 22.2).

La psicopatología precoz, reconocida como tal desde 1980, año de la creación de la *World Association Infant Mental Health*, está actualmente recogida en la clasificación diagnóstica de 0 a 3 años (*Zero to Three, National Center for Infants Toddlers and Families, Washington USA*). Sigue el proceso de consenso entre los diferentes especialistas y ha sido recientemente aceptada como complemento de la DSM. Se organiza en 5 ejes: eje I: diagnóstico primario; eje II: clasificación del trastorno de relación; eje III: trastornos médicos y trastornos del desarrollo; eje IV: factores de estrés psicosocial; eje V: nivel funcional del desarrollo emocional.

Sobre las bases del conocimiento psicoemocional y psicosocial de los 3 primeros años de vida, se fundamenta la *detección precoz de trastornos mentales graves de inicio temprano*, como los incluidos bajo el nombre de espectro autista o trastorno invasivo del desarrollo (*Pervasive Developmental Disorder*) del DSM-IV o su equivalente en la IDC-10, trastorno generalizado del desarrollo o el trastorno multisistémico del desarrollo de la CD 0-3. Estos trastornos comportan una alteración en las competencias sociales y comunicativas del niño pequeño, una dificultad específica para la relación entre personas, de modo que el interlocutor que intenta establecer comunicación se siente no considerado como tal. El diagnóstico se realiza, tanto a nivel de la observación de las conductas que acompañan normalmente la interacción social (inicio espontáneo de comunicación preverbal o verbal, mirada directa a los ojos del interlocutor, capacidad de compartir interés con otro sobre un objeto), como de la observación del nivel de interrelación, que permite establecer la calidad del interlocutor. De hecho, los padres (interlocutores principales del niño desde el nacimiento) refieren los primeros síntomas sobre los 15-18 meses de vida. Sin embargo, la constatación del trastorno es a menudo difícil antes de los 24 meses y la definición clara y estabilización de los síntomas en el área de la comunicación y la relación no tiene lugar hasta los 4-5 años de edad. Por ello es importante evaluar los trastornos en sus primeras manifestaciones para conseguir unas intervenciones precoces, clasificándolos en los apartados amplios de trastorno multisistémico del desarrollo (0-3) o trastorno invasivo del desarrollo (DSM-IV) o trastorno generalizado del desarrollo (IDC-10).

Los instrumentos actualmente reconocidos para la evaluación de estos trastornos son: como *screening*, el CHAT. En el área diagnóstica, la ADI-R y ADOS-G. La *Autism Diagnostic Interview-R* actúa a partir de una entrevista semiestructurada a los padres sobre las características del niño, pidiendo ejemplos que sostengan sus descripciones. Aporta una puntuación de base que permite valorar si existen los síntomas principales que configuran el trastorno en el DSM-IV: a) incapacidad cualitativa de la interacción social recíproca; b) incapacidad cualitativa en la comunicación, no verbal y verbal; c) patrones del comportamiento restringido, repetitivo y estereotipado; d) anomalías o desviaciones del desarrollo evidentes antes de los 36 meses. No tener alterados los cuatro apartados sintomáticos permite hacer el diagnóstico diferencial: estado de estrés post-traumático (cierta fase del trastorno cursa con repliegue relacional, desinterés y pérdida de habilidades), trastorno del humor por duelo prolongado; trastorno del humor por depresión de la primera infancia; trastorno del vínculo reactivo a situaciones de carencia y maltrato; trastorno de la regulación: subreactivo; trastorno de la comunicación y la relación (cubre los trastornos autísticos que posiblemente se estabilizarán, pero no todos).

PRUEBAS DE PERSONALIDAD

Poseen características propias que las distinguen de los de inteligencia. Si bien se trata de situaciones estandarizadas (material y consignas de administración idénticos), los resultados no pueden ser expresados cuantitativamente. Si en un test de inteligencia una respuesta puede ser correcta o incorrecta, en los de personalidad todas son válidas y significativas. Los *tests proyectivos* son denominados así por estar basados en el concepto de proyección. La percepción de la realidad no es neutra, sino que está condicionada por la propia interpretación. Las técnicas proyectivas usan estímulos ambiguos a fin de que sea la persona quien los perciba, estructurándolos ella misma según sus motivaciones, angustias o estados de ánimo. Dentro de ellos hay tests gráficos, temáticos y estructurales.

Tests gráficos

Se trata de realizar un dibujo y elaborar una historia inventada por el niño sobre sí mismo. Los más conocidos son el dibujo libre, el dibujo (estático o bien dinámico) de una familia, el dibujo de una casa, un árbol y una persona, el dibujo de una pareja y el dibujo de un animal. Serán analizados tanto en un nivel formal (actitud frente a la tarea, tamaño, pre-

sión de lápiz, tipo de trazo, emplazamiento del dibujo, presencia de detalles inadecuados, impresión "gestáltica", de partes) como en la interpretación de contenido: básicamente es ver qué conflictos aparecen y qué medios usa el niño para defenderse de la angustia creada, así como el grado de efectividad de estas defensas.

Tests temáticos

En ellos una serie de láminas presentan unos dibujos en los que se reproducen *situaciones que suscitan posibles conflictos*, como son los celos fraternales, la relación con los adultos y la autoridad, la satisfacción de necesidades o la expresión de la agresividad. Se invitará a narrar *historias a partir de las láminas*. Algunas de estas pruebas utilizan como personajes las figuras de animales que, por su familiaridad con el mundo del niño, permiten con mayor facilidad la expresión de impulsos que, en cambio censuraría en sí mismo. Algunos de los más conocidos son el test de Pata Negra de L. Corman, el TAT (*Thematic Aperception test de H.A. Murray*), el CAT (*Children Aperception test de Bellok*) y el test de relaciones objetales de H. Phillipson.

Tests estructurales

Su prototipo es el *test de Rorschach*. Las láminas presentan manchas de tinta simétricas en blanco y negro y en color. Se pide al explorado que explique lo que le sugiere cada una. La interpretación de la prueba puede realizarse de forma rigurosamente codificada, existiendo en la actualidad programas de ordenador para llevarla a cabo. Entre los resultados se busca encontrar el nivel psicogenético de la problemática existente y de las defensas utilizadas, el equilibrio establecido entre la vida imaginativa y la adaptación a lo real y el diagnóstico estructural de personalidad. En éste, como en los demás tests de personalidad, se requiere un profesional con experiencia. Las conclusiones diagnósticas no pueden deducirse de una sola prueba, sino que deben buscar la convergencia de indicios apuntados a través de las distintas pruebas y de su relación con los otros elementos del proceso psicodiagnóstico.

Ante dudas orgánicas o neurológicas de algún tipo que se presenten en el estudio de un paciente, el pediatra evaluará médicamente estas sospechas y solicitará las pruebas pertinentes o solicitará la intervención del especialista. Los más habituales son: *EEG*, diagnóstico por la imagen, laboratorio, exploración ocular y audiometría. En ocasiones habrá que volver al examen somático para descartar una etiología orgánica, por ejemplo, en los diagnósticos diferenciales de la histeria o de trastornos funcionales. Puede solicitarlo también para intentar establecer la causa precisa de una deficiencia mental o un retraso de la maduración. Si la consulta psicológica la realiza un paidopsiquiatra, es deseable que el examen somático lo practique otro profesional de su confianza debido al diferente plano de exploración que supone respecto a indagar los significados subjetivos de una conducta.

ESCALAS Y CUESTIONARIOS

En los últimos tiempos ha proliferado el número de escalas y cuestionarios disponibles sobre diferentes aspectos clínicos (depresión, déficit de atención, trastornos de conducta). Tienen la ventaja de proporcionar de forma rápida una información clínica expresada cuantitativamente, que puede servir como *screening*. Algunos permiten contar con diferentes informadores (niño, padres, profesores), que es una necesidad dentro de la psiquiatría infantil. Sin embargo, conviene recordar que, en ningún caso, sustituyen al juicio clínico en la formulación del diagnóstico y consiguiente orientación terapéutica. Formularios conocidos son: Conners y Edah para del déficit de atención, CDI para depresión en el niño, Achenbach para trastornos de conducta, Maci para rasgos de personalidad en el adolescente y Chat (trastornos del espectro autista).

INFORME PSICOLÓGICO

Cuando se ha realizado una completa exploración psicológica, ésta debe concluir con una *exposición oral de los resultados* al niño y su familia, debido a la posible movilización de aspectos afectivos. De esta forma puede establecerse un diálogo respecto a todas las dudas o angustias suscitadas, mientras que recibir únicamente un informe escrito privaría de la presencia de un interlocutor y, tal vez, de una mejor comprensión de los trastornos psicopatológicos. El *informe psicológico escrito* se redacta en función de a quién se dirige. No es lo mismo informar a los padres, a la escuela, al médico solicitante o a otro psicólogo o psiquiatra. El lenguaje empleado debe ser comprensible para el destinatario, al igual que las explicaciones y los razonamientos. Algunos de los puntos que hay que incluir en el informe psicológico son: *actitud* observada durante la exploración, que proporciona información sobre el paciente y sobre la validez de los resultados obtenidos. *Resultados cuantitativos y cualitativos:* toda puntuación debe acompañarse del significado correspondiente, comentando también aspectos que pueden no reflejarse en puntuaciones numéricas, como los relativos a organización de la personalidad o sentido de los síntomas. *Impresión diagnóstica:* se procede a la articulación de los diferentes momentos del proceso diagnóstico, que comenzó por el motivo de la consulta. El diagnóstico referido a los aspectos subjetivos de la personalidad se realiza a partir de una convergencia de indicios, nunca a partir de una única medida aislada. *Orientación terapéutica*, como consecuencia directa de la hipótesis diagnóstica: se toman en cuenta los hallazgos de la exploración y los factores pronósticos o de riesgo, así como los recursos terapéuticos, familiares e individuales. Cuando el caso ha sido remitido por un pediatra, éste debe dar su asentimiento al posible tratamiento propuesto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Committee on children with Disabilities: Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics* 2001; 108: 192-6.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4ª ed. revisada. Washington, 2000.
- Battaglia A, Bianchi E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet* 1999; 82: 60-6.
- Bretherton. Open communication and internal working models: their role in the development of attachment relationships. En: Thomson RA. Nebraska Symposium on motivation: Vol. 36. Socioemotional development. Lincoln: University of Nebraska Press, 1990. p. 57-113.
- CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra: OMS, 1992.
- Cruz Martínez D. Exploración del desarrollo psíquico. En: Galdó A, Cruz M. Tratado de Exploración Clínica en Pediatría. Barcelona: Masson, 1995. p. 235.
- Damasio AR. Category-related recognition defects as a clue to neural substrates of knowledge. Trends in neuroscience. 1990.
- Fonagy P. Affect Regulation, Mentalization and the Development of the Self. 2002.
- Glascoe EP. Early detection of developmental and behavioral problems. *Pediatr Rev* 2000; 21: 272-9.
- Hack M, Tailor HG, Drotar D et al. Escaso valor predictivo de las escalas de Bayley de desarrollo infantil para la función cognitiva en la edad escolar de los niños recién nacidos de muy bajo peso. *Pediatrics* (ed. esp) 2005; 60: 81-9.
- Jellinek M, Patel B, Froehle M. Bright futures in practice mental health. Arlington VA. 2002.
- Mardomingo MJ. Psiquiatría del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos, 1994.
- Montgomery ML, Saylor CF, Bell NL et al. Use of the child developmental inventory to screen highrisk populations. *Clin Pediatr* 1999; 38: 535-9.
- Perrin E, Stancin T. Un dilema persistente: ¿hay que investigar sistemáticamente la inquietud por el comportamiento de los niños?, ¿cómo hacerlo? *Pediatr Rev* 2003; 24: 204-16.
- Redondo Romero AM, Lorente Aledo L. Trastornos del lenguaje. *Pediatr Integral* 2004; VIII (8): 675-91.
- Rodríguez Sacristán J. Psicopatología del niño y adolescente. Sevilla: Ed. Universitarias, 1995.
- Tomas M, Morata A, Fernández A et al. The usefulness of a diagnostic study of mental retardation. *Rev Neurol* 1999; 28: 1138-43.

22.2 Terreno de la paidopsiquiatría

P. Castells

La moderna paidopsiquiatría o psiquiatría infanto-juvenil ha adquirido en las últimas décadas su mayoría de edad y personalidad propia como especialidad independiente de la pediatría "general" y de la psiquiatría "de adultos", aunque en realidad provenga originalmente de ambas. Pioneros de la especialidad en España son Moragas, Ajuriaguerra, Angulo, Belmonte y Folch Camarasa, entre otros. En la actualidad, los profesionales que cultivan la actividad paidopsiquiátrica y paidopsicológica –en buena parte procedentes de la pediatría– disponen de sus asociaciones, revistas científicas y congresos que confieren identidad propia a esta importante especialidad, al margen de un reconocimiento oficial definitivo. Además de los avances farmacológicos, se ha visto enriquecida con el enfoque sistémico que ha dado lugar a la eficaz terapia familiar sin desmerecer a otras psicoterapias, como las de base psicoanalítica o conductista. Para llegar a esta nueva psiquiatría del desarrollo, la medicina psiquiátrica infanto-juvenil ha tenido que desprenderse de las clasificaciones tradicionales de las enfermedades mentales y aceptar, aunque no de forma universal, unas directrices consensuadas por la Asociación Americana de Psiquiatría, representadas por el actual DSM-IV-TR (texto revisado), manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. El presente capítulo revisa, siguiendo la citada orientación, las entidades que con mayor frecuencia pueden encontrar el pediatra y el paidopsiquiatra. Se mantienen algunos trastornos infanto-juveniles con la denominación que tenían en el manual DSM-III-R por considerarla aún vigente y apropiada. Esta *visión general del terreno de la paidopsiquiatría* parece conveniente y práctica para el pediatra y, en general, el profesional que asiste a niños y adolescentes, si bien *en otros capítulos se describen con más detalle algunos cuadros clínicos destacados*. Una correcta actuación permite, no sólo curar o aliviar al niño o adolescente, sino prevenir la frecuente patología psiquiátrica del adulto.

TRASTORNOS DE LA INFANCIA, LA NIÑEZ O LA ADOLESCENCIA

En el DSM-IV-TR se antepone al título la palabra *Otros* (otros trastornos de la infancia, la niñez y la adolescencia), porque es una especie de cajón de sastre, en donde se han depositado entidades etiológicamente distintas. Se contemplan: el trastorno reactivo de la vinculación de la infancia o la niñez, el mutismo selectivo, el trastorno de ansiedad por separación y el trastorno de movimientos estereotipados.

Trastorno reactivo de la vinculación de la infancia o la niñez

El cuadro clínico de esta entidad se manifiesta por signos de pobreza en el desarrollo emocional y somático, que aparecen antes de los 5 años y son debidos a una falta de cuidados imprescindibles. Estos niños presentan, por una parte, un déficit de respuestas apropiadas a la edad (véase cap. 22.3). Así, un lactante a los 2 meses de vida todavía no sigue con la mirada los movimientos de la cara de la persona que está junto a él y falta la respuesta de sonreír ("primer organizador" de René Spitz), o bien a los 4-5 meses aún no intenta jugar con el observador, ni establece reciprocidad verbal (intercambio de balbuceos entre niño y observador), ni tiende las manos cuando va a ser cogido ("maniobra de anticipación"), ni tampoco vuelve la cabeza hacia la voz del observador. Por otro lado, el niño muestra frecuentemente conductas de apatía, mirada fija (sin objetivo, perdida), llanto débil, hipotonía, prensión débil, escasa motilidad espontánea, sueño excesivo y falta de interés por el entorno. Su escaso desarrollo ponderal es llamativo, presentando enfermedades somáticas frecuentes (infecciones) o trastornos de alimentación (p. ej., rumiación). Es patognomónico de este trastorno la reversibilidad del cuadro clínico con los cuidados adecuados, excepto en los casos de abandono extremo. La sintomatología asociada principal es la propia de la malnutrición. La edad de comienzo es antes de los 5 años. Más allá de esta edad, el niño no desarrollará este cuadro clínico en respuesta a unos cuidados inadecuados o patógenos. El *diagnóstico del trastorno de la vinculación* puede hacerse muy precozmente, en el primer mes de vida.

Con un *tratamiento de estimulación* apropiado y reestablecido el cuidado afectuoso, las complicaciones psicológicas se limitarán a los efectos derivados de una estancia prolongada en una institución (hospital, orfanato), que puede afectar al desarrollo de la personalidad del niño. Son de gran importancia los factores predisponentes, la mayoría sociopatías, que interfieren en el establecimiento armónico del vínculo materno-filial. Con respecto al cuidador (madre o sustituto materno), pueden influir enfermedades como la depresión grave, el aislamiento de la persona cuidadora, las obsesiones de la infancia, deprivación afectiva de la madre durante su infancia y falta de oportunidades para aprender la conducta materna básica. Por parte del niño, a veces es "difícil", muy nervioso e irritable o, por el contrario, excesivamente tranquilo", pudiendo frustrar al cuidador y fomentar el desarrollo del trastorno, ya que es bien conocido que la mayoría de acciones maternales en relación al niño son en realidad iniciadas por el niño. Otras veces es la falta de contacto físico, cuerpo a cuerpo, durante los primeros días de vida, bien por separaciones precoces del niño de su cuidador adulto o por necesidades médicas (incubadora, UCI). Destacan dos cuadros clásicos que, por su interés clínico, son expuestos a continuación: el hospitalismo y la depresión anaclítica.

Hospitalismo. Término acuñado por Pfaundler, en 1915, para definir las etapas que acontecen en el lactante separado de su madre o cuidador antes de cumplir 6 meses de edad (corresponde a la etapa de los 6-8 meses, cuando se establece la correcta "relación objetal": del bebé con el cuidador, a quien considera "objeto" de su amor). Las etapas, detalladas por Spitz, son las siguientes. Primer mes: el niño está llorón, exigente y caprichoso. Segundo mes: emite chillidos, rechaza la comida, pierde peso, tiene insomnio, estancamiento del CD (cociente de desarrollo): y sufre repetidas afecciones respiratorias. Tercer mes: rechaza el contacto, no llora, se coloca preferentemente en decúbito prono, sigue la pérdida de peso y retraso del CD, la facies es inexpresiva. Cuarto mes en adelante: gemidos, rigidez facial, letargo, largos períodos de inmovilidad alternando con movimientos oscilatorios de la cabeza (*spasmus nutans*), terminando incluso con marasmo y *exitus*. Si el cuadro de hospitalismo sobrepasa los 5 meses, el pronóstico es de extrema gravedad pero, cuando la situación materno-filial mejora a los 3 meses de separación, los trastornos desaparecen (estas situaciones clínicas fueron reproducidas con casi idénticos resultados por Harlow en la década de los 1970, con sus famosos experimentos con crías de macacos rhesus y madres artificiales "de alambre"). Aunque hoy día este tremendo cuadro clínico es difícilmente observable en las instituciones infantiles, existen otros equivalentes, como son los niños con hospitalizaciones repetidas (a veces sin causa justificada o por síndrome de Münchausen) y el denominado hospitalismo intrafamiliar por abandono afectivo, sin separación física del cuidador.

Depresión anaclítica. Descrita por Spitz, afecta al niño que pierde el "apoyo" de su madre (del griego *anaclino*: apoyo), separándose de ella o del cuidador después de los 6 meses de vida, es decir, habiendo establecido ya la "relación objetal". No presenta la extrema gravedad del hospitalismo, aunque puede convertirse en él, si la separación sobrepasa los 4-5 meses. Existen también tres etapas correlativas: 1º) protesta con llanto enérgico, agitación y ansiedad; 2º) desesperación: menor agitación, llanto monótono e intermitente; 3º) negación (desvinculación o distanciamiento): mayor interés por el ambiente y actitud tranquila; etapa paradójica, ya que la aparente mejoría emocional esconde un rechazo de la madre o cuidadora, ante la cual el niño actúa con indiferencia.

Diagnóstico diferencial de los trastornos reactivos de la vinculación. Debe hacerse con: la deficiencia o discapacidad psíquica (véase cap. 22.13), donde los niños se desarrollan lentamente, pero no muestran

trastornos en la vinculación (aunque en algunos pueda asociarse); los trastornos generalizados del desarrollo (en el cual se incluyen el trastorno autístico, el síndrome de Rett, trastorno desintegrativo infantil y la enfermedad de Asperger; el déficit neurosensorial grave, como sordera o ceguera y trastornos mayores del SNC; la enfermedad somática crónica grave (véase cap. 25.3); el hipocrecimiento psicosocial y síndrome de falta de medro (véase cap. 25.12).

Mutismo selectivo

También conocido como mutismo electivo, se caracteriza por la incapacidad persistente de hablar en situaciones sociales específicas (por ejemplo, en la escuela, con compañeros de juegos, con determinados adultos), poseyendo el niño la capacidad de hablar y comprender el lenguaje hablado y utilizar la capacidad de comunicación verbal con soltura en otras situaciones. Estos niños habitualmente se hacen entender mediante gestos y signos de afirmación y negación o utilizando monosílabos y expresiones muy cortas, con voz monótona o alterada. La sintomatología asociada es de timidez excesiva, aislamiento social y retraimiento persistente (por ejemplo, está siempre "pegado" a la madre; incluso llegando a un trastorno de ansiedad, tipo fobia social), rasgos compulsivos, pataletas o comportamiento controlador o negativista, especialmente en casa. Puede existir un grave deterioro de las actividades social y escolar. La edad de comienzo habitualmente es antes de los 5 años, siendo la incidencia mayor en niños que en niñas, pudiendo tratarse de un proceso de breve duración, semanas o meses, o perdurar durante varios años. Son factores predisponentes la sobreprotección materna, las emigraciones y hospitalizaciones (especialmente antes de los 3 años). El *diagnóstico diferencial* deberá hacerse con los trastornos de la comunicación (fonológico, del lenguaje expresivo, mixto receptivo-expresivo o tartamudeo); con la falta de conocimiento del idioma (en el caso de niños inmigrantes); con los trastornos generalizados del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, o retraso mental grave, cuyo cuadro clínico se manifiesta en todas las actividades de su vida cotidiana. El *tratamiento* será fundamentalmente preventivo, procurando no incurrir en errores educativos y actuando cuando el cuadro clínico se manifieste plenamente con modificaciones del entorno del niño (terapia familiar) y, a veces, también estará indicada la medicación antidepresiva (véase cap. 22.12).

Trastorno de ansiedad por separación

El síntoma esencial de este trastorno es un estado elevado de *ansiedad* (véase cap. 22.4), que manifiesta el niño al separarse de las personas del hogar o del círculo familiar. El niño rechaza pasar la noche en casa de amigos, ir a colonias o acudir a la escuela: es la mal llamada fobia a la escuela o fobia escolar ya que, en realidad, desea ir a la escuela y tiene ganas de aprender, pero es más fuerte su deseo de no dejar a la familia (véase cap. 22.9). No puede permanecer solo en una habitación, está siempre pegado "a las faldas" de la madre, teme que algo dañe a sus padres y habla frecuentemente de enfermedades y muertes. Se asocian los miedos: a los animales, a la oscuridad, a la noche (les cuesta conciliar el sueño, tienen pesadillas y se refugian en la cama de sus padres o hermanos). En cuanto a la edad de comienzo, parecen existir dos puntos de máxima incidencia: al empezar la escolaridad y en el comienzo de la adolescencia. La forma extrema parece iniciarse en torno a los 11-12 años, manifestada en forma de rechazo escolar. Existen períodos de exacerbación y de remisión, según influya el ambiente. Entre las complicaciones están las excesivas exploraciones médicas debido a sus somatizaciones, las dificultades de tipo académico en los casos con rechazo escolar y la evitación de las situaciones sociales. Como factores desencadenantes de la aparición del trastorno destaca el estrés debido a una pérdida real o simbólica: la enfermedad o muerte de un familiar, discusiones familiares, separación matrimonial y cambios de escuela o de domicilio. Se trata casi siempre de familias que conceden gran importancia al vínculo entre sus miembros y al cuidado de la descendencia (familias fusionadas). El *diagnóstico diferencial* deberá hacerse con: cierto grado de "ansiedad por separación" en la primera infancia, normal en los niños pequeños (en la entrada a la guardería o parvulario, etc.); los miedos normales según edad del niño: entre los 2 y 3 años aparecen los miedos a los animales (primero a los grandes animales y, más adelante, a los pequeños), de los 3 a los 5 años es frecuente el miedo a la oscuridad y hacia los 4 años son habituales las pesadillas nocturnas, mientras que a los 7 hay miedo a las sombras y a los ladrones, y a los 8 años está en auge el miedo a la muerte también denominado "ansiedad de los ocho años", ante la posibilidad de pérdida de la madre; el rechazo escolar o fobia escolar verdadera; el trastorno por ansiedad excesiva y el trastorno por evitación son dos manifestaciones en que la ansiedad no se centra en el hecho de la separación; el trastorno profundo del desarrollo y la esquizofrenia; la depresión mayor de la infancia (véase cap. 22.5); el trastorno de conducta no se manifiesta con angustia de separación y el niño no presenta ansiedad mientras vagabundea todo el día fuera de casa.

El *tratamiento* está encaminado a cambiar la dinámica familiar, si se trata de una madre sobreprotectora o una familia fusionada, mediante terapia familiar y técnicas conductuales de reforzamiento de conductas deseables y extinción de las indeseables La farmacología ayuda mediante tranquilizantes o ansiolíticos y también puede precisarse el apoyo de algún antidepresivo.

Trastorno de movimientos estereotipados

Consiste en conductas impulsivas y repetitivas que no tienen una base funcional, ni finalidad constructiva ni un propósito socialmente aceptable. El cuadro clínico es muy diverso y presenta distintas manifestaciones: balanceo corporal (*body rocking*), rotaciones de la cabeza (*head rolling*), cabezazos (*head banging*), golpear o morder partes del propio cuerpo (como, por ejemplo, la onicofagia: morderse las uñas), rascarse y hacerse heridas en la piel, rechinar los dientes (bruxismo), manipulaciones corporales (por ejemplo, hurgarse la nariz constantemente o succión del pulgar), hiperventilación y tragarse el aire (aerofagia), provocarse eructos, etc. El carácter repetitivo de estos actos los *asemeja a los tics* e incluso han sido denominados "tics de hábito". Se diferencian por aparecer más precozmente, carácter menos brusco, requerir cierta preparación y situación; la complacencia del niño es evidente, siendo movimientos voluntarios no espasmódicos. Son variantes clínicas: balanceamiento de todo el cuerpo, el más precoz, hacia los 6 meses y el que tarda más en desaparecer; golpes con la cabeza (*offensa capiti* en la medicina clásica) comienzan a los 9 meses y terminan antes de los 4 años; rotaciones de cabeza, se inician hacia los 7 meses (también se llaman *espasmus nutans* y se acompañan de nistagmo en un 60 por ciento de los casos). Estos movimientos estereotipados son frecuentes en niños completamente normales, con antecedentes familiares de las mismas estereotipias, y que son simples hábitos inconscientes u actos autoestimuladores. Deben distinguirse del retraso mental, trastornos generalizados del desarrollo y niños que padecen inadecuada estimulación social o carencia afectiva. El *tratamiento* en muchos casos no precisa más que tranquilizar a los padres sobre la benignidad del proceso. A veces puede ser a base de ligeros ansiolíticos. Impregnar con sustancias repelentes las uñas para evitar que se muerdan puede dar buenos resultados. Los artilugios mecánicos (mediante técnicas de ortodoncia) utilizados para evitar la succión del pulgar no son del todo eficaces. En casos extremos de movimientos estereotipados con evidentes características obsesivo-compulsivas estarían indicados los fármacos antidepresivos.

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

La sintomatología esencial de este grupo consiste en una alteración del humor o estado de ánimo (distimia) que se acompaña de un *síndrome depresivo* o *maníaco*. El estado de ánimo corresponde a una situación emocional permanente que colorea por completo la vida psíquica, tanto en el sentido de la depresión como de la euforia (maníaca). Interesa aquí únicamente el trastorno depresivo, que puede presentarse en cualquier edad, incluido el lactante, aunque se manifiesta en toda su amplitud en la etapa adolescente. De entrada, no obstante, hay que tener en cuenta que el afecto depresivo de base es muy común en el adolescente. El aislamiento, el encerrarse en sí mismo, las actividades reducidas al mínimo y los accesos de pesimismo son frecuentes en el *adolescente* (véase cap. 13.5). Hay que considerar tres situaciones que podrían evocar en la adolescencia este afecto depresivo de base: a) humor depresivo, que es el componente desvalorizador llevado sobre sí mismo y puede representar una señal de alarma; b) aburrimiento, que se acompaña habitual-

mente de inhibición afectiva, motriz e intelectual, y puede interpretarse como una defensa frente a la depresión: c) morosidad, que implica lentitud y demora en las actividades, sin aparente energía para realizarlas. Estas manifestaciones afectivas, que configuran el denominado "estado depresivo del adolescente" y que están prácticamente presentes en todos los jóvenes, en menor o mayor grado, deben ser consideradas más como un signo de alarma o de defensa frente a la depresión que como estados depresivos propiamente dichos. En el término "depresión" (del latín *deprimere*: hundirse) implica al menos tres significados: a) puede referirse a un estado de ánimo disfórico (comúnmente expresado como: "estoy depre"); b) un síntoma, que puede aparecer aislado en respuesta a una pérdida (reacción de duelo) o desengaño, o bien formar parte de una determinada enfermedad física o mental; c) la depresión como síndrome, que correspondería a este episodio depresivo mayor. En la práctica pediátrica, el mayor porcentaje de estados depresivos son reactivos al ambiente: depresiones por exigencias excesivas, por ejemplo, escolares; depresiones de descarga, después de una sobrecarga o pérdida de un ser querido. Sólo merece ser llamada depresión la que tiene cierta duración y cierta importancia. Es una de las respuestas posibles ante el sufrimiento, pero no hay que confundirla con éste, ni es la única respuesta posible del niño. Otras pueden ser evitación, rechazo, cólera o rabia. De modo que la reacción depresiva es la última a fin de evitar la impotencia ante el sufrimiento físico y psíquico, equivaliendo a una agresividad no descargada. En el núcleo de toda depresión existe un sentimiento de pérdida interna, experiencia real o simbólica de haber perdido un objeto querido. Para "episodio depresivo mayor" y otros datos, véase el capítulo 22.5.

Indicadores de riesgo de suicidio

En la actualidad en los países desarrollados el suicidio es la segunda causa de muerte en la adolescencia. Las chicas son más precoces en sus intentos de suicidio y los inician entre los 8 y 14 años, consumándose en muy pocos casos. Por el contrario, los varones los inician más tarde, hacia los 15 años, pero la mayoría se consuman. Están implicados complejos factores, como la genética (se ha visto que los niños adoptados desde RN, en familias estables, pueden presentar con mayor frecuencia intentos de suicidio si éstos estaban presentes en los antecedentes de sus familias biológicas), patología psiquiátrica (aproximadamente el 80% de los niños y adolescentes que intentan suicidarse y el 90% de los que lo consuman, sufren un trastorno psiquiátrico), características de la interacción familiar, patrones sociales y culturales (por ejemplo, la alta tasa de suicidios juveniles que acontecen en Japón).

Los *factores de riesgo* en el medio familiar son los condicionantes más próximos y sobre los cuales el pediatra puede tener alguna ascendencia. La conflictividad en la familia es una de las circunstancias biográficas más frecuentes en los adolescentes que intentan suicidarse, de tal forma que la desestructuración y desorganización de la familia, junto con las alteraciones de la interacción de sus miembros, constituyen uno de los factores de riesgo fundamentales. Aproximadamente el 50 por ciento de los niños que cometen un intento de suicidio refieren una situación conflictiva en su familia, de la cual el niño se siente muchas veces responsable. En la mitad de los casos se señala como motivo desencadenante del intento una discusión con los padres; le sigue en frecuencia el temor al castigo y el miedo a la separación de los padres después de una disputa entre ellos. Las relaciones conflictivas con los progenitores, la falta de comunicación de éstos con el hijo, la falta de atención y el desinterés por los problemas del adolescente, las críticas persistentes por su comportamiento, la frialdad afectiva, la falta de amor, los castigos como método educativo preferente y el aislamiento social de la familia, son características altamente significativas en los intentos de suicidio. De hecho, la falta de apoyo emocional y personal por parte de la familia es claramente manifiesta en la gran mayoría de los niños que intentan suicidarse. Asimismo, la falta de la figura del padre es fundamental en el desarrollo de las conductas suicidas del adolescente. La ausencia del padre es un factor perturbador del desarrollo normal del niño desde los primeros años y es un antecedente en la historia de sujetos adultos que sufren depresión y han tenido conductas suicidas (la pérdida del padre es especialmente lesiva cuando acontece durante los primeros 11 años de vida). La depresión mayor es uno de los trastornos afectivos más frecuentemente asociados al suicidio. Si, además, se suma un trastorno de déficit de atención con hiperactividad, consumo de drogas u otros trastornos de conducta, el riesgo de consumar el suicidio aumenta. Todo lo dicho no significa que se deba enfrentar la problemática del suicidio con actitud derrotista, ni se deba culpar inexorablemente a la familia, dado que muchas veces la intervención más eficaz es detectar el sufrimiento de uno o ambos padres (enfermedad depresiva, alcoholismo) y brindarles el apoyo que necesitan.

Trastornos de ansiedad

El niño acostumbra a ser una persona ansiosa por naturaleza, aunque esta actitud expectante puede constituir un auténtico trastorno cuando la angustia es el síntoma predominante y repercute en su ajuste psicosocial. En síntesis, la ansiedad (etimológicamente: incomodidad) se relaciona con el componente psíquico, mientras que la angustia (etimológicamente: estrechez), con el componente orgánico del estado emocional (véase cap. 22.4).

TRASTORNOS ADAPTATIVOS

La sintomatología esencial consiste en una reacción desmesurada o desadaptativa ante un estrés psicosocial identificable, y que se presenta dentro de los tres meses siguientes a la aparición del estrés. Estos trastornos de adaptación se caracterizan porque pueden ocasionar dificultades en el funcionamiento social o escolar del niño y porque los síntomas son excesivos respecto a la reacción normal o esperable frente al estrés. Los síntomas no representan, por ejemplo, la habitual reacción de duelo ante la muerte de un ser querido. Las causas de estrés pueden ser únicas, como, por ejemplo, la terminación brusca de un "noviazgo" entre adolescentes, o múltiples, como ocurre, por ejemplo, en las dificultades de integración escolar del niño y en los problemas de relación paterno-filial. En el *diagnóstico* hay que tener en cuenta que los trastornos adaptativos pueden presentarse con un cuadro predominantemente depresivo, con actitudes de tristeza, llanto y desesperanza, o bien con unas características fundamentalmente ansiosas, con el consiguiente nerviosismo, inquietud y ánimo preocupado, o tratarse de una mezcla de ambos estados: depresión y ansiedad. También pueden manifestarse por alteraciones intensas de la conducta, tales como delincuencia, vandalismo, conducción irresponsable, peleas e incumplimiento de las reglas legales y sociales propias de la edad. Asimismo, hay que contar con los trastornos de adaptación de los niños en que predominan las reacciones emocionales tempestuosas, como brotes de mal genio (rabietas) y repentinas fugas del hogar. Quedando, por último, los casos con síntomas físicos predominantes: cansancio, cefaleas, lumbalgias u otras molestias o dolores, y los casos que únicamente se manifiestan por una inhibición o retraimiento social. El diagnóstico se hace frecuentemente en la adolescencia. Al poder intervenir en los factores desencadenantes se consigue limitar la escalada sintomática en la cual entran algunos jóvenes. Sin embargo, existen casos en los que coexisten un trastorno de adaptación con otros cuadros psiquiátricos. Aunque la mayoría de los casos evolucionan favorablemente, algunos se dirigen a otras patologías, como son los trastornos de personalidad, los trastornos del estado de ánimo y la esquizofrenia. El *tratamiento* se hace con sesiones de terapia familiar y/o psicoterapia individual, con el apoyo puntual de medicación según la sintomatología que presente el niño (véase cap. 22.12).

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

Se trata de rasgos y conductas inflexibles y desadaptativas que causan una incapacidad funcional significativa o una perturbación subjetiva en la vida del niño o adolescente. Son, pues, otros escalones patológicos superiores a los trastornos de adaptación citados anteriormente. El diagnóstico debe hacerse solamente cuando los rasgos característicos son típicos de la actividad cotidiana de la persona a lo largo del tiempo, y no se limitan a episodios concretos de alguna enfermedad. Asimismo, cuando el joven tiene menos de 18 años hay que ser cautos al efectuar el diagnóstico de algunos de los subtipos de los trastornos de la personalidad propios de la edad adulta, siendo mejor en estos casos buscar el diag-

nóstico equivalente en los trastornos de inicio en la infancia, niñez y adolescencia, ya que puede ser procedente, por ejemplo, efectuar el diagnóstico de trastorno de conducta en lugar de trastorno antisocial de la personalidad, puesto que recientes estudios muestran que muchos niños con evidente conducta antisocial tienden a normalizarse al llegar a la edad adulta. Sin embargo, algunos de los trastornos más serios de la personalidad comienzan en las proximidades de la adolescencia, y el poder detectarlos en forma incipiente o en el momento en que aún no tienen consecuencias irreversibles (de deterioro) puede ser muy importante. Se describen a continuación dos de los subtipos más habituales de estos trastornos: la personalidad antisocial y la límite (*borderline*).

Trastorno antisocial. Se trata de una sociopatía que comienza generalmente en la niñez y en la adolescencia temprana (de los 10 a los 13 años de edad), y en sus primeras manifestaciones a menudo se confunden con el déficit de atención con hiperactividad (véase más adelante). El *diagnóstico* se basa en la observancia de sus peculiares comportamientos. Estos niños tienden a ser intranquilos, pelean con frecuencia y a veces incurren en conductas delictivas. Están predispuestos al abuso de sustancias y padecen con frecuencia un alcoholismo precoz. Muestran antecedentes de problemas escolares, con abundantes castigos disciplinarios y son frecuentes los cambios repetidos de una institución escolar a otra. Son típicos los problemas de conducta en el aula, discusiones habituales con el profesor o con los compañeros, ausentismo injustificado (novillos, fugas, vagabundeo), bajo rendimiento académico y proclividad a ser expulsados de clase o de la escuela. Asimismo, también es común una historia de escapadas del hogar, durmiendo en casa de amigos o en la calle durante una o más noches. Son vistos, en general, al llegar a la etapa adolescente, como personas poco fiables, que acostumbran a faltar o abandonar sus actividades en cualquier momento, y tienen dificultades en aceptar las críticas o los consejos de los demás. Es habitual que no terminen sus estudios. Tienden a comenzar su actividad sexual de manera precoz y promiscua y no tardan en incurrir en conductas ilegales. La incidencia es más frecuente en varones. El *tratamiento* es difícil y debe hacerse a cargo de profesionales especializados en estos problemas que cuentan con el respaldo de instituciones con experiencia. Pueden terminar estos chicos en establecimientos correccionales, donde a veces pueden establecer alianzas terapéuticas útiles, que les permiten superar total o parcialmente sus problemas. El pronóstico es reservado y la mejoría requiere tratamientos largos, a base de sesiones de psicoterapia (familiar, grupal o individual) y medicación coadyuvante encaminada a controlar en lo posible los accesos agresivos a base de fármacos antidistímicos, o contando con los neurolépticos o, en los afectos colaterales de agresividad, algún antipsicótico atípico.

Trastorno límite (*borderline*). Esta otra entidad dentro de los trastornos de personalidad se diagnostica en la actualidad con mayor frecuencia que en épocas pasadas. Anteriormente, además, en la clínica psiquiátrica infanto-juvenil se confundía con formas que recordaban la esquizofrenia (pseudoneuróticas). En realidad, estudios de seguimiento prospectivo han demostrado que estos pacientes jóvenes muy raramente presentaban cuadros psicóticos prolongados y muy raramente tenían una evolución crónica. Entre las características clínicas descuella una persistente alteración de la identidad con incertidumbre respecto a la autoimagen, la orientación sexual, los objetivos a largo plazo, la elección de carrera, el tipo de amigos o los valores a adoptar. A menudo presentan sentimientos de vacío o aburrimiento. Por lo general, las relaciones interpersonales son inestables, intensas y, al mismo tiempo, cambiantes. Hay dificultad para tolerar la soledad. Los adolescentes cambian rápidamente de estado de ánimo, pasando de la euforia a la depresión y a la ansiedad, durante pocas horas o pocos días. Tienden a la irritabilidad y a la agresividad. El abuso de sustancias, la promiscuidad sexual y las conductas de riesgo o claramente suicidas, son bastante habituales. Este trastorno de personalidad tiene mayor frecuencia en las chicas. Hay que considerar que muchas de sus características son comunes en algunas etapas del desarrollo normal del adolescente. Sin embargo, esta sintomatología tiende a decrecer con el paso del tiempo en el adolescente no problemático, y a aumentar en aquellos que están consolidando un trastorno límite de personalidad. El *tratamiento* es similar al del trastorno antisocial.

TRASTORNO DE LA IDENTIDAD SEXUAL

Sucede aquí un persistente malestar e inadecuación en un niño/a respecto a su sexo anatómico y el deseo de ser, o afirmar ser, del otro sexo. Tiene un rechazo a los atributos anatómicos propios y una alteración profunda del sentido normal de masculinidad. La niña con este trastorno tiene amistades preferentemente masculinas, interés por los deportes y los juego violentos, rechazo por los "juegos domésticos" (muñecas, cocinitas) e incluso llega a manifestar que cuando crezca se transformará en un hombre, que no quedará embarazada, no tendrá senos y le crecerá un pene. El varón puede mostrar una preferencia a vestirse con ropas de niña o de mujer y participar en juegos con niñas y muñecas; si juegan a "papás y mamás" adopta el papel de mujer, evitando los deportes y juegos violentos, mientras por sus gestos feminoides es objeto de bromas y rechazo de los compañeros. La edad de comienzo en las 3/4 partes de los niños varones que se trasvisten es antes de los 4 años; el juego con las muñecas empieza en el mismo período. El curso viene determinado por el ostracismo y el conflicto social, evidente a los 7-8 años en los niños; mientras que las niñas renuncian antes a sus manifestaciones masculinoides; la mayoría de los niños son conscientes de su orientación homosexual durante la adolescencia. Los *factores predisponentes* son de índole familiar, ya que en gran número de casos la homosexualidad es fruto del medio ambiente en que vive el niño: no hace falta que uno de los padres sea homosexual, sino que el problema reside en que el niño o niña no pueda identificarse plenamente con el padre de su propio sexo; el complejo de Edipo no puede resolverse, quedando el niño fijado al progenitor del sexo contrario (*Edipo invertido*). Una relación excesivamente estrecha, intensa y prolongada entre el niño varón y la madre, y la ausencia relativa del padre durante los primeros años de la vida, pueden contribuir a la adopción de una identidad femenina. Al contrario, las niñas que no tienen a sus madres disponibles psicológica o físicamente en las primeras edades, pueden efectuar una identificación compensatoria con el padre, adoptando una identidad masculina. Hay *investigaciones genéticas* que apuntan la posibilidad de un gen que puede predisponer a la homosexualidad. Asimismo, hay que considerar aspectos antropológicos, ya que el desarrollo de la homosexualidad depende de que los *factores socioculturales* de determinada época histórica sean permisivos o represivos. Ciertamente, la cuestión de la homosexualidad es un tema de candente actualidad, con numerosos aspectos de dominio público, que no es posible detallar. El diagnóstico diferencial debe considerar a los niños cuya conducta simplemente no encaja dentro del estereotipo cultural de masculinidad o femineidad, es decir, no debe valorarse el simple amaneramiento: niñas marimachos o niños afeminados. Las anormalidades físicas de los órganos sexuales casi nunca están asociadas con trastornos de la identidad sexual. El eventual tratamiento requiere psicoterapia fundamentalmente conductual. Es muy importante que el niño tenga un modelo padre-madre válido.

TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS

Hay unos rasgos básicos en estos trastornos: fracaso en resistir un impulso (compulsión); tentación a llevar a cabo algún acto que es peligroso para el niño o para los demás; puede existir, o no, resistencia consciente al impulso; el acto puede, o no, ser premeditado y planificado; sensación creciente de tensión antes de cometer el acto; experiencia de placer, gratificación o de alivio en el momento de llevar a cabo el acto. Las entidades más representativas de compulsividad son: juego patológico, cleptomanía, piromanía y tricotilomanía.

Juego patológico. Tiene muchas posibilidades de desarrollarse en la actual sociedad (bingos, loterías, ruletas, partidas de cartas, juegos de rol, máquinas tragaperras), y cuyos fenómenos adictivos se engloban bajo el término general de *ludopatía*; comienza por lo general en la adolescencia y, oscilando en mayor o menor intensidad, tiende a hacerse crónico. Entre los antecedentes familiares destacan el juego patológico y el alcoholismo en los padres. El *tratamiento* está fundamentado en la psicoterapia con terapia familiar (reestructuración del funcionamiento familiar y, social) y cognitivo-conductual (detección de los factores de riesgo y precipitación, estrategias de autocontrol).

Cleptomanía. El rasgo esencial es el fracaso a resistir los impulsos que llevan a robar objetos, los cuales no son robados por su valor monetario ni para su uso inmediato; luego, a menudo, son regalados a los compañeros, devueltos clandestinamente o guardados en escondites. El diagnóstico diferencial tendrá presente el robo ordinario, planificado previamente y en el cual los objetos son robados para su uso inmediato o por la ganancia monetaria que suponen (sin embargo, no hay que perder de vista que el 60 por ciento de los adolescentes delincuentes cometieron el primer delito –quizá no detectado en aquel momento– antes de los 10 años de edad). Asimismo, deberán diferenciarse los hurtos infantiles (del monedero de mamá, del vestuario de la escuela), cuyas "ganancias" son invertidas habitualmente en golosinas (chucherías) que se reparten entre los compañeros (a menudo es una manera que tiene el niño de "comprar" las amistades). El *tratamiento* de la cleptomanía, y de otras formas de hurto, también será psicoterápico y, a veces, farmacológico.

Piromanía. Es el fracaso en resistir los impulsos para incendiar y la intensa fascinación que produce el fuego. Los pirómanos recalcitrantes acostumbran a tener por encima de los 12 años. En un 90 por ciento de los casos son varones, con un cociente intelectual inferior al promedio. Debe distinguirse de: la fascinación infantil por el fuego (cerillas, encendedores), que forma parte de la normal investigación del ambiente; el trastorno antisocial de la personalidad, que incendia deliberadamente sin fracaso en el control de impulsos; la esquizofrenia, donde el incendio es una respuesta a ideas delirantes o alucinaciones; el retraso mental orgánico, que no valora las consecuencias del acto. El *tratamiento* es psicoterápico y farmacológico.

Tricotilomanía. Es el hábito manipulativo, compulsivo, de arrancarse el pelo. Fundamentalmente el del cuero cabelludo, aunque también puede ser el de las cejas, pestañas, axilas, tronco o zonas púbicas. Es corriente que los niños jueguen con su pelo y lo manipulen tirando de él (en un 5 por ciento de los que inician la escolaridad) pero, si lo arrancan reiteradamente, dejando placas de alopecia, ya entra dentro del campo patológico, pudiendo continuarse el hábito con tricofagia (ingestión del pelo). Es más frecuente en niñas y es sorprendente que en todas ellas se encuentre una satisfacción especial a tocar todo lo que sea peludo y sedoso, placer que ya es evidente cuando tienen 7 u 8 meses de edad. Acostumbran a ser niños ansiosos e inseguros, con trastornos en la relación materno-filial. El *diagnóstico diferencial* se hará básicamente con la alopecia areata. El tratamiento será psicoterápico y, en ocasiones, farmacológico.

TRASTORNOS POR DÉFICIT DE ATENCIÓN Y COMPORTAMIENTO PERTURBADOR

En este mismo apartado, en el DSM-IV-TR se juntan entidades clínicas aparentemente distintas pero que, en la práctica paidopsiquiátrica, pueden concluir en las mismas anómalas consecuencias. Por un lado, está el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), en la actualidad profusamente diagnosticado y del que se habla mucho en los medios de comunicación y en la prensa especializada (la literatura médica anglosajona ha popularizado las siglas ADHD, iniciales de *attention-deficit/hiperactivity disorder*) y, por otro lado, se incluyen otras dos entidades: el trastorno de conducta o disocial y el trastorno negativista desafiante.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Se expone en el capítulo 22.10.

Trastorno de conducta. Aunque en el DSM-IV-TR se permuta el término llamándolo trastorno disocial, es preferible conservar la traducción más literal de *conduct disorder*: trastorno de conducta. Definido como tal cuando existe un patrón persistente de conducta (que dura seis meses, como mínimo), en el que se violan los derechos básicos de los demás y las normas sociales apropiadas a la edad. Este patrón de conducta se da en casa, la escuela, con los compañeros o en la comunidad. Son trastornos de conducta más serios que las típicas picardías o travesuras de los niños y adolescentes. El DSM-IV-TR, en función de la edad de inicio del trastorno, establece dos subtipos: tipo de inicio infantil, cuando el trastorno de conducta aparece antes de los 10 años de edad y, cuando aparece pasada esta edad, se conoce como tipo de inicio adolescente. También se especifica según la gravedad del trastorno y los daños que cause en: leve, moderado y grave. El cuadro es llamativo y fácil de identificar. La agresión física es bastante frecuente en estos niños, ya que acostumbran a ser ellos los que inician la agresión y pueden ser físicamente crueles con otra gente o con los animales, y con frecuencia destruyen de forma deliberada la propiedad de los demás (esto incluye prender fuego). Pueden implicarse en robos o atracos en los que hay confrontación con la víctima, violación y, en algunos casos, homicidio. El robo encubierto es frecuente. Éste puede ir desde "tomar prestadas" las posesiones de los demás hasta el robo en tiendas, falsificaciones y forzar las viviendas, edificios o coches para entrar a robar. Las mentiras y las trampas en los juegos y en las actividades académicas son una constante. Es frecuente que hagan novillos y se escapen de casa.

Como *sintomatología asociada* se puede observar un uso habitual de tabaco, bebidas alcohólicas u otras drogas, y una conducta sexual de comienzo muy temprano en relación al grupo de niños de su medio. El niño que presenta este trastorno de conducta parece no preocuparse de los sentimientos, deseos y bienestar de los demás, como lo demuestra su comportamiento desaprensivo, sin sentimientos apropiados de culpa o de remordimiento. También puede delatar a sus compañeros, acusándoles de fechorías que no han hecho. Asimismo, tiene una baja autoestima, aunque pueda dar una imagen de "dureza". Son rasgos frecuentes, la baja tolerancia a la frustración, la irritabilidad, el temperamento irascible y la temeridad. Son frecuentes los síntomas de ansiedad y depresión, que pueden justificar diagnósticos adicionales. El rendimiento escolar, particularmente en la lectura y en otras actividades verbales, a menudo está por debajo del nivel esperado en función de su inteligencia. El *diagnóstico diferencial* deberá hacerse fundamentalmente con el trastorno antisocial de la personalidad, con el trastorno de negativismo desafiante y con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Se consideran factores predisponentes los antecedentes por trastorno por déficit de atención con hiperactividad, o trastorno de negativismo desafiante, el rechazo de los padres, la educación inconsistente con disciplina excesivamente rigurosa, la vida en una institución de acogida desde la más temprana edad, los cambios frecuentes de las figuras parentales (padres adoptivos, parientes o padres ocasionales), la ausencia del padre o su dependencia alcohólica, padres que sufren trastorno antisocial de la personalidad y la asociación a grupos marginales y delincuentes. El *tratamiento* tiene una fundamental vertiente preventiva en la que han de emplazarse todas las instituciones sociales (gobernativas, educativas, sanitarias), ejerciendo una auténtica labor de justicia social con igualdad de oportunidades asistenciales al colectivo infanto-juvenil, con la defensa y apoyo de la familia, potenciando sus vínculos de unión y sus valores como estructura estable de convivencia. Cuando el trastorno de conducta se está consolidando, la red de apoyo de la asistencia social tiene un importante papel a desempeñar incidiendo directamente en el hábitat familiar, complementándose con sesiones de terapia familiar, conductual o humanística. Meritoria es la labor que realizan algunos colectivos pedagógicos y laborales (granjas, talleres), en régimen abierto o internado, y hogares sustitutivos. El *tratamiento farmacológico* intenta controlar los accesos de agresividad.

Trastorno negativista desafiante. Está configurado por un comportamiento de desobediencia, *conducta negativista y oposición provocativa* a las figuras que representen autoridad (padres, monitores, educadores). Estos niños o adolescentes utilizan el negativismo, la obstinación, la pérdida de tiempo, la dilación y la resistencia pasiva como instrumentos contra la autoridad externa. El trastorno suele provocar más angustia en los que rodean al negativista que en el propio interesado. Secundariamente existen dificultades familiares y escolares, junto con el uso de sustancias (tabaco, alcohol, marihuana u otras drogas). La edad de comienzo acostumbra a ser antes de los 8 años y no es habitual pasada la adolescencia temprana (de 10 a 13 años). Los primeros síntomas emergen en el hogar pero, con el tiempo, se hacen evidentes en otros lugares. El curso es crónico por lo general y persiste durante años, incluso en la edad adulta. En una significativa proporción de casos esta entidad se manifiesta como un antecedente en el desarrollo de un trastorno de conducta. En los *ante-*

cedentes familiares se encuentra con frecuencia que al menos uno de los padres tiene una historia de trastornos del estado de ánimo, trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de la personalidad antisocial o historia de uso de sustancias. Algunos estudios sugieren que las madres con trastorno depresivo tienen mayor probabilidad de tener hijos con negativismo desafiante, y también se ha visto que este trastorno es más común en familias con serias desavenencias maritales. El *diagnóstico diferencial* tendrá en cuenta que es habitual y normal en los niños en edad preescolar que presenten transitorios comportamientos negativistas y oposicionistas (hay que tener en cuenta que, para hacer el diagnóstico de trastorno de negativismo desafiante, ha de estar presente al menos durante 6 meses); el hecho de que todas las características de este trastorno negativista desafiante están habitualmente presentes en el trastorno de conducta, se hará este diagnóstico cuando proceda, es decir: en los casos en que se presente una evidente transgresión de las reglas sociales (vagabundeo, robo, agresión física), que típicamente no ocurre en el negativismo desafiante; con el déficit de atención con hiperactividad; con los trastornos de los estados de ánimo; con el retraso mental y las psicosis. El *tratamiento*, poniendo énfasis en la acción preventiva a que se hacía referencia en los trastornos de conducta, se basará fundamentalmente en la psicoterapia.

TRASTORNOS DEL APRENDIZAJE

También conocidos bajo la denominación de *trastornos de las habilidades académicas* –que engloba los trastornos de lectura, escritura y cálculo aritmético–, su inclusión en la clasificación de trastornos mentales es motivo de controversia, puesto que algunos niños con estos trastornos no presentan otros signos psicopatológicos y la detección y tratamiento de la categoría más común –el trastorno de la lectura, por ejemplo– podría tener lugar principalmente en la escuela. No obstante, estos trastornos, si bien en rigor podrían ser competencia más propia de la actividad pedagógica, no lo son sus consecuencias, como es el caso del fracaso escolar (véase cap. 22.9).

Trastorno de la lectura o dislexia. El cuadro clínico está constituido por la dificultad para reconocer las palabras y comprender el texto que se intenta leer. El niño acostumbra a tener una capacidad intelectual normal, pero su habilidad para la lectura está por debajo de ella. El espacio bidimensional que alberga el mundo artificial de los símbolos gráficos, las letras, se hace incomprensible y no acierta en la orientación hacia arriba o hacia abajo, hacia la derecha o hacia la izquierda, de determinada letra o palabra. Así, la orientación en el espacio de la hoja de papel impreso hace que la "n" sea indistinta a la "u", la "p" con la "q", la "d" con la "p", y lo mismo sucede con las cifras, por ejemplo, el "9" y el "6". En consecuencia, existen abundantes omisiones, adiciones y distorsiones de las palabras al leer: el disléxico invertirá palabras cortas y similares, como "sol" por "los", "es" por "se" (estrefosimbolia o "lectura en espejo"); efectuará omisiones de letras ("bar" - "ba", "plato" - "pato"), etc., y el resultado será una pobre comprensión de lo leído, llegando a leer de manera mecánica y lentamente. En general, no existe una incapacidad para copiar los textos escritos o impresos. El diagnóstico se establecerá mediante la práctica de pruebas de inteligencia con subtests verbales. Como sintomatología asociada aparecen dificultades en el lenguaje, en la secuencia o ritmo adecuado de las palabras, dificultad en la discriminación de sonidos (por ejemplo, en el dictado), desorientación temporal espacial, el niño no tiene asimilada la noción de derecha-izquierda y es frecuentemente ambidiestro o zurdo, pudiendo presentar signos neurológicos menores, como mala coordinación de movimientos o agnosia digital, especialmente los niños más pequeños. La edad de aparición coincide con la etapa escolar del aprendizaje de la lecto-escritura, pero se precisa una persistencia del trastorno para efectuar el diagnóstico. La incidencia es elevada en la población infantil, afectando a un 10 por ciento, siendo casi el doble de frecuente en los varones. Los *antecedentes familiares* son habituales, en el sentido de dificultades en lectura, lenguaje y habla. En realidad, la dislexia es hereditaria, particularmente en lo que concierne a la línea materna, incluso se cree que el gen responsable se halla en una determinada sección del cromosoma 6. Las *complicaciones derivadas* son las relacionadas con el fracaso escolar. El *diagnóstico diferencial* distinguirá la deficiencia mental (véase cap. 22.13); la enseñanza inadecuada, comprobando que en la misma escuela hay otros niños con dificultades similares; y las anomalías visuales o auditivas.

El *tratamiento* pasa por adecuados programas psicopedagógicos de reeducación en el campo de la pedagogía terapéutica, con cuadernos de ejercicios de diferentes niveles de dificultad en la lecto-escritura, completados con ejercicios para mejorar las habilidades manuales, coordinación de movimientos, esquema corporal y orientación espacial. Ha sido preconizado el uso de ordenadores para superar estos trastornos. A nivel farmacológico puede ensayarse el piracetam.

Trastorno de la expresión escrita o disgrafia. El diagnóstico se hace solamente si este déficit en la escritura interfiere de forma significativa en el rendimiento académico o en las actividades de la vida cotidiana que requieren habilidades en la escritura. En casos marcados, el trastorno aparece hacia los siete años, y en los menos graves no se hace evidente hasta los diez años e incluso más tarde. Como *sintomatología* asociada, es frecuente el trastorno en la lectura (incluso, en algunos casos en que se presente sola la disortografía, suele ser resultante de una dislexia que ya ha sido compensada y superada por el niño) o con el trastorno en el cálculo aritmético (véase a continuación), También hay evidencia de que los trastornos del lenguaje y los déficit perceptivo-motores pueden acompañar a este trastorno. El *tratamiento* es similar al indicado para el trastorno en la lectura.

Trastorno del cálculo o discalculia. El síntoma esencial es una deficiencia significativa en el desarrollo de las habilidades aritméticas o de cálculo matemático. Al igual que la dislexia, tiene su origen en el desconocimiento por el niño de la noción de orientación espacial, ya que las cifras, como las letras, tienen una orientación direccional en el espacio, variando el valor de una misma cifra según su posición. Así, los niños discalcúlicos son incapaces de colocar las cifras siguiendo un orden dentro del número, equivocándose en las operaciones matemáticas con números escritos; por el contrario, el cálculo mental puede ser correcto. Otros tardan en comprender el símbolo abstracto que representa el número. El rendimiento escolar es inferior a su capacidad intelectual. El *diagnóstico* se hace con pruebas de inteligencia que contengan "subtests" de aritmética. La *sintomatología* muestra que, además de no diferenciar la derecha de la izquierda, en algunos niños existe una incapacidad para reconocer los dedos de su mano (agnosia digital), alteraciones en la escritura (disgrafias) y en la copia de dibujo, ejecución de rompecabezas y otras habilidades (apraxia constructiva), conjunto de síntomas conocido como *síndrome de Gerstmann*. Se cree que existe un sustrato orgánico localizado en el hemisferio cerebral derecho, a diferencia de la dislexia, donde estaría involucrado el izquierdo. Se incluiría en el *síndrome de disfunción precoz del hemisferio derecho*: niños introvertidos y tímidos, que no miran a los ojos al ser interrogados; con dificultades emocionales y de relación social, incapaces de mostrar afecto; trastornos en la representación viso-espacial, ignorando la parte izquierda del espacio, por ejemplo, al escribir; dificultades en las habilidades manuales y en aritmética, aunque cuentan con un CI verbal alto. La edad de aparición del trastorno en el cálculo aritmético puede ser ya en el parvulario: tardan en aprender las primeras cifras, cuentan más adelante con la ayuda de dedos, fichas o palitos y algunos presentan precozmente dificultades en el manejo de los dedos. La discalculia asociada a trastornos de la organización espacial suele ser de aparición más tardía. Los *factores predisponentes* pueden ser de orden afectivo, en niños con problemas emocionales y dificultades de comunicación. El diagnóstico diferencial es similar al indicado en la dislexia como, asimismo, el tratamiento.

TRASTORNO DE LAS HABILIDADES MOTORAS

Hay niños que presentan una "pereza" en el desarrollo cronológico esperable por la edad en la aparición de sus habilidades motrices. Son niños que, ya de bebés, son lentos, torpes y patosos en sus movimientos, al mismo tiempo que se muestran rápidos, vivaces y expresivos en su interrelación con el entorno. A medida que crecen y empiezan a andar,

tropiezan con frecuencia, se les caen las cosas y rompen todo lo que tocan (son los *maldresés* de la literatura francesa), siendo la entidad más conocida la que afecta a la maduración de la capacidad de coordinación.

Trastorno del desarrollo de la coordinación. Consiste en un notable déficit en el desarrollo de la coordinación motora que no puede ser explicado por causa de un retraso mental y que no se debe a ningún trastorno físico conocido. En los niños pequeños se puede observar torpeza motora en los hábitos motrices básicos: atarse los zapatos, abotonarse la camisa o abrocharse los pantalones. Mientras que los niños mayores presentan dificultades en diversas actividades motrices: manipulación de rompecabezas, construcciones, juegos de pelota, dibujo y escritura. Como *sintomatología asociada*, pueden aparecer trastornos en el área de la comunicación (véase a continuación), como es el caso del trastorno fonológico (trastorno del desarrollo en la articulación de los sonidos) y los trastornos del lenguaje de tipo expresivo y receptivo-expresivo. El *tratamiento* se fundamenta en las técnicas de psicomotricidad (ejercicios de relajación, coordinación de movimientos), con el apoyo logopédico si hay problemas asociados en la comunicación.

TRASTORNOS DE LA COMUNICACIÓN

En este apartado se incluyen cuatro situaciones que perturban la correcta comunicación del niño a través del lenguaje hablado y que pueden interferir en su aprendizaje escolar y en su proceso de sociabilización: 1) trastorno del lenguaje expresivo; 2) trastorno mixto del lenguaje receptivo-expresivo; 3) trastorno fonológico y 4) tartamudeo.

Trastorno del lenguaje expresivo. Estos niños parecen comprender el lenguaje, pero no pueden expresarse en palabras. La articulación de las pocas palabras que dicen es inmadura en los sonidos más difíciles: t, r, s, z, y, l, que son omitidos o sustituidos por otros. Las palabras más antiguas parecen olvidarse cuando son aprendidas otras nuevas; el niño utiliza estructuras gramaticales por debajo del nivel correspondiente a su edad (vocabulario restringido, frases muy cortas, incluso a los 4 años). Hay asociados a veces otros retrasos del desarrollo y del aprendizaje, especialmente en las tareas que afectan a las habilidades perceptivas o de reconocimiento y reproducción de secuencias de símbolos o ritmos. La incidencia es de 1 cada 1.000 niños. Los antecedentes familiares de trastornos en la articulación del lenguaje y otros específicos del desarrollo son comunes. El *diagnóstico diferencial* deberá hacerse con: el trastorno mixto del lenguaje receptivo-expresivo; el trastorno fonológico; el retraso mental; el déficit auditivo; los trastornos generalizados del desarrollo (trastorno autístico y otros) y la afasia adquirida. El *tratamiento* consistirá en programas de estimulación del lenguaje, a base de sesiones de logopedia y ortofonía.

Trastorno mixto del lenguaje receptivo-expresivo. Su cuadro está representado por una deficiencia en la comprensión y en la expresión verbal del lenguaje. Estos niños presentan dificultades en la percepción sensorial o reconocimiento de los símbolos auditivos (sonidos), o de los símbolos visuales (dibujos); en la integración de símbolos, o sea, la habilidad para relacionar los símbolos auditivos o visuales, como, por ejemplo, reconocer que un zapato y un calcetín están relacionados en algún sentido; en el almacenamiento de recuerdos o habilidad para reproducir una serie de estímulos visuales algún tiempo después de haber sido presentados y capacidad para reconocer o reproducir series de símbolos. Asociados pueden existir hipoacusia parcial para los tonos puros, resistencia a la activación auditiva e incapacidad para localizar las fuentes de sonido; a menudo, retraso moderado en el desarrollo de las actividades motoras y, casi siempre, dificultades para leer y deletrear. En algunos casos han sido evidenciadas alteraciones del EEG, habitualmente bilaterales. La incidencia de este trastorno parece ser de 1 entre 2.000 niños. Conviene establecer el *diagnóstico diferencial* con las mismas entidades citadas en el trastorno previo. El *tratamiento* también cae en el campo logopédico-ortofónico.

Trastorno fonológico. Esta alteración consiste en dificultad para desarrollar articulaciones de los sonidos que se adquieren tardíamente, como: ñ, l, r, ch, y manifiesta omisiones o sustituciones de estos sonidos, dando la impresión de "una conversación de bebé". El proceso abarca desde la articulación incorrecta de un sonido o balbuceo a la pronunciación incorrecta de varios sonidos, por ejemplo, s, z, sh, ch, en el "ceceo". Por el contrario, el vocabulario y la gramática están dentro de la normalidad adecuada para la edad. Pueden existir dificultades moderadas en la lectura. La incidencia es doble en los niños varones: 6% de niños y 3% de niñas en edad escolar. Los antecedentes familiares son más frecuentes. Cabe la confusión con otras alteraciones de la comunicación. El *tratamiento* es a base de programas de estimulación del lenguaje, a cargo de personal experimentado en técnicas logopédicas y ortofónicas.

Tartamudeo. Es un trastorno de la comunicación que también se conoce por *disfemia* o espasmofemia, que se manifiesta por repeticiones frecuentes de palabras, prolongaciones de sonidos, sílabas o palabras, frecuentes pausas o titubeos que interrumpen la fluidez del lenguaje. La intensidad varía según las circunstancias ambientales (entrevistas, exámenes orales), Curiosamente, en los casos marcados no hay tartamudez durante la lectura, el canto o en la conversación del niño con objetos inanimados o con animales domésticos. La *sintomatología asociada* es bien conocida: el temor anticipatorio del tartamudo, con evitación de sonidos particulares como determinadas palabras de difícil pronunciación o situaciones donde el tartamudeo se prevé, así como parpadeo, tics, temblores de los labios o de la mandíbula, o sacudidas de la cabeza. La edad de comienzo es habitualmente antes de los 12 años, con picos de máxima incidencia de comienzo entre los 2 y 3 años (en esta franja de edad se conoce como "tartamudeo fisiológico") y entre los 5 y 7. Hasta un 80% de los casos se recuperan espontáneamente, en especial si son leves, mientras que otros tienden a la cronicidad, con períodos de remisión y de exacerbaciones. Los *antecedentes familiares* no son raros. Los *trastornos de lateralización* (zurdos y dominancia cruzada) son frecuentes en estos niños: la incidencia es del 1 por ciento en niños cuyo tartamudeo persiste hasta la adolescencia. Son *complicaciones* la inhibición en las relaciones entre compañeros y dificultades en el rendimiento escolar, pudiendo llegar algunos niños al total mutismo. No son posibles los errores diagnósticos, pero se tendrá en cuenta la disfonía espástica, el lenguaje desordenado farfullero, con una anómala fluidez de las palabras por excesiva rapidez, de la cual no es consciente el propio niño, mientras que el tartamudo es dolorosamente consciente de su alteración. El *tratamiento* se basará en la logopedia, técnicas de relajación, control de movimientos respiratorios y la utilización de algún fármaco ansiolítico (tipo diazepam), aunque en las formas leves es suficiente con tranquilizar al niño y familia, dando consejos para no reforzar el trastorno.

Inadaptación a la escuela y fracaso escolar. Se revisa en el capítulo 22.9.

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

Son motivo habitual de preocupación de los padres. Se dice que la patología de la alimentación tiene raíces arcaicas, tan primitivas como la formación embriológica del aparato digestivo, una de las primeras estructuras formadas en la vida fetal. Es, pues, razonable pensar que el ser humano, desde los primeros meses de la vida, recurre a manifestarse a través de su aparato digestivo, elaborando progresivamente sus hábitos alimentarios, que utiliza como medio privilegiado para actuar sobre el ambiente

En el capítulo 22.6 se exponen los trastornos de la conducta alimentaria, incluidos bulimia y pica.

Vómito psicógeno. Denominado así al presuponer que ya se han descartado todas las etiologías orgánicas, quedando, pues, el síntoma vómito como un mecanismo defensivo del niño ante situaciones adversas, como es el caso, por ejemplo, del lactante vomitador que aprende a provocarse el vómito como muestra de rechazo o manipulación del ambiente. Una variante, con posible fundamento psicógeno, son los llamados *vómitos*

cíclicos. El cuadro clínico consiste en crisis de vómitos incoercibles, que se suceden tres o cuatro veces por año, o bien cada mes, durando varias horas o varios días seguidos, y van asociados con extrema sed, cefaleas, estreñimiento y, a menudo, algo de fiebre, con una facies demacrada y expresión ansiosa. La edad de comienzo es alrededor de los dos años, persistiendo hasta la pubertad, en que acostumbra a cesar. La vida del niño es normal cuando está libre de estos episodios. La acetona (cuerpos cetónicos), que se encuentra en la orina de estos niños durante las crisis de vómitos y a la que antaño se daba gran importancia como causa responsable (incluso se les llamaba "vómitos acetonémicos") es el resultado del forzoso ayuno a que obligan los vómitos. Estos niños muestran a veces un patrón común: impresionables, nerviosos, delicados de constitución, que se marean en los viajes y con miedo a la pérdida de la madre. Los vómitos cíclicos pueden aparecer en momentos críticos (enfermedad, accidente, disgusto). Las características familiares coinciden con un clima de ansiedad de los padres y una "historia de pérdidas" (abortos, enfermedades, muertes o desapariciones). El *diagnóstico diferencial* se hará con los numerosos procesos orgánicos que cursen con *vómitos recurrentes*. Se ha descrito relación con la epilepsia y la migraña, aparte los trastornos primarios de la motilidad del tubo digestivo. En ocasiones se comprueba la existencia de un fondo alérgico. El *tratamiento* será sintomático, con fármacos antieméticos (metoclopramida, domperidona), sin olvidar el adecuado soporte psicoterápico (terapia familiar) y otras medidas (véase cap. 15.9).

Obesidad. Aunque es revisada a fondo en el capítulo 11.13, interesa subrayar algunos aspectos psicológicos. Es posible apreciar una tipología determinada de estos niños centrada en la contraposición entre "anorexia-delgadez-hiperactividad" y "polifagia-obesidad-pasividad": acostumbran a ser callados, apáticos, tímidos, inestables emocionalmente (con reacciones súbitas de cólera), enuréticos y con el esquema corporal perturbado. A veces hay mal rendimiento escolar, básicamente determinado por una falta de integración escolar, ya que son niños objetos de burla por parte de sus compañeros (es más frecuente el *bullying*, sobre todo en los chicos), no participan en los juegos ni deportes escolares. Entre otros existen problemas de identidad, por ejemplo, en el área sexual, ya que los "neumáticos" o "michelines" de grasa no permiten visualizar los genitales. Entre las etiologías de las obesidades psicógenas, una de las más importantes es la actitud sobreprotectora –y sobrealimentadora– de la madre, que impide al niño buscar otras necesidades y satisfacciones. El tratamiento psicológico se centrará en combatir la hiperfagia mantenida por el clima familiar (terapia familiar) y el empleo de técnicas de modificación de la conducta (terapia conductual).

TRASTORNOS DE TICS

Se incluyen en el interesante capítulo de la neuropediatría de los trastornos del movimiento *y se revisan con detalle en el capítulo 23.13*, interesando aquí su cita porque también son una parte de la paidopsiquiatría y a veces tienen un importante componente psicológico. El fenómeno más representativo de este apartado son los movimientos rápidos, repetitivos e involuntarios de un grupo de músculos esqueléticos relacionados funcionalmente, carentes de finalidad como acto motor, o bien una producción involuntaria de ruidos y palabras (ya Charcot había llamado a los tics "caricaturas de actos naturales"). El origen de la palabra tic es oscuro; lo más probable es que se trate de una simple onomatopeya que imita un ruido seco y repetido como el tic-tac de un reloj.

TRASTORNOS DE LA ELIMINACIÓN

Se incluyen en este grupo dos entidades básicamente pediátricas, como son la enuresis y la encopresis. En el caso de la enuresis –habitualmente emisión involuntaria de orina preferentemente de carácter nocturno–, se cuestiona en la actualidad su inclusión en el contexto de trastornos mentales, debido a la alta frecuencia de la misma en la población infantil que sigue los patrones de total normalidad psicológica (véase cap. 22.7: encopresis, y cap. 22.8: enuresis).

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Son los que más preocupan y producen mayores trastornos familiares, ya que ponen en marcha una dinámica en espiral creciente de ansiedades, tanto en los padres como en los hijos, a medida que se acerca la noche, y que se traducen en claudicaciones educativas y alteraciones en la consolidación del hábito de dormir, como son: acostarse tarde el niño, porque no quiere ir a la cama; excesivos rituales de adormecimiento, con exigencia de acompañamiento de los padres; dormir en la cama matrimonial, con los consiguientes trastornos en la relación de la pareja, etc. (véase cap. 22.11).

TRASTORNOS GENERALIZADOS DEL DESARROLLO

Se caracterizan por una perturbación grave y generalizada de varias áreas del desarrollo madurativo del niño, como las habilidades para la interacción social, las habilidades para la comunicación o la presencia de comportamientos, intereses o actividades estereotipadas. Este apartado incluye el trastorno autista, el trastorno de Rett, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno de Asperger. Cada uno de estos trastornos suele ponerse de manifiesto durante los primeros años de la vida y acostumbran a asociarse a algún grado de deficiencia mental. A veces, los trastornos generalizados del desarrollo se observan en otras enfermedades, como anormalidades cromosómicas, infecciones congénitas y anormalidades estructurales del SNC.

Trastorno autista. A menudo el trastorno autista es denominado autismo infantil precoz, autismo infantil o autismo de Kanner. La introducción del término "autismo" se debe al psiquiatra alemán Eugen Bleuler, en 1911, que lo tomó del vocablo griego autos, cuyo significado literal es "limitación al sí propio" o a sí mismo. En 1943, el pionero de la psiquiatría infantil mundial, el pediatra norteamericano Leo Kanner, publica los primeros 11 casos, que habían presentado "tendencia al retraimiento antes de cumplir el año de edad", proponiendo denominar a este proceso: autismo infantil precoz. Según Kanner, el denominador común de estos niños es su imposibilidad de establecer, desde el mismo comienzo de la vida, conexiones ordinarias con las personas y las situaciones.

Las *características diagnósticas* se pueden resumir en 14 puntos que elaboraron Clancy y cols. Si el niño presenta 7 puede efectuarse con seguridad el diagnóstico de autismo: 1) gran dificultad en mezclarse y jugar con otros niños; 2) se comporta como si fuera sordo (por ejemplo, no pestañea ante ruidos fuertes y repentinos, pero, por el contrario, muestra un fino oído a sonidos muy tenues que puedan interesarle: crujido de un papel, cascar nueces, etc.); 3) gran resistencia a cualquier aprendizaje; 4) ningún miedo a peligros reales; 5) se resiste a los cambios de rutina (con reacciones muy explosivas a cualquier cambio ambiental o de su mobiliario habitual); 6) prefiere indicar sus necesidades a través de gestos (pero "no apunta" al objeto que pretende, sino que "toma la mano" del adulto, de una manera mecánica, como si fuera una prolongación de la suya); 7) ríe fuera de lugar y sin motivos aparentes (también llantos sin causa evidente); 8) no realiza los abrazos afectuosos propios de un niño (falta la "actitud de anticipación", propia del niño pequeño cuando se le muestra el deseo de cogerlo en brazos); 9) derrocha una actividad física exagerada (sin noción del peligro real); 10) falta de contacto con la mirada (*eye contact*) (no establecen a los 3 meses el "primer organizador" de Spitz: la sonrisa de reconocimiento ante un rostro familiar); 11) apego inadecuado a un objeto determinado o a varios objetos; 12) atracción por los juguetes que tienen piezas giratorias (como, por ejemplo, ruedas o peonzas); 13) juegos excéntricos prolongados y repetitivos, y 14) comportamiento siempre distante y reservado. En el diagnóstico de trastorno autista, el DSM-IV-TR define con precisión que la alteración debe manifestarse antes de los 3 años de edad. En una minoría de casos, los padres relatan una regresión del desarrollo del lenguaje, generalmente manifestada por el cese del habla después de que el niño ha adquirido 5 a 10 palabras. Por definición, si existe un período de desarrollo normal, éste no puede extenderse más allá de los 3 años.

En la mayor parte de los casos existe una deficiencia mental (con un CI que va de 35 a 50). Son frecuentes las alteraciones del EEG, incluso

en ausencia de trastornos convulsivos. Últimamente se comunican hallazgos anormales en la neuroimagen cerebral (TC, RM), pero aún sin poder identificar alteraciones específicas. A veces el trastorno se presenta asociado a una enfermedad neurológica o de causa infecciosa, como, por ejemplo: encefalitis, fenilcetonuria, esclerosis tuberosa, síndrome del X frágil, anoxia connatal o rubéola materna. Alrededor del 25 por ciento de los casos experimenta crisis convulsivas, particularmente al llegar a la pubertad. Los estudios epidemiológicos sugieren una incidencia de 2-5 casos por cada 10.000 personas, con una frecuencia tres veces mayor en los niños que en las niñas. Respecto a los *antecedentes familiares* se evidencia que el trastorno autista es 50 veces más frecuente en los familiares de los niños afectados que en la población general. El *diagnóstico diferencial* se hará básicamente con los otros trastornos generalizados del desarrollo (véase a continuación). Fuera de ellos hay que considerar la esquizofrenia de inicio infantil. En el mutismo selectivo, el niño muestra unas habilidades de comunicación adecuadas. En los trastornos del lenguaje expresivo y receptivo-expresivo sólo hay afectación de la comunicación. Con el retraso mental puede haber dificultades diferenciales con el trastorno autista, ya que a veces se trata de un diagnóstico adicional. Las estereotipias motoras del cuadro autista deben diferenciarse del trastorno de movimientos estereotipados, El *tratamiento* es arduo, basado en las técnicas psicopedagógicas, con ejercicios cognitivo-conductuales de "encadenamientos" de secuencias de conductas deseables y extinción de las anómalas, conjuntamente con el apoyo de las sesiones de terapia familiar, y la ayuda de fármacos (risperidona) que favorezcan la interacción social de estos niños y mejoren sus habilidades.

Trastorno de Rett. La característica esencial es la presentación de múltiples déficit específicos tras un período de funcionamiento normal después del nacimiento. Estos niños muestran un período prenatal y perinatal aparentemente normal, lo mismo que el desarrollo psicomotor durante los primeros 5 meses de vida. En el nacimiento el perímetro craneal también se sitúa dentro de los límites normales pero, entre los 5 y los 48 meses de edad, el crecimiento craneal se desacelera. Entre los 5 y 30 meses de edad se produce una *pérdida de habilidades* manuales intencionales previamente adquiridas, con la eclosión de unos característicos movimientos manuales estereotipados, que semejan escribir, golpeteo de los dedos sobre la mesa o lavarse las manos. Progresivamente aparecen alteraciones de la coordinación de la marcha y de los movimientos del tronco, conjuntamente con una grave alteración del desarrollo del lenguaje expresivo y receptivo. Sólo ha sido diagnosticado en mujeres (véase cap. 22.13). El *tratamiento* es, fundamentalmente, rehabilitador, basado en programas de psicomotricidad adecuados, con la ayuda de medicación de apoyo sintomático, similar a la indicada en el trastorno autista.

Trastorno desintegrativo infantil. En esta entidad psicopatológica se aprecia en múltiples áreas de actividad del niño una marcada regresión tras un período de por lo menos 2 años de desarrollo aparentemente normal. Así, tras los primeros 2 años de vida, pero siempre antes de los 10 años de edad, el niño experimenta una pérdida clínicamente significativa de habilidades adquiridas anteriormente, por lo menos en dos de las siguientes áreas: lenguaje expresivo o receptivo; habilidades sociales o comportamiento adaptativo; control intestinal o vesical; juego y habilidades motoras. Una vez instaurado plenamente el cuadro clínico, *éste se asemeja al trastorno autista*. El *tratamiento* es, básicamente, rehabilitador.

Trastorno de Asperger. Presenta una alteración grave y persistente de la interacción social con un inicio en el niño algo posterior al del trastorno autista o, por lo menos, es reconocido algo después. En contraste con el trastorno autista, no existen retrasos en el desarrollo del lenguaje clínicamente significativos. Aunque la presencia de rasgos de retraso motor o torpeza motora puede ser observada durante el período preescolar, las deficiencias en la interacción social suelen manifestarse en el contexto de la vida escolar, como serán la falta de empatía, no exteriorización de la afectividad, intereses peculiares y extravagantes (por ejemplo, fascinación por los horarios de trenes, preocupación persistente por determinadas partes de objetos), movimientos estereotipados y repetitivos (por ejemplo, sacudir o girar manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo). La incidencia de este trastorno es sumamente rara.

ESQUIZOFRENIA

Esta psicosis comienza frecuentemente en la *edad juvenil*, de tal manera que una de sus cuatro variantes, la hebefrenia, significa etimológicamente: locura de los jóvenes. Ciertamente, la enfermedad es *muy rara antes de los 15 años* y después de los 40-50. Es importante que el pediatra conozca que hay formas de comienzo súbito y florido, en las cuales un joven que hasta el día anterior aparentaba absoluta normalidad, amanece con alucinaciones y delirios. Paradójicamente, estas formas de comienzo brusco son las de mejor pronóstico, presentándose en muchos casos una sola vez en la vida. Por lo tanto, en estas situaciones hay que ser muy cautos en poner la etiqueta de "esquizofrenia", porque puede tratarse de una *bouffée* delirante aguda, de inicio súbito y evolución bastante rápida (desde un par de semanas hasta 2 ó 3 meses como máximo), con desaparición total del delirio y retorno al estado anterior. Habitualmente se trata de un adolescente ya de por sí reservado, que progresivamente se va aislando del entorno familiar y de sus amistades, volviéndose indiferente a las penas y alegrías, desinteresándose de las distracciones que antes le apetecían, reduciendo su actividad cotidiana. Se vuelve demasiado serio para su edad, y se sumerge en actividades sumamente absorbentes y solitarias (filosofía, política, etc.) o por actividades excéntricas y que desconciertan a su familia, por la cual siente una marcada hostilidad.

El *diagnóstico* se realiza por la presencia de unos síntomas característicos (aunque no siempre están presentes), que afectan las siguientes áreas: 1) contenido del pensamiento, con ideas delirantes, a menudo de tipo persecutorio; 2) curso del pensamiento, con pérdida de la capacidad asociativa (las ideas cambian de un tema para otro sin relación); 3) percepción, con la presencia de alucinaciones, siendo las más frecuentes de tipo auditivo (voces que le insultan o le inducen a hacer algo); 4) afectividad que acostumbra a estar embotada, con notable reducción en la manifestación de los afectos, con voz monótona y facies inexpresiva, y 5) sentido del *yo*, con perplejidad acerca de la propia identidad y significado de la propia existencia. Por definición, el diagnóstico de esquizofrenia el cuadro clínico debe tener una duración mínima de 6 meses. El *tratamiento* consistirá, además del imprescindible apoyo psicoterapéutico (terapia familiar y personalizada), en el manejo adecuado de fármacos neurolépticos o antipsicóticos atípicos (véase cap. 22.12).

TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS

Este amplio apartado contempla la utilización de determinadas sustancias que alteran el estado de ánimo o la conducta, cuyo uso y abuso conducen a menudo a la dependencia. Los niveles de contacto de la población con la droga son, sucesivamente: uso, abuso y, por último, dependencia de las drogas. Estos grados permiten establecer unos criterios para el diagnóstico del abuso y de la dependencia a determinadas sustancias específicas: alcohol, barbitúricos, sedantes o hipnóticos, opiáceos, cocaína, anfetaminas o simpaticomiméticos de acción similar, fenciclidina (PCP) o arilciclohexilaminas, alucinógenos, cannabis, tabaco, pasando por las modernas variedades químicas, como: el crack, el basuco, el éxtasis, el ice, etc., de tremendo poder destructivo. Para más datos, véase el capítulo 13.8. El *tratamiento* tiene una evidente vertiente profiláctica que se apuntala en la armonía del ámbito familiar y en la ética de la sociedad. Como posibles soluciones para la erradicación de la drogadicción se proponen: voluntad política de los gobiernos, para eliminar el tráfico de drogas; información objetiva a los niños y jóvenes; eliminar los estímulos sociales como publicidad en los medios de comunicación que inciten a la drogadicción (retrasar en el posible el inicio del niño con las mal llamadas "drogas blandas" (alcohol, tabaco): que no sea nunca antes de los 15 años); predicar con el ejemplo a nivel familiar y escolar, evitando mensajes contradictorios; ofrecer alternativas válidas para el tiempo libre de los niños y adolescentes (cultura del ocio); y adecuada asistencia en centros abiertos flexibles para la desintoxicación de los adolescentes y jóvenes que ya estén "enganchados" en la droga (véanse capítulos de

Adolescencia) procurándoles una auténtica inserción social, y que sepan valorarse como personas, recuperando su dignidad perdida. Así hace, por ejemplo, el Proyecto Hombre, que es uno de los sistemas de rehabilitación que consigue mejores resultados. Todavía merece añadir los siguientes *puntos de reflexión*: 1) se ha puesto demasiado énfasis en las drogas: el fenómeno de la drogadicción, más que la acción farmacológica de una sustancia que interactúa con un organismo vivo, es una respuesta del ser humano: no es un problema de drogas, es un problema de personas; 2) el adolescente coloca la droga en el lugar que él desea y su acción no depende tan sólo de las características de la sustancia química, sino de todo lo que de ella se espera, de lo que busca quien la consume y del vacío que tiene que llenar; 3) creer que las drogas van a desaparecer es una ingenuidad: las drogas han venido para quedarse; 4) es necesario un plan educativo-social que prepare a los niños a vivir en un mundo con drogas y que sepan decir NO. También aquí interviene la *resiliencia*. Gracias a ella puede explicarse por qué algunos niños, en circunstancias muy adversas, con deterioro familiar y social, entorno de drogadicción y delincuencia, consiguen sobreponerse a estas negativas condiciones de vida y salirse de ellas. Antaño se les llamaba "invulnerables", y hoy se les conoce por "el orgullo de sobrevivir".

PROBLEMAS DE RELACIÓN

En la actualidad es frecuente la lógica necesidad de ampliar el ámbito asistencial a todo el marco familiar del niño, incluyendo la orientación de la problemática personal de los padres, actividad profesional que se puede denominar como *psiquiatría de la familia*. Es conocido que, dentro del sistema familiar, inciden fuerzas centrípetas (tendentes a cohesionar a los miembros de la familia y a fusionar sus estructuras) confrontadas a fuerzas centrífugas, que actúan favoreciendo la independencia y salida de sus miembros de la estructura familiar. La *familia*, como un sistema vivo en crecimiento continuo, tiene que adaptarse a las necesidades que van planteando sus propios subsistemas, parental, matrimonial, fraterno, etc., que van evolucionando, como es el paso, por ejemplo, de la pareja sin hijos a tener descendencia; el niño que se transforma en adolescente; la emancipación de los hijos (aunque cada vez sea más tardía); la desaparición o fallecimiento de uno de los padres; la situación de paro laboral, etc. La estructura familiar pasa por etapas de estabilidad y por otras de cambio, para irse adaptando a las circunstancias que se le plantean: de no hacerlo a tiempo, pueden surgir patologías familiares que precisarán de un nuevo reajuste de su estructura.

Problemas paterno-filiales. En ninguna otra época ha habido tal capacidad de interrelación entre padres e hijos como en la actual. La distancia entre las generaciones se ha acortado. La comunicación puede ser muy fluida, en ambas direcciones. No obstante, hay problemas de relación paterno-filiales, tanto en la etapa infantil como en la adolescencia. Cuando el niño es pequeño, puede ser sobreprotegido y entronizado y entonces tiene grandes posibilidades de convertirse en tirano, acaparando excesivo poder e intentando dominar y manipular el entorno familiar, con los consiguientes problemas de relación interfamiliar, siguiendo un modelo circular que afecta a todos sus miembros, como en el siguiente ejemplo: el niño tiene una rabieta, ambos padres discrepan de cómo tienen que actuar, discuten entre ellos y el niño consigue lo que pretende. A medida que el niño crece, algunos padres ven sus intentos por ganar autonomía como una "rebeldía" hacia su autoridad parental e imponen, entonces, mayor disciplina, la cual, a su vez, provoca actitudes de rechazo por parte del hijo. Estas situaciones encuentran su máximo exponente en la etapa de adolescente, en donde los enfrentamientos paterno-filiales pueden llegar a crear actitudes de gran violencia emocional e incluso física. La información médico-psicológica adecuada para cada familia problemática puede desactivar los trastornos de relación y mejorar la convivencia entre padres e hijos.

Problemas conyugales. La "plaga del divorcio", como ha sido denominada a la creciente actitud de las parejas que deciden terminar su vida en común, conlleva unas reacciones de los hijos, que no están impasibles ante este importante acontecimiento en su desarrollo vital. La actuación del profesional del ámbito médico o psicológico debe intentar en lo posible rehacer la maltrecha alianza, aportando ayudas para que resurja el vínculo de amor entre sus miembros y éstos perseveren en su vida matrimonial estable. A menudo, la separación deja amargas secuelas en los miembros de la pareja (al menos, para uno de ellos) y en los hijos. No hay que olvidar que las dos funciones primordiales del marco familiar son: la estabilización de la personalidad de los adultos, y la sociabilización de los hijos y ambas funciones pueden declinar en el divorcio. En los niños produce: sensación de vulnerabilidad y ansiedad, como respuesta central; aparición de miedos, tristeza y lástima (enorme sentimiento de pérdida); síntomas agudos de depresión; fantasías de reconciliación de los padres; preocupación por la suerte de los padres; sentimiento de rechazo y abandono; conflicto de lealtades, de modo que el niño evita dar pasos hacia uno u otro progenitor y termina en la soledad; cólera con aumento evidente de la agresividad y sentimientos de culpa, especialmente en niños pequeños por debajo de los 8 años. La asistencia de estos niños debe hacerse mediante sesiones de terapia familiar, con la participación activa de ambos padres (bien sea en sesiones conjuntas o por separado), concienciando a ambos progenitores en la idea de que ambos pueden haber fracasado en su relación como cónyuges, pero que esto no quiere decir que hayan fracasado en su ejercicio como padres y que deben seguir funcionando como tales. En las sesiones psicoterapéuticas hay que: evitar que el niño se convierta en el centro de los conflictos parentales; que no se establezcan alianzas de un padre con el hijo en contra del otro; que el régimen de visitas del padre ausente se consolide bien, advirtiendo a los padres de que, cuanto más dure el odio entre ellos, más durarán los conflictos del niño, animando a que los padres no renuncien a sus funciones y que, por encima de sus desavenencias, el hijo sienta que sus padres le siguen queriendo (véase cap. 25.3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 2002.
- Castells P. Guía práctica de la salud y psicología del niño. 5ª ed. Barcelona: Planeta, 1999.
- Castells P. Nunca quieto, siempre distraído. ¿Tendrá TDAH? Madrid: Espasa Calpe, 2006.
- Castells P. Paidopsiquiatría. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001.
- Castells P. Separarse bien. Pensando en los demás y en uno mismo. Madrid: Espasa Calpe, 2005.
- Castells P, Silber TJ. Guía práctica de la salud y psicología del adolescente. 6ª ed. Barcelona: Planeta, 2006.
- Domènech Llaberia E, Claustre Jané M. Actualizaciones en psicopatología infantil II (de cero a seis años). Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona, 1998.
- Fearon P, Hotop M. Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in adulthood. *BMJ* 2001; 322: 1145-8.
- Fleta Zaragozano J, Zapata Usábel M, López Moreno MJ. Síndrome de Asperger asociado a macrosomía y trastorno de identidad sexual. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 366-8.
- Goodman E, Whitaker RC. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics* 2002; 109: 497-504.
- Griddiths LJ, Wolke D, Page AS et al. Obesity and bullying: different effects for boys and girls. *Arch Dis Child* 2006; 91: 121-5.
- Javaloyes Sanchís MA. Autismo: criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial. *Pediatr Integral* 2004; VIII (8): 655-62.
- Mardomingo MJ. Psiquiatría para padres y educadores. Madrid: Ed. Narcea, 2002.
- Mateu Sancho J, Castells Cuixart P. El niño diferente. Barcelona: Hispano Europea, 2005.
- Mateu Sancho J, Castells Cuixart P. El adolescente problemático. Barcelona: Hispano Europea, 2004.
- Nechay A, Ross LM, Stephenson JBP et al. Gratification disorder ("infantile masturbation"): a review. *Arch Dis Child* 2004; 89: 225-6.

22.3 Trastorno del desarrollo psicomotor

P. Póo

El trastorno del desarrollo psicomotor (TD), considerado como una desviación significativa del "curso" normal del desarrollo, es un problema frecuente en pediatría. Existen diferentes concepciones de los TD así como formas de clasificarlos. Un concepto restringido de los TD incluiría sólo los trastornos graves o permanentes, como el retardo mental, la parálisis cerebral y las deficiencias sensoriales, como la ceguera o sordera profunda y el autismo. Estos afectan aproximadamente a un 2% de los niños menores de 4 años; habitualmente dan manifestaciones en los primeros meses o años de vida y permiten realizar un diagnóstico e iniciar una intervención terapéutica temprana. Una interpretación más amplia de TD incluye alteraciones como el retraso de lenguaje, el retraso evolutivo, los trastornos de conducta y las dificultades de comunicación, todos ellos menos graves. En el concepto más amplio, se incluyen trastornos más leves o transitorios, tales como niños con dificultades de comunicación, trastornos de la coordinación motriz o desviaciones leves de la normalidad. En estos casos leves la evolución es variable, incluso algunos evolucionan favorablemente de forma espontánea. La OMS ofrece unos datos similares, cifrando la discapacidad en la infancia alrededor de una 2,5%, a este porcentaje se añade otro 2,5% de niños que presentan trastornos más leves o transitorios, y otro 2,5% aproximadamente que se encuentran en situación de riesgo de sufrir algún trastorno importante del desarrollo. Según los diferentes estudios y considerando este sentido amplio de TD, se puede concluir que entre un 7 y un 15% de los niños menores de 4 años pueden presentar, de forma permanente o transitoria, algún TD y precisar atención precoz. En todos los casos está indicado realizar un diagnóstico diferencial y una orientación terapéutica adecuada.

CLASIFICACIÓN

Una clasificación de los TD que puede ser de utilidad para la orientación terapéutica es la utilizada en el ámbito de la atención precoz (libro blanco de la atención precoz), que incluye una serie de situaciones en parte ya analizadas al mostrar el terreno de la paidopsiquiatría y, más adelante, a propósito de la discapacidad psíquica y parálisis cerebral:

Trastorno en el desarrollo motor (se incluyen distintas formas y grados de parálisis cerebral, miopatías, espina bífida) y también diferentes disfunciones motrices menores (retardo motor, torpeza en la motricidad amplia o fina).

Déficit o trastorno en el desarrollo cognitivo (diferentes grados de retraso mental o trastornos específicos en el procesamiento cognitivo).

Déficit sensorial (deficiencias visuales o auditivas graves).

Trastorno en el desarrollo del lenguaje (dificultades en el desarrollo de las capacidades comunicativas y verbales, tanto a nivel de comprensión como de expresión o de articulación).

Trastorno generalizado del desarrollo (espectro autista).

Trastorno de conducta (se incluyen niños que presentan formas de conducta inadecuadas y a veces perturbadoras, irritabilidad, trastorno oposicionista, trastorno compulsivo).

Trastorno emocional (angustia, inhibición, síntomas y trastornos del humor).

Trastorno en el desarrollo de la expresión somática (alteraciones del sueño, de la alimentación).

Retardo evolutivo o niños con retraso evolutivo y que no se sitúan en ninguno de los apartados anteriores. Con frecuencia constituye un diagnóstico provisional, que evoluciona hacia la normalidad o, en otros casos, a trastornos en el ámbito cognitivo.

Ante un posible desarrollo anormal o atípico en la primera infancia siempre surgen diversos interrogantes: ¿cuál es la causa de la desviación?, ¿es una variante del desarrollo, un retraso evolutivo?, ¿qué tipo de trastorno presenta?, ¿cuál es la perspectiva evolutiva?, ¿existe algún tratamiento curativo o paliativo?, ¿qué se debe hacer? Como se dice a propósito del desarrollo psicomotor (véase cap. 13.3), no existe una línea clara que delimite lo normal de lo patológico, pero "cuanto más lejos del promedio se encuentre un niño, en cualquier aspecto, es menos probable que sea normal".

VALORACIÓN DEL DESARROLLO PSICOMOTOR

La evaluación del desarrollo psicomotor se considera parte fundamental en los protocolos de medicina preventiva, ya que la detección de los TD ha pasado a ser un aspecto principal de la atención pediátrica primaria. El pediatra puede ser el primero o el único profesional que establece contacto con niños de corta edad y sus familias, por lo que debe adquirir habilidades para valorar y detectar si el niño se desvía de la normalidad y remitir para valoración adicional a los centros especializados. Por muchas razones, la valoración del desarrollo es importante: la mayoría de los padres quieren saber si su hijo se está desarrollando normalmente, sobre todo si existen antecedentes de otro hijo con algún déficit o si ha habido alguna anomalía durante el embarazo o parto. Otras veces, unas características físicas peculiares o conducta inusual hacen necesaria la valoración del desarrollo, para detectar si existe alteración del mismo (véase cap. 22.13).

La *actitud observadora del pediatra* sobre la evolución psicomotriz del niño debe estar siempre presente, desde la primera consulta, para descubrir si presenta TD o si está en situación de riesgo de presentarlo. Se deben tener en cuenta diferentes procedimientos y fuentes de información respecto a la evolución del niño: la valoración cuidadosa de las preocupaciones de los padres, la observación reiterada del niño y la aplicación sistemática de algún instrumento de cribado. La AAP recomienda la utilización de pruebas estandarizadas para detectar problemas de desarrollo, como parte sistemática de las visitas preventivas de salud. La identificación de los TD basándose solamente en la impresión clínica o subjetiva del médico es insuficiente. Así se detectarían, antes de la edad escolar, menos del 50% de los niños con TD. Por tanto, son útiles en este sentido *pruebas de cribado* o de *screening*, es decir, instrumentos de examen destinados a detectar, de una manera rápida y sencilla, una gran parte de los niños que presentan desviaciones de la normalidad. No son instrumentos de medida del desarrollo, sólo instrumentos de detección. La *prueba de cribado de desarrollo* más difundida y adaptada a muchos países es el *DDST* (*Denver Developmental Screening Test*). En nuestro medio la tabla de desarrollo Llevant y Haizea-Llevant, se está utilizando cada vez más en los protocolos de medicina preventiva en la edad pediátrica (véase cap. 22.1). El objetivo principal es la *detección temprana de los trastornos psicomotores*. Cuanto antes se actúa sobre un problema de desarrollo o un daño cerebral, mayores serán las posibilidades terapéuticas y de prevención secundaria de los defectos añadidos. Los niños con sospecha de TD deben someterse a una valoración médica y del desarrollo más específica y, si se confirma el trastorno, iniciar una intervención terapéutica. El diagnóstico debe hacerse a partir de la valoración de los antecedentes familiares y personales, de una exploración clínica y de una valoración del desarrollo:

- Anamnesis: dirigida sobre los aspectos evolutivos, médicos y sociales, proporciona información importante para el desarrollo. Es necesario identificar los factores de riesgo que aumentan las probabilidades de que el niño presente TD.
- Examen clínico: las exploraciones general y neurológica son parte de la valoración global del niño con TD.
- Exámenes complementarios: no son necesarios en todos los niños con TD. Se ha de valorar en cada caso si es necesario realizar estudios de neuroimagen cerebral (ecografía transfontanelar, TC, RM), estudio genético o pruebas de cribado metabólico.

Cuadro 22.3.1. Signos de alerta en general

- Retardo en las adquisiciones
- Estancamiento o regresión en las habilidades adquiridas
- Persistencia de conductas propias de etapas previas
- Presencia de signos físicos anormales
- Asimetrías posturales o de la función motriz
- Calidad no adecuada de las respuestas
- Formas atípicas del desarrollo

Cuadro 22.3.2. Signos de alerta morfológicos

- Fenotipo peculiar (hipertelorismo, pabellones auriculares displásicos...)
- Estigmas cutáneos (manchas acrómicas, café con leche, anomalías de la pigmentación)
- Crecimiento anormal del perímetro craneal:
  – Microcefalia (percentil 3). Macrocefalia (percentil 97)
- Fontanela tensa, anomalías de suturas
- Ojos en sol poniente, cataratas, opacidad corneal, hipertelorismo, etc.
- Pabellones auriculares displásicos
- Anomalías nasales
- Pelo peculiar
- Anomalías de extremidades
- Organomegalias. Hipogonadismo. Otros

Cuadro 22.3.3. Signos de alerta sensoriales (visión/audición)

- Movimientos oculares anormales
- Ausencia de seguimiento visual
- Escaso interés por las personas u objetos
- Escasa o nula reacción a la voz o sonidos
- Falta de orientación hacia la fuente de sonido a los 6 meses
- Retraso del lenguaje

Cuadro 22.3.4. Signos de alerta motores

- Sin control cefálico a los 4 meses
- Sin sedestación a los 9 meses
- Ausencia de desplazamiento autónomo a los 10 meses
- Ausencia de marcha autónoma a los 16-18 meses
- Trastornos del tono muscular (hipotonía, hipertonía)
- Pulgar en aducción (más si es unilateral) después de los 2 meses
- Asimetrías en la postura o en la actividad de las manos
- No agarra un objeto a partir de los 5 meses
- Movimientos anormales (temblor, distonía, dismetría)
- Desarrollo motor atípico: *shuffling*, marcha de puntillas

SIGNOS DE ALERTA DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO

El examen del desarrollo, basado fundamentalmente en la observación y la aplicación de escalas de desarrollo, permite detectar los llamados "signos de alerta". Un signo de alerta es la expresión clínica de una desviación del patrón normal del desarrollo. Éste no supone, necesariamente, la presencia de patología neurológica, pero su detección obliga a realizar un seguimiento riguroso del niño que lo presenta y, si persiste, iniciar una intervención terapéutica. Una agresión cerebral, un trastorno de la maduración del SN, pueden alterar su funcionamiento y manifestar sintomatología difusa o en cualquier aspecto del desarrollo: un retraso significativo en las adquisiciones esperadas para una edad determinada; la persistencia después de los primeros meses de patrones de conducta que deberían haber desaparecido, por ejemplo, el reflejo de la marcha automática o el reflejo de Moro; el estancamiento o pérdida de habilidades adquiridas; presencia de signos anormales a cualquier edad: alteraciones en el tono muscular o del movimiento, asimetrías, movimientos oculares anómalos; alteraciones de conducta: irritabilidad excesiva, patrones de conducta repetitivos, pueden ser diferentes manifestaciones de una alteración del funcionamiento del SNC. Con finalidad didáctica, se describen algunos signos de alerta, agrupándolos por signos de alerta en general (Cuadro 22.3.1), morfológicos y de alerta por áreas del desarrollo.

Signos de alerta morfológicos. En el examen general se pueden detectar distintas anomalías congénitas mayores o menores, alteraciones cutáneas, anomalías del crecimiento, etc., que pueden ayudar para establecer la causa de su trastorno. Los trastornos evidentes en la exploración, como rasgos dismórficos, alteración cutánea, organomegalias, se agrupan como signos morfológicos en el Cuadro 22.3.2.

Trastornos en el desarrollo sensorial. La visión y la audición son imprescindibles para el desarrollo adecuado, tanto de la función motriz como de la adquisición de lenguaje y sociabilidad. La consecuencia de estos déficit sobre el resto del desarrollo va a depender en gran medida de la edad de su detección y de la instauración de un tratamiento precoz. Los niños con mayor riesgo de deficiencia visual son los prematuros, niños con síndromes malformativos en los que pueden estar asociadas anomalías oculares y niños con sospecha de infección congénita. La audición debe ser vigilada de manera especial si hay antecedentes de infección congénita, especialmente el CMV, hiperbilirrubinemia neonatal, microcefalia o tratamiento con aminoglucósidos. En el Cuadro 22.3.3, se resumen algunos signos de alerta de las funciones visual y auditiva.

Trastorno del desarrollo motor. La motricidad es uno de los aspectos del desarrollo que más preocupa a los padres, siendo el retraso de la marcha motivo de consulta frecuente. El desarrollo motor transcurre en general según unas leyes determinadas, pero existe una amplia dispersión en la adquisición de las habilidades motrices, así como una gran variación en el modelo y en el ritmo de desarrollo. El niño puede tener un desarrollo motor normal, retrasado, presentar una forma "atípica", presentar un "retraso motor disociado", es decir, retraso motor sin retraso en otras áreas del desarrollo y con exploración normal, o tener un trastorno de la calidad del movimiento (por ejemplo, por hipertonía o hipotonía). En ocasiones, el retraso motor es la manifestación de una patología central (parálisis cerebral), de enfermedades neuromusculares (miopatía, neuropatía), puede ser manifestación de un retraso mental o tener otras causas como factores ambientales y factores genéticos, hiperlaxitud ligamentosa, déficit sensorial, factores emocionales, enfermedad sistémica crónica). En el Cuadro 22.3.4 se resumen algunos signos de alerta en el desarrollo motor, tanto los relacionados con el retraso de adquisiciones como los relacionados con alteraciones del tono, asimetrías o movimientos anormales.

Trastornos del desarrollo del lenguaje. Se incluyen en este grupo las dificultades en el desarrollo de las capacidades comunicativas y verbales, tanto a nivel de la comprensión del lenguaje como de las capacidades expresivas o de articulación. La comunicación infantil es el resultado de un proceso interactivo en el que, tanto el niño como su entorno, contribuyen a su desarrollo. La mayoría de los niños dicen sus primeras palabras entre los 12 y 18 meses. En el Cuadro 22.3.5 se exponen algunos signos de alerta relacionados con el lenguaje. Un retraso en la aparición de las primeras palabras puede ser indicativo de un problema auditivo. Si este retraso se acompaña de una falta de interés comunicativo, puede indicar retraso mental o ser un signo de alerta de un trastorno generalizado del desarrollo (autismo).

Trastorno en el desarrollo cognitivo. Se incluyen en este grupo los trastornos referidos a diferentes grados de discapacidad mental o disfunciones específicas en el proceso cognitivo. En ocasiones se consulta por un retraso del lenguaje y se observa que existe un retraso psicomotor: no sólo está retrasada la expresión sino la capacidad de simboliza-

Cuadro 22.3.5. Signos de alerta del lenguaje

- Ausencia de vocalizaciones recíprocas en los primeros meses
- Escasa reacción a la voz materna
- No gira la cabeza al sonido
- Falta de balbuceo en el segundo trimestre
- Ausencia de bisílabos a los 18 meses
- No comprende órdenes sencillas a los 18 meses
- No señala partes de la cara a los 2 años
- Ausencia de lenguaje propositivo a los 2 años
- Estereotipias verbales o ecolalias desde los 2 años
- No dice ninguna frase a los 30 meses

Cuadro 22.3.6. Signos de alerta cognitivos

- Ausencia de viveza en la mirada
- Sin sonrisa social
- Escaso interés por personas u objetos
- Escasa reacción ante caras o voces familiares
- No extraña (12 meses)
- No imita gestos (12 meses)
- No comprende prohibiciones (12 meses)
- No señala con el índice (12 meses)
- No comprende ordenes sencillas (15 meses)
- No realiza juego imitativo (18 meses)
- Conducta o juego estereotipados

ción y la comprensión. En el Cuadro 22.3.6 se resumen algunos signos de alerta en el desarrollo cognitivo.

Trastornos de la conducta. En general son más fáciles de detectar las alteraciones físicas que las psicológicas, incluyendo en éstas los trastornos de la conducta, temperamento o relación. Diferentes estudios en niños de edad preescolar han destacado la importancia del pediatra en la evaluación y tratamiento de niños con trastornos de conducta y emocionales. Los trastornos de conducta son frecuentes en la edad infantil. Entre un 5-15% de niños de 1-4 años presentan trastornos de conducta que serían subsidiarios de atención psicológica. Algunos signos de alerta pueden detectarse desde los primeros meses, incluso desde el período neonatal, mediante una observación adecuada y la ayuda de algunas escalas como, por ejemplo, la de *Brazelton en el período neonatal* o la *escala de Achenbach*, a partir de los 18 meses de edad (Cuadro 22.3.7).

En los primeros meses puede resultar difícil diferenciar si determinados signos de alerta, por ejemplo, en la sociabilidad, se deben a un retraso mental, a un déficit sensorial o a un trastorno psicopatológico o comportamental. Algo parecido ocurre con el retardo en la aparición del lenguaje: ¿se debe a un déficit auditivo, a un retraso simple de lenguaje, a un retraso mental, a un trastorno de la comunicación? En ocasiones el signo inicial o el más evidente es sólo la punta del iceberg de un retraso global o de un trastorno generalizado del desarrollo.

Trastorno generalizado del desarrollo (TGD). La mayoría de padres de niños con TGD, también llamado *trastorno dentro del espectro autista* (TEA), expresan alguna inquietud entre los 18-24 meses; sin embargo, con mucha frecuencia, permanecen sin diagnosticar hasta edades preescolares tardías (Cabanyes-Truffino, 2004). El TGD se caracteriza por la presencia de alteraciones cualitativas de la interacción social y de la comunicación y por una importante restricción de los intereses, actividades y conductas. Las manifestaciones clínicas de los TEA sufren algunos cambios con la edad. Existen numerosa entidades con síntomas parecidos a los descritos en el TEA, por lo que el diagnóstico precoz tiene importantes limitaciones. En cualquier caso, el reconocimiento de una serie de conductas en un niño de 18 meses, como el no señalar un objeto con la finalidad de que el adulto lo mire, la ausencia de atención compartida, o de juego de imitación, debe alertar sobre la posibilidad de un TEA y

Cuadro 22.3.7. Signos de alerta de conducta

- Irritabilidad. Apatía, desinterés, pasividad
- Ausencia de sonrisa social a los 3 meses
- Rechazo del contacto físico
- Falta de interés por el entorno o las personas que lo cuidan
- Autoestimulación/autoagresión
- Juego estereotipado, ausencia de juego imitativo
- Aislamiento, timidez extrema
- Crisis de ansiedad, baja tolerancia a la frustración
- Cambio continuo de actividad
- Conducta desorganizada, oposicionista

debe dirigirse al niño a un equipo multidisciplinario especializado para completar el diagnóstico. Véanse más datos en el capítulo 22.2.

ATENCIÓN PRECOZ O TEMPRANA

La detección temprana de un TD permitirá instaurar un programa de atención temprana (AT), entendida como el conjunto de actuaciones de carácter preventivo, de detección, diagnóstico e intervención terapéutica que pueda mejorar la sintomatología y, en ocasiones, evitar que una patología se instaure como definitiva. La evolución del niño con TD depende en gran medida del momento de la detección y del inicio temprano del tratamiento: cuanto más breve sea el tiempo de privación de estímulos, mejor será el rendimiento de la atención precoz. La AT va dirigida a los niños que presentan trastorno del desarrollo, sea de tipo físico, psíquico o sensorial, o que estén en situación de riesgo biológico o social. Se ha de diferenciar del concepto de "riesgo", que es un concepto estadístico (el niño "de riesgo neurológico" es aquel que, por sus antecedentes, tiene mayor probabilidad estadística de presentar déficit neurológico: motriz, sensorial o cognitivo, o conductual), del niño que presenta signos de alerta o que tiene un trastorno del desarrollo. Se consideran en situación de *riesgo biológico* aquellos niños que durante el período prenatal, perinatal o postnatal, han estado sometidos a condiciones que pueden alterar el proceso de maduración del SN (por ejemplo, la prematuridad, la asfixia). Son niños en situación de *riesgo ambiental*, los que viven en situaciones poco favorables, circunstancias adversas del entorno (negligencias, abusos, malos tratos), que pueden alterar el proceso de maduración. Evidentemente, los problemas biológicos precoces hacen al niño más vulnerable al ambiente adverso. Las acciones o intervenciones que se lleven a cabo en AT han de considerar, no sólo al niño, sino también a la familia y a su entorno. Los *objetivos de AT* son: reducir los efectos de un déficit sobre el desarrollo global. Optimizar en lo posible el curso del desarrollo. Evitar o reducir la aparición de defectos secundarios o asociados producidos por un trastorno específico o por una situación de riesgo.

A modo de conclusión, se insiste en los siguientes puntos: la prevalencia de TD es muy elevada y corresponde al pediatra su detección y orientación terapéutica. El conocimiento del desarrollo psicomotor normal y de sus variaciones es fundamental para el diagnóstico de la anormalidad. La valoración sistemática del desarrollo psicomotor debe formar parte de los controles de salud del niño sano y la utilización de instrumentos estandarizados de cribado del desarrollo a unas edades establecidas facilita la detección temprana de TD y la intervención precoz, que ha demostrado su eficacia para favorecer el desarrollo del niño, disminuyendo el impacto del trastorno en su funcionamiento y en el de su familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Committee on children with disabilities. Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics* 2001; 108: 192-5.
- Bugié C. Trastorns en el desenvolupament. Aproximació a la seva prevalença i cobertura des dels CDIAP a Catalunya. *Rev Asoc Catalana Atenc Precoz* 2001. p. 65-75
- Cabanyes-Truffino J, García-Villamisar D. Identificación y diagnóstico precoz de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2004; 39: 81-90.

- Callabed J. Detección precoz de trastornos del desarrollo en niños/as de 2 y 3 años mediante la aplicación del Child Behavior Checklist (CBCL) de Achenbach en un barrio de Barcelona. UB. Tesis Doctoral, 2005.
- García Gallego A, Samarra Riera JM. Desarrollo psicomotor y social del niño. Normalidad y trastornos más frecuentes. Formación Médica Continuada en Atención Primaria 1997; 4: 563-76.
- Grupo de Atención Temprana. Libro blanco de la atención temprana. Barcelona: Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía, 2001.
- Majnemer A, Shevell M. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr* 1995; 127: 193-9.
- Póo-Argüelles P, Campistol-Plana J, Iriondo-Sanz M. Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000. Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos. *Rev Neurol* 2000; 31: 645-52.
- Rydz D, Shevell M, Majnemer A et al. Developmental screening. *J Child Neurol* 2005; 20: 4-21.
- Santos Borbujo J. Desarrollo psicomotor hasta los dos años. Retraso en el desarrollo psicomotor. En: Neurología Pediátrica. Madrid: Ergon, 2000.
- Shevell MI, Majnemer A, Resenbaum P et al. Profile of referrals for early childhood developmental delay to ambulatory subspecialty clinics. *J Child Neurol* 2001; 16: 645-50.

22.4 Trastornos de ansiedad

J. Toro

Tras el nacimiento, un bebé ya es capaz de experimentar miedos, de asustarse ante determinados estímulos. A partir de los 6 meses de edad ya puede empezar a inquietarse, llorar, desasosegarse ante la desaparición de la madre de su campo de visión. Es una manifestación primera de la vinculación que se está estableciendo y de las consecuencias de la aparente ruptura del vínculo. Se trata de la ansiedad por separación normal. Muy poco después, su desasosiego puede ser evidente ante personas extrañas. Se trata de un progreso en su desarrollo perceptivo, con respuestas emocionales diferenciadoras entre lo habitual y lo desconocido. La exageración patológica, desadaptadora, interferente, de miedos, ansiedad por separación y ansiedad ante el extraño describe bastante bien los diferentes cuadros de ansiedad patológica que experimentan niños y adolescentes (y adultos). Son varios los trastornos de ansiedad que puede sufrir un niño o un adolescente.

Síntomas y diagnóstico de los trastornos de ansiedad

Fobias específicas (fobias simples). Son miedos intensos y persistentes, excesivos o irracionales, provocados por la presencia o anticipación de un objeto o situación específicos. El niño fóbico puede manifestar su ansiedad llorando, temblando, aferrándose al adulto, con rabietas. Las más frecuentes están provocadas por animales, tormentas y oscuridad. Pero pueden ser mucho más sofisticadas y desadaptadoras, p. ej., fobias a la deglución, a los ascensores, a los médicos.

Ansiedad generalizada. Se caracteriza por una preocupación temerosa, excesiva e incontrolable, persistente y carente de realismo, que se extiende a situaciones pasadas, presentes y futuras. La preocupación es desproporcionada en relación con el hecho objetivo que preocupa y, una vez establecida, el niño no puede detenerla o suprimirla. Esa preocupación ansiógena puede referirse a su capacidad, al acierto de su conducta o rendimiento, a situaciones desconocidas o poco familiares. Los afectados suelen ser niños perfeccionistas, rígidos, que a menudo buscan seguridad a través de la confirmación de los adultos. Su ansiedad casi constante les lleva a frecuentes muestras de irritabilidad. Las manifestaciones fisiológicas de tensión son frecuentes.

Ansiedad por separación. Es el único trastorno de ansiedad, junto con el mutismo selectivo, cuya existencia o inicio no se reconoce en adultos. Incluye como fenómeno nuclear la experimentación de angustia excesiva ante la separación real, prevista o supuesta, del menor respecto de las personas con las que ha establecido vinculación afectiva, habitualmente sus familiares y, en general, su madre. En situaciones de separación física, el niño teme que a esas personas les sucedan desgracias irreparables o que no regresen. También piensa que a él pueden acaecerle todo tipo de males: secuestros, accidentes, asesinato. Se niega a ir a la escuela por temor a todas estas desgracias. Puede resistirse a ir solo a la cama o a quedarse solo en casa, o incluso a estar solo en una habitación. Suele sufrir pesadillas con semejante temática. Experimenta síntomas somáticos múltiples (cefalalgias, gastralgias, vómitos) antes de ir a la escuela, etc. Las manifestaciones de angustia son patentes, tanto durante la separación, como antes de la misma (ansiedad anticipatoria). Cuando está separado de las personas vinculadas, se muestra retraído, apático y triste o no se concentra en sus tareas o juegos.

Para el diagnóstico de ansiedad por separación el DSM-IV sólo exige la presencia de tres de esas manifestaciones. En la consulta, estos niños ya suelen resistirse a quedarse solos con el clínico, experimentando una acusada ansiedad por el mero hecho de que sus padres estén al otro lado de la puerta del despacho o, simplemente, por pensar, aun estando junto a aquéllos, que puedan marcharse. Los niños con ansiedad por separación tienden a convertirse en la sombra de la persona objeto de su vinculación, precisando incluso de su contacto físico persistente y adquiriendo una intensísima sobredependencia. Suele haber diferencias en la sintomatología en función de las diferentes etapas evolutivas. Los niños de 5 a 8 años tienden a temer que sucedan desgracias a las personas vinculadas y a presentar "fobia" escolar; los de 9 a 12 años propenden a experimentar ansiedad en situaciones de separación; y los adolescentes suelen quejarse de síntomas somáticos, mostrándose reacios a ir a la escuela. Los niños con ansiedad por separación, comparados con los afectados por otros trastornos de ansiedad, suelen iniciar su trastorno antes, alrededor de los 7,5 años, y tienen menos años en el momento de la consulta, alrededor de 10,3.

Fobia escolar. Es un género de diagnóstico que tradicionalmente ha servido de cajón de sastre donde se ubicaban distintos trastornos, pero en la mayor parte de los casos se trataba –y se trata– de ansiedad por separación. Los que no son tales mayoritariamente son fobias específicas a la situación escolar. Sin embargo, a veces la fobia escolar se integra en el ámbito de una fobia social.

Fobia social. Consiste en un miedo persistente a una o varias situaciones sociales en las que el menor debe tener contacto con personas no familiares o enfrentarse al enjuiciamiento de otras personas. Estos enfrentamientos o su anticipación provocan ansiedad, miedo al fracaso, desorganización conductual e incluso crisis de angustia. Los niños no siempre reconocen lo desproporcionado o injustificado de estos miedos. La fobia social propiamente dicha con frecuencia se describe, reduciendo su trascendencia psicopatológica, como timidez extrema. El fóbico social suele contar con una autoimagen general negativa y una autoestima baja, y acostumbra a carecer de habilidades sociales suficientes. El *mutismo selectivo*, es decir, la incapacidad de hablar en determinadas situaciones o ante determinadas personas, con frecuencia todas las no familiares, está considerado como una variante de fobia social.

Crisis de angustia (ataques de pánico). Hasta la década de los 1990 no se reconoció abiertamente la aparición de crisis de angustia en niños, aunque sí en adolescentes. Las *crisis de angustia* se definen por la experimentación crítica de algunos síntomas fisiológicos (taquicardia, ahogo, mareo, sudoración, náuseas, escalofríos) y cognitivos (miedo de morir, de volverse loco, de perder el control). En los niños estos síntomas cognitivos pueden concretarse exclusivamente en la experimentación de

miedo indefinido. Como en los adultos, las crisis de angustia pueden dar lugar a *agorafobia*, siendo más frecuentes en adolescentes que en niños.

Comorbilidad

Son muy frecuentes las asociaciones entre los distintos trastornos de ansiedad. El estudio más importante realizado hasta la fecha con niños y adolescentes afectados por trastornos de ansiedad ha puesto de manifiesto que, en el 60% de los casos, podía diagnosticarse simultáneamente fobia social, ansiedad generalizada y ansiedad por separación (RUPP, *Anxiety Study Group*, 2001). El 90% de los casos de trastorno por ansiedad generalizada presentaban otro trastorno de ansiedad. Al margen de la coexistencia de diversos trastornos de ansiedad y, de modo similar a lo que sucede en adultos, la depresión es un trastorno frecuentemente asociado a lo trastornos de ansiedad en niños y adolescentes, especialmente en éstos. El rechazo escolar (fobia específica o ansiedad por separación) suele asociarse a depresión mayor en alrededor del 50% de los casos.

Epidemiología

Los trastornos de ansiedad son los más frecuentes en niños y adolescentes. Sin embargo, los distintos procedimientos diagnósticos y los cambios de prevalencia en función de la etapa evolutiva determinan no contar con datos epidemiológicos rigurosos. En general se acepta que tal prevalencia se sitúa entre el 5 y el 10% de la población infantil y adolescente. En prepúberes, la ansiedad por separación es más frecuente que la ansiedad generalizada. La fobia social parece aumentar al hacerlo la edad. En todas las edades pero, especialmente, a partir de los 6 años de edad, la prevalencia en niñas dobla la determinada en niños.

Etiología

La investigación ha puesto de manifiesto la agregación familiar de los trastornos de ansiedad, con una significativa incidencia de los mismos, tanto en hijos de pacientes ansiosos, como en familiares de menores que presentan esos trastornos. Son más de 20 los estudios que han verificado la asociación existente entre trastornos de ansiedad en menores y diversos tipos de trastornos en sus padres, no sólo de ansiedad. Sin embargo, aunque la mayor parte de tales estudios se interpretan en sentido genético, no es posible descartar la influencia de los factores ambientales e interpersonales implicados. Sólo los estudios de gemelos, de adoptados y de ligamentos genéticos, junto con los análisis de agregación, pueden dar mayor luz a este problema. Los estudios de gemelos han puesto de relieve que el *riesgo genético* de padecer crisis de angustia es distinto del riesgo genético de sufrir fobias, ansiedad generalizada o depresión (Kendler, 1999). La heredabilidad de los distintos trastornos de ansiedad en niños y adolescentes parece situarse en alrededor del 40-50%, siendo, pues, relativamente baja. En consecuencia, las influencias ambientales explican una gran parte del riesgo restante, aunque tales influencias fundamentalmente corresponden al ambiente no compartido (por la pareja de gemelos). Aunque se ha constatado que los distintos trastornos de ansiedad de los padres tienden a asociarse indistintamente con diferentes trastornos de ansiedad en los hijos, se han podido demostrar ciertas especificidades. Así, el trastorno por crisis de angustia en los padres tiende a asociarse a ansiedad por separación en los hijos, y la fobia social propende a darse por igual en unos y otros (Merikangas y cols., 1998). Se ha verificado que el trastorno por crisis de angustia en los padres, sean depresivos o no, se asocia significativamente a crisis de angustia y agorafobia en los hijos, mientras que el riesgo de ansiedad por separación en éstos se asocia tanto a crisis de angustia como a depresión en los padres (Biederman, 2001).

Posiblemente, la influencia de los factores genéticos que intervienen en los trastornos por ansiedad en general y en la ansiedad por separación en particular se manifieste –y quizás en parte esté mediada– a través de la *inhibición conductual*, es decir, un rasgo temperamental que implica responder con retraimiento y cierta ansiedad ante personas o situaciones no familiares (timidez acusada). El seguimiento de niños con esta característica temperamental ha puesto de manifiesto que tienden significativamente a la ansiedad por separación, la evitación social, la agorafobia y a padecer más de un trastorno de ansiedad. También se ha documentado una relación más específica entre inhibición conductual infantil y fobia social adolescente (Schwartz et al., 1999). En definitiva, la persistencia de una timidez intensa en la infancia es un factor de riesgo para la ansiedad adolescente. Desde el punto de vista neurofisiológico, parece estar verificada la existencia de un *hiperfuncionalismo noradrenérgico* asociado a la ansiedad por separación. Se ha comprobado que los niños con ansiedad por separación tienden a experimentar crisis de angustia inducidas por CO_2, lo que permite establecer la estrecha relación entre ambos trastornos (Pine y cols., 2000). La visión psicopatológica tradicional ha hecho hincapié en el papel causal de las relaciones interpersonales y las experiencias psicosociales, pero nunca han quedado bien establecidas, a excepción de las circunstancias *estresantes*, que sí pueden desempeñar un papel precipitante, predisponente o mantenedor de estos trastornos. El hecho individual más analizado es la existencia de una vinculación insegura e inestable entre la madre y el niño como un factor causal de la ansiedad patológica. Sin embargo, la asociación entre ansiedad de padres e hijos, genética aparte, puede deberse a la transmisión de aquéllos a éstos a través de distintos procedimientos: suscitar ansiedad y modelar conductas de evitación mediante un estilo educativo sobreprotector, provocar ansiedad mediante un estilo educativo punitivo, o no reducir la ansiedad del hijo por falta de habilidad (este extremo se relaciona con la vinculación insegura).

Tratamiento

Ha de ser multimodal. No sólo puede requerir prescripción farmacológica e intervención psicoterápica, sino que, dependiendo del tipo de trastorno y de su gravedad, puede ser preciso actuar en la familia, la escuela e, incluso, otras instituciones. En lo que concierne a la *psicoterapia*, los procedimientos cognitivos conductuales tienen documentada su eficacia. En estudios controlados, se ha demostrado su eficacia tras 16 semanas de tratamiento, así como transcurridos 1 y 2-5 años (Kendall, 1997). Cuando se ha comparado la eficacia de tratamientos predominantemente cognitivos, conductuales y de intervención familiar, no se han hallado diferencias entre ellos. De los *psicofármacos*, los ISRS son los productos de elección. Sirva como ilustración que la fluvoxamina ha demostrado una eficacia terapéutica significativamente superior al placebo, tanto en ansiedad por separación, como en fobia social y ansiedad generalizada en pacientes de 6 a 17 años (Ruppag, 2001).

Pronóstico. Durante la infancia y adolescencia los trastornos de ansiedad muestran una notable estabilidad. Pero son muchos los niños afectados por esos trastornos que no los padecen en su vida adulta, a pesar de que la mayoría de adultos con trastornos de ansiedad reconocen antecedentes en la infancia. Sin embargo, la fobia social y las fobias específicas suelen mantenerse. Los trastornos de ansiedad infantiles incrementan significativamente el riesgo ulterior de trastornos depresivos.

TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

Aunque se *clasifica entre los trastornos de ansiedad*, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) merece una descripción aparte por tratarse de una patología *sui generis*. Las obsesiones son pensamientos, imágenes o impulsos recurrentes y persistentes que se experimentan como intrusos o inadecuados, causando un importante malestar. Las *compulsiones* son conductas repetitivas (lavado de manos, ordenado de objetos, comprobaciones, etc.) o actos mentales (contar, rezar, repetir palabras, etc.) que se realizan en respuesta a una obsesión o siguiendo normas que el paciente debe seguir estrictamente.

Síntomas y diagnóstico

El TOC pediátrico es muy semejante al TOC adulto, pero es preciso no confundir los rituales obsesivos con ciertas conductas repetitivas, sean lúdicas o mágicas, propias de la infancia. En la infancia los síntomas del trastorno pueden resultar egosintónicos. Los familiares suelen estar implicados en las compulsiones del menor con TOC. El trastorno parece presentarse en un 0,3-0,4% de la población infantil y adolescente (Toro, 2001). Siendo un trastorno semejante –¿el mismo?– que el iniciado en adultos, el TOC pediátrico muestra ciertas características que lo diferencian: se inicia mayoritariamente alrededor de los 10 años de edad, y el TOC adulto a partir de los 18; lo padecen más niños que niñas; es frecuente su asociación a trastornos exteriorizados; suele presentar irre-

gularidades neuropsicológicas; cuenta con más antecedentes familiares de TOC y tics y, muy a menudo, se acompaña de tics. Todo ello ha llevado a sugerir que el TOC pediátrico constituye un subtipo específico de TOC, posiblemente de mayor carga genética (Geller et al., 1998). Su etiopatogenia es la misma del TOC adulto, con una clara determinación genética, y una demostrada implicación de los circuitos nerviosos que conectan el córtex orbitofrontal con los núcleos basales y el tálamo. La disfunción serotoninérgica subyacente también es evidente. Sin embargo, los trastornos obsesivos y por tics causados por infecciones estreptocócicas (PANDAS) han venido a añadir complejidad a esta patología, al tiempo que ponen de manifiesto la implicación de los núcleos basales. Los factores ambientales juegan, al parecer, un escaso papel. El pronóstico no es muy alentador. En un seguimiento de 11 años, el 71% de los pacientes presentaban algún trastorno psicopatológico y el 36% todavía padecían un TOC.

Terapéutica. Un tricíclico, la clorimipramina, y todos los ISRS han demostrado su eficacia en el tratamiento del TOC pediátrico, prescribiéndose a dosis triples que las utilizadas cuando esos fármacos actúan como antidepresivos. La terapia cognitivo-conductual es, sin duda, el tratamiento de elección en la mayoría de casos, aunque cada vez más se recomiendan los tratamientos mixtos (Toro, 2001).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Biederman J, Mick E, Faraone SV et al. Patterns of remission and symptom decline in conduct disorder: a four-year prospective study of an ADHD sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 290-8.
- Geller D, Biederman J, Jones J et al. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37, 420-7.
- Hanna GL, Fischer DJ, Fluent TE. Separation anxiety disorders and school refusal in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2006; 27: 56-63.
- Kendall PC, Flannery-Schroeder E, Panichelli-Mindel M. Therapy for youth with anxiety disorders: a second radomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 366-80.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychol Med* 1999; 29: 539-53.
- Kramer T, Garralda E. Psychiatric disorders in adolescents in primary care. *Brit J Psychiatry* 1998; 173: 508-13.
- Mardomingo Sanz MJ. Trastornos de ansiedad en el adolescente. *Pediatr Integral* 2005; IX (2): 125-34.
- Merikangas KR, Dierker LC, Szamari P. Psychopathology among offsprings of parents with substance abuse and/or anxiety disorders: a high risk study. *J Child Psychol Psychiatr* 1998; 39: 711-20.
- Pine DS, Klein RG, Coplan JD et al. Differential carbon dioxide sensitivity in childhood anxiety disorders and non ill comparison group. *Am J Psychiatry* 2000; 57: 960-7.
- RUPP Anxiety Group. Fluvoxamine treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001; 344: 1279-85.
- Schwartz CE, Snidman N, Kagan J. Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1008-15.
- Toro J. Trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes. Psicopatología y tratamiento. Barcelona: Meeting & Congress, 2001.
- Weems CF, Costa NM. Developmental differences in the expression of childhood anxiety symptoms and fears. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 656-63.

22.5 Trastornos depresivos

J. Toro

En la actualidad se hace referencia frecuente a la depresión de niños y adolescentes. Pero hasta el último tercio del siglo XX no se empezó a aceptar, definir y sistematizar, el concepto de depresión infantil. Con anterioridad predominaba la idea de que la depresión en el niño no existía ni era posible su existencia. Determinadas concepciones psicoanalíticas eran las responsables de ese prejuicio. La ruptura se produjo oficialmente en Estocolmo, en 1970, cuando la Unión Europea de Paidopsiquiatras dedicó su IV Congreso a los "Estados depresivos en la infancia y la adolescencia". Una vez aceptados hechos y conceptos, predominó durante algún tiempo la noción de "depresión enmascarada": suponía que, en el niño, la depresión debía manifestarse de modo diferente que en el adulto, es decir, de forma "enmascarada", por ejemplo, a través de encopresis, hipercinesia o trastornos de conducta. Esta concepción del trastorno depresivo se mantuvo durante una década. En el momento actual se acepta que la depresión infantil existe, que su manifestación clínica sigue pautas superponibles a las de la depresión adulta y que, en última instancia, se trata del mismo trastorno.

DIAGNÓSTICO Y SÍNTOMAS

La *depresión mayor* puede hacer su aparición en cualquier momento de la evolución infantil y adolescente. Sus síntomas característicos fundamentales son el *humor depresivo persistente* (tristeza) y la *anhedonia generalizada*, es decir, la incapacidad de disfrutar. Alrededor de estos dos fenómenos psicopatológicos se organiza todo el cuadro depresivo, cuyos principales síntomas obviamente forman parte de los criterios diagnósticos. El DSM-IV define un *episodio depresivo mayor* como un síndrome que incluye los siguientes síntomas: humor depresivo (en menores también puede haber *irritabilidad*); disminución de interés o pérdida de placer en casi todas las actividades; alteraciones del sueño; cambios en el peso o alteraciones en el apetito (en menores puede manifestarse por no aumentar el peso esperado y, en los mayores, por tendencia a la obesidad); dificultades para concentrarse o tomar decisiones; ideación suicida o pensamientos relacionados con la muerte; agitación o enlentecimiento psicomotor; fatiga o pérdida de energía; sentimientos de inutilidad o de culpa injustificados. Para el diagnóstico de depresión el menor debe presentar por lo menos 5 de esos síntomas y, obligatoriamente, uno de ellos debe ser el humor depresivo/irritabilidad o la pérdida de interés/placer. Además, los síntomas en cuestión deben prolongarse durante dos semanas como mínimo, y causar malestar e interferir palpablemente en el funcionamiento social, académico, familiar, etc.

El *trastorno distímico*, también llamado *depresión menor*, supone la presencia de un humor depresivo o irritable durante 1 año como mínimo. Durante este tiempo, el paciente no está asintomático más de dos meses. Para el diagnóstico de distimia, junto al humor alterado han de estar presentes por lo menos 2 de estos síntomas: cambios en el apetito; cambios en el sueño; disminución de energía; autoestima baja; dificultad para concentrarse y tomar decisiones; sentimientos de desesperanza. Un estudio realizado en niños y adolescentes con trastornos afectivos ha subrayado algunas diferencias significativas en la fenomenología de sus distintas variantes: depresión mayor, trastorno distímico y "depresión doble" (depresión mayor más distimia) (Goodman, 2000). Los pacientes distímicos suelen presentar una edad de inicio del trastorno inferior a la de los otros dos grupos. Quienes sufren depresión mayor o depresión doble, comparados con los distímicos, experimentan mucha más anhedonia, han solido incurrir en más conductas suicidas y tienen más sentimientos de culpa junto con una autoestima más baja. Los niños y adolescentes con depresión doble presentan peores relaciones con sus compañeros y practican menos actividades de ocio. Los distímicos acostumbran a padecer más trastornos exteriorizados (de conducta) asociados, pero menos trastornos por ansiedad que los otros dos grupos.

Algunas características diferencian la depresión mayor infantil y adolescente de la adulta. En menores, el inicio del trastorno suele ser insidioso y el curso, crónico (en adultos predomina un inicio agudo y un curso

episódico). En prepúberes, la prevalencia entre sexos es prácticamente la misma o con predominio de varones. En menores depresivos, el humor predominante acostumbra a ser más disforia e irritabilidad que tristeza, al tiempo que el trastorno suele ser predominantemente "reactivo". Comparadas con las familias de adultos depresivos, las familias de menores depresivos incluyen más miembros con trastorno bipolar, trastorno antisocial y trastorno por consumo de sustancias (drogas). Comparadas con depresiones iniciadas en la etapa adulta, las iniciadas en la infancia y adolescencia tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos bipolares (Biederman, Spencer, 1999).

Las manifestaciones depresivas de niños y adolescentes entrañan ciertas diferencias entre ambos grupos. En los niños (prepúberes) depresivos es más frecuente la presencia de quejas somáticas, aspecto depresivo, agitación psicomotora, ansiedad por separación y fobias. En adolescentes depresivos es más frecuente la anhedonia, hipersomnia, desesperanza, cambios de peso y abuso de drogas y alcohol, es decir, un cuadro que tiende a parecerse más al de la depresión adulta. La desesperanza y la sensación de que las cosas no van a cambiar, facilita la aparición de la ideación autolítica. Las molestias somáticas que a menudo acompañan a los cuadros infantiles suelen ser dolores abdominales, cefaleas y náuseas. Las alucinaciones no son infrecuentes, especialmente en los niños pequeños. Los delirios se presentan sobre todo en adolescentes (depresiones psicóticas). Las ideas de suicidio se dan casi con la misma frecuencia en niños que en adolescentes, aunque los intentos autolíticos son más propios de éstos. El suicidio consumado se produce en alrededor del 3% de los casos, lo que supone seis veces más que en la población general (Fombonne, 2001). En un estudio longitudinal se verificó que la edad media de inicio del trastorno es menor en distímicos (8,7 años) que en depresivos (10,9 años). A lo largo de 3-12 años de seguimiento se observa que el 76% de los niños inicialmente distímicos desarrollaban una depresión mayor y el 13%, un trastorno bipolar, concluyendo que el trastorno distímico infantil puede ser considerado como un marcador precoz de la enfermedad afectiva recurrente.

Comorbilidad

Es muy frecuente que la depresión infanto-juvenil se manifieste asociada a otros trastornos, siendo los más frecuentes los trastornos de ansiedad, presentes en uno de cada tres casos, y el trastorno de conducta, comórbido en alrededor del 40% de menores depresivos. Estas asociaciones pueden dificultar el diagnóstico correcto y completo de la patología depresiva (y de las comórbidas). Al alcanzar la adolescencia, se observa un fenómeno ya detectado en la clínica de adultos: la depresión tiende a coexistir con el consumo de alcohol y otras sustancias tóxicas.

Epidemiología

Cuando se valora la prevalencia de todos los trastornos afectivos juntos, incluyendo los no especificados, su prevalencia se sitúa en alrededor del 10%. Este porcentaje es menor en los años prepuberales y mayor en la fase final de la adolescencia. Se ha observado que, comparados con niños de 5-10 años, la probabilidad de desarrollar una depresión a los 11-15 años es 8,5 veces mayor (Meltzer, 2000). Además, en fase prepuberal no existen diferencias significativas en cuanto a la prevalencia entre niños y niñas pero, a partir de la adolescencia, especialmente entre 15 y 18 años, la prevalencia de depresión en las muchachas dobla a la de varones, hecho éste que se mantienen a lo largo de la vida adulta. Una serie de factores sociales, culturales, históricos y biológico-evolutivos, parecen ser responsables de un aparente incremento de la prevalencia de la depresión en adolescentes a partir de las últimas décadas del siglo veinte. Por otro lado, parece existir una relación inversa entre prevalencia de depresión y nivel socioeconómico. Este hecho, y el también aparente incremento del trastorno en situaciones de acomodación a una nueva cultura, obligan a atender muy especialmente el mayor riesgo de depresión de niños y adolescentes inmigrados.

ETIOLOGÍA

Los estudios de genética familiar sugieren la influencia de factores *genéticos*. En gemelos monocigotos se presenta una concordancia en trastornos afectivos del 76% frente al 19% en dicigotos. La agregación familiar de trastornos afectivos es muy relevante. Los hijos de padres depresivos cuentan con un elevado riesgo de padecer trastornos depresivos especialmente durante infancia, adolescencia y juventud. Las madres, más que los padres, de menores depresivos suelen presentar una alta prevalencia de trastornos afectivos. En adolescentes depresivos es muy clara la prevalencia vital familiar del trastorno, habiendo quedado bien establecida la especificidad del patrón de transmisión familiar (Klein, 2001). La influencia genética puede manifestarse a través de distintos mecanismos, incluyendo, entre otros, una mayor susceptibilidad al estrés o una mayor propensión a experimentar circunstancias estresantes en función de determinadas características de personalidad/conducta. Es evidente que las situaciones *estresantes* suelen desempeñar un papel relevante en la precipitación de muchos cuadros depresivos. La presencia de una madre depresiva, por ejemplo, puede resultar estresante para un niño y facilitar la depresión de éste (pero la depresión del niño también puede resultar estresante para la madre). Se ha observado que la madre depresiva que interactúa con un niño depresivo da lugar a cambios negativos en el vínculo madre-hijo y a una *disfunción familiar* general, disfunción que en sí misma constituye un factor de riesgo. Cuando la disfunción familiar se suma a la *migración* y sus consecuencias, se multiplica la probabilidad de psicopatología en los niños y adolescentes (Patino, 2005). El impacto de acontecimientos vitales parece ser más decisivo en la depresión de muchachas adolescentes que en varones. En ellas también parece darse una mayor heredabilidad de la depresión. Como ya se ha apuntado, esa susceptibilidad a la depresión y a los acontecimientos vitales quizás esté asociada a un conjunto de genes común a ambos factores. Una historia de *abuso sexual o físico* (y psicológico) en la infancia se asocia a depresión mayor ulterior con síntomas vegetativos "invertidos" (más apetito, aumento de peso, hipersomnia), mientras que la manía tiende a asociarse especialmente al abuso físico infantil.

En lo que concierne a los factores *biológicos*, es evidente que, en la depresión de niños y adolescentes, se producen ciertas disfunciones. En el sistema neuroendocrino se ha observado una menor respuesta de la hormona del crecimiento a la estimulación por hipoglucemia inducida mediante insulina y hormona liberadora (Birmaher, 2000). Este hecho posiblemente se deba a una disregulación del sistema serotoninérgico. Asimismo, los niveles de cortisol elevados predicen la persistencia del trastorno depresivo. La hipoactividad de los sistemas monoaminérgicos de gratificación está considerada hipotéticamente como el fundamento bioquímico de la depresión. Se aduce a favor de esta hipótesis la eficacia –relativa– de los ISRS en la depresión de niños y adolescentes y una menor tasa de proteína transportadora de 5-HT plaquetaria en esa misma población. Existen distintos *modelos psicológicos* que intentan dar razón del origen del trastorno depresivo. Junto a las teorías psicodinámicas, se alinean los planteamientos cognitivo-conductuales, la indefensión aprendida, el estilo atributivo, un autocontrol insuficiente, el déficit de habilidades sociales, etc. Todo ello se aplica también a los trastornos depresivos de los adultos. Se trata de fenómenos que, probablemente, apuntan a factores que, en parte y no en todos los casos, intervienen en este género de trastornos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos estos fenómenos y características depresógenos pueden ser también secundarios al trastorno depresivo y, por tanto, constituir manifestaciones del mismo que, en tal caso, funcionarían como factores de perpetuación del cuadro.

TRATAMIENTO

En la bibliografía se dispone de cierto número de ensayos controlados destinados a verificar la eficacia terapéutica de los fármacos *antidepresivos* en los trastornos afectivos de menores. El análisis de los estudios controlados realizados con *tricíclicos* ha puesto de manifiesto su relativa inefectividad, puesto que las mejoras conseguidas no han logrado superar las obtenidas mediante placebo. Se han dado múltiples explicaciones hipotéticas al respecto, desde las de carácter neurobiológico evolutivo hasta las metodológicas (criterios diagnósticos erróneos, muestras reducidas, comorbilidad no detectada). En 1997 vio la luz pública un ensayo controlado en el que, por vez primera, utilizando fluoxetina, se consiguió una respuesta terapéutica superior con el fármaco que con placebo. Hasta la fecha se han publicado varios ensayos controlados más que han con-

seguido resultados semejantes utilizando distintos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (aminas), *ISRS*: *fluoxetina*, *paroxetina*, *sertralina* y *citalopram*. Un reciente trabajo multicéntrico ha reunido a 439 pacientes de 12 a 17 años (TADS Team, 2004). La respuesta terapéutica a fluoxetina se produjo en el 60,6% de los casos y al placebo en el 34,8%, siendo éstos unos porcentajes similares a los obtenidos en los restantes estudios. La ausencia de respuesta terapéutica significativa ante los tricíclicos y sus efectos secundarios, incluyendo la cardiotoxicidad, hacen de elección los ISRS en el tratamiento de la depresión infantil y adolescente. Fluoxetina y paroxetina se administran a dosis de 10-20 mg/día. Sertralina y fluvoxamina se inician con 50 mg/día, pudiendo llegar a los 200 y 300 mg/día, respectivamente (véase cap. 22.12).

Durante los años 2004-2005, se ha desatado una amplia polémica relacionada con el aparente incremento de conductas y pensamientos relacionados con *suicidio y autolesiones* en menores depresivos tratados con ISRS y la relativamente escasa eficacia demostrada a causa de la elevada respuesta terapéutica que obtiene el placebo. Aunque la última palabra no está pronunciada, parece establecido que los ISRS suelen ser útiles en la depresión infantil, que, dada la activación emocional que un menor depresivo puede experimentar, los pacientes deben ser controlados muy de cerca para registrar de inmediato cualquier posible efecto secundario, y que, a juicio del autor, se precisa la intervención psicoterápica en todos los casos desde el inicio del tratamiento.

Las *intervenciones psicoterápica y psicosocial* son imprescindibles. Las intervenciones de orientación cognitiva-conductual han demostrado su eficacia en depresiones no psicóticas, no bipolares y no melancólicas. Un meta-análisis realizado con seis estudios controlados referidos a menores depresivos tratados con terapia cognitiva-conductual ha hallado una probabilidad de respuesta terapéutica 2,2 veces superior a lista de espera, entrenamiento en relajación, etc. Sin embargo, el estudio del TADS Team (2004) ha constatado que la eficacia de la fluoxetina sola es superior a la terapia cognitiva-conductual sola, aunque los mejores resultados se obtienen mediante la acción simultánea del fármaco y la terapia psicológica. Un estudio comparativo de la eficacia de terapia cognitiva-conductual, terapia familiar sistémica de orientación conductual y terapia de apoyo no directiva, aplicadas a un grupo de 107 adolescentes con depresión mayor, no halló diferencias significativas entre los tres procedimientos, obteniéndose en total un 80% de recuperaciones (Birmaher, 2000). Últimamente, también ha podido verificarse la eficacia de la *psicoterapia interpersonal*, basada en el presupuesto de que la depresión está cimentada en alteraciones y desajustes de las relaciones interpersonales.

Pronóstico

La depresión pediátrica debe ser considerada como un trastorno recurrente. La revisión del tema permite señalar que, en las poblaciones infantil y adolescente inicial, la duración media de un episodio depresivo es de unas 30-35 semanas y la de un episodio distímico, de 65-70 semanas. Una vez iniciado un episodio depresivo, alrededor del 90% de los menores afectados alcanzan su recuperación máxima, siendo poco probable que el 10% restante se recuperen durante el año siguiente. El inicio temprano de un trastorno depresivo hace prever una mayor duración del episodio. Sufrir un episodio depresivo conlleva un 70% de probabilidades de sufrir otro episodio durante los 5 años posteriores al inicio del primero. Alrededor de un tercio de los depresivos prepúberes desarrollan posteriormente un trastorno bipolar. Un estudio longitudinal de 274 depresivos adolescentes evaluados a los 24 años de edad señala los siguientes predictores de recurrencia: sexo femenino, episodios múltiples de depresión mayor en la adolescencia, alta proporción de familiares con depresión recurrente, muchos síntomas de trastorno límite de la personalidad, y existencia de conflictos con los padres, pero sólo en las chicas (Lewinsohn, 2000).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Biederman J, Spencer T. Depressive disorder in childhood and adolescence: a clinical perspective. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9: 233-7.
- Birmaher B, Dahl RE, Williamson DE et al. Growth hormone secretion in children and adolescents at high risk for major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 867-72.
- Birmaher B, Brent DA, Kolko D et al. Clinical outcome after short-term psychotherapy for adolescents with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 29-36.
- Fombonne G, Wostear G, Coorper W et al. The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression: II. Suicidality, criminality and social dysfunction in adulthood. *Brit J Psychiatry* 2001; 179: 218-3.
- Goodman SH, Schwab-Stone M, Lahey BB et al. Major depression and dysthimia in children and adolescents: discriminant validity and differential consequences in a community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 761-70.
- Goodman E, Whitaker RC. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics* 2002; 109: 497-504.
- Klein DN, Lewinsohn PM, Seeley JR et al. A family study of major depressive disorder in a community sample of adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 13-20.
- Levitan RD, Parikh SV, Lesage AD. Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse: relationship to neurovegetative features, mania and gender. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1746-52.
- Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR et al. Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: predictors of recurrence in young adults. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1584-91.
- Meltzer H, Gatward R, Goodman R et al. Mental health of children and adolescents in Great Britain. Londres: Stationery Office, 2000.
- Otero Cuesta S. Depresión y suicidio en niños y adolescentes. *Pediatr Integral* 2004; VIII (8): 632-42.
- Patino LR, Selten JP, Van Engeland H et al. Migration, family dysfunction and psychotic symptoms in children and adolescents. *Brit J Psychiatry* 2005; 189: 442-3.
- TADS Team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. *JAMA* 2004; 292: 807-20.

22.6 Trastornos de la conducta alimentaria

J.J. Cardesa-García, E. Galán

El apetito constituye un índice apropiado del estado de salud de un niño, sobre todo en opinión de los familiares, aunque esto no siempre sea realidad ya que, en muchas ocasiones, su ausencia es equiparada a enfermedad orgánica. Sus trastornos constituyen uno de los síntomas más frecuentes en la infancia, y su importancia radica en sus posibles consecuencias sobre el estado nutritivo y el crecimiento y desarrollo, aparte la preocupación social actual por el sobrepeso, la delgadez y la imagen corporal. La *anorexia* se caracteriza por una disminución o limitación del instinto que impulsa a alimentarse. Su duración es variable. La forma aguda suele ser de evolución transitoria y cursa concomitantemente con una enfermedad orgánica aguda, si bien a veces es indicativa de un trasfondo psicológico anómalo. La forma evolutiva crónica corresponde, o bien a una enfermedad crónica, claramente diagnosticable, o a una enfermedad psiquiátrica verdadera, englobándose en una gran mayoría de casos en el cuadro correspondiente a la anorexia nerviosa. La limitación del instinto a alimentarse puede ser global a todos los alimentos, motivado más frecuentemente por un trastorno orgánico que funcional mientras que, cuando es parcial con marcada diferencia de unos alimentos a otros, suele deberse a un trastorno reactivo, a menudo por errores pedagógicos. La anorexia, como síntoma importante, se encuentra entre el veinte y el treinta por ciento de los motivos de consulta de los niños. A menudo es

un síntoma acompañante o destacado de otro proceso, y con una frecuencia menor, pero no despreciable, constituye el único síntoma; en este caso, es casi seguro que su etiología es funcional mientras que, como síntoma asociado, casi siempre es de base orgánica. En el extremo opuesto están los síndromes de polifagia, bulimia nerviosa, atracones y otros, casi siempre con un trasfondo psicológico alterado.

Recuerdo fisiológico

Los mecanismos por los que se regula la ingestión de alimentos son complejos. Depende de dos sensaciones opuestas: el hambre y la saciedad y, en relación con ambas, está la mayor o menor apetencia (apetito) o rechazo por determinados alimentos. El hambre estimula la ingestión de alimentos y la saciedad, el rechazo de los mismos. Ambas presentan aspectos cuantitativos, con grados de intensidad variable –pasando de una a otra de forma progresiva–, y aspectos cualitativos, en relación con la apetencia o rechazo de determinados alimentos. El ciclo hambre-saciedad comprende mecanismos pre y postabsortivos de tipos humoral y neuronal. *Provocan hambre* factores de tipo ambiental, social y psicológico, nutrientes, procesos metabólicos y contracciones gástricas. El *comer* a su vez estimula señales inhibidoras para producir *saciedad*; debido a que hay un retraso entre la ingestión de alimentos y la digestión de los mismos, los mecanismos de la saciedad requieren una señal a corto plazo o de respuesta rápida que evite la sobrealimentación. *Esta señal rápida de saciedad o saciedad a corto plazo* es activada por factores psicológicos (como la saciedad mediada por el recuerdo y la vista, fundamentalmente), sentidos químicos (como el olor y el gusto), factores mecánicos relacionados con la deglución y la distensión gástrica –transmitidos por vía nerviosa–, los niveles de glucemia y de algunos aminoácidos y el efecto de neuropéptidos intestinales de liberación rápida. La *saciedad a largo plazo o tardía* se activa a continuación y el control se realiza de manera coordinada a través de estímulos o señales de tipo bioquímico, endocrino, o neurológico, que emanan del tejido adiposo y de los sistemas endocrino, nervioso y gastrointestinal, y que son integradas en el SNC mediante quimiorreceptores de nutrientes y péptidos, que tienen lugar fundamentalmente a nivel del hipotálamo: en el núcleo paraventricular y en el arcuato y en el área lateral, y a nivel del tronco cerebral: complejo vagal dorsal y otros.

El comportamiento alimentario a través de estos mecanismos debe asegurar un equilibrio energético adecuado. La regulación del apetito a corto plazo depende, no sólo del gasto energético y de las reservas energéticas y de otros factores, como el glucógeno hepático, oxidación de los ácidos grasos y glucemia, sino de múltiples mecanismos y factores que también guardan relación con la regulación del apetito a largo plazo y la formación de depósitos energéticos (masa grasa). Todo esto precisa de una actividad coordinada de un sistema complejo con componentes que van desde los centros corticales superiores hasta los adipocitos, pasando por el tubo digestivo y otras estructuras (Cuadros 22.6.1 y 22.6.2). La regulación del apetito y del balance energético es muy compleja y presenta un elevado grado de integración de los mecanismos implicados. De manera global cabe hablar de: a) un sistema integrado que favorece un *balance energético positivo* a través de un estímulo del apetito –cuyo componente fundamental inicial es la *ghrelina*–, con incremento de la ingesta que se acompaña de una disminución del gasto energético, y también un mejor rendimiento de la inmunidad y de la fertilidad, y de b) un sistema integrado de *balance energético negativo* que disminuye el apetito –cuyo componente fundamental inicial es la *leptina*–, que disminuye la ingesta y aumenta el gasto energético.

Los dos componentes básicos, la leptina, producida en los adipocitos del tejido graso blanco, y la ghrelina, producida en células específicas localizadas en la mucosa gástrica, actuarían en el balance energético de acuerdo con la siguiente secuencia: 1) el aumento de la ingestión de alimentos, la disminución del gasto energético, y la modificación de la respuesta endocrina asociada, provocan un *aumento de la reserva energética del organismo*; 2) en respuesta a ello, se libera leptina en el tejido adiposo blanco; 3) vehiculada por la sangre, la leptina llega al núcleo arcuato del hipotálamo donde estimula neuronas POMC/CART; 4) inhibe neuronas NPY/AgRP; 5) se produce α-MSH y CART que provocan, en distintas estructuras del hipotálamo y del tronco cerebral, la producción y liberación de neuropéptidos y neurotransmisores (NE, TRH, CCK, GLP-1, ACh, 5-HT); 6) éstos producen una disminución de la ingesta, aumento del gasto energético y modificación de la respuesta endocrina, lo que provoca; 7) una *disminución relativa de la reserva energética*, que induce 8) liberación de ghrelina en el tubo digestivo; 9) la ghrelina por vía sanguínea llega al núcleo arcuato, donde activa neuronas NPY/AgRP e inhibe neuronas POMC/CART; 10) se libera NPY y AgRP en estructuras específicas relacionadas con la regulación del comportamiento, y del sistema nervioso autónomo y el funcionamiento neuroendocrino; 11) en estas estructuras, NPY, AgRP y ghrelina provocan la liberación de varios neuropéptidos y neurotransmisores (orexinas A y B, MCH, etc.), que modifican la respuesta neuroendocrinológica, con aumento del apetito y de la ingesta con disminución del gasto energético; esto conduce de nuevo al punto 1 de la secuencia.

Muchos de los péptidos implicados en la regulación del apetito tienen una expresión dual: en el tubo digestivo y en el SNC, con acciones específicas a cada nivel. Además, existe una interacción y coordinación entre los producidos a nivel central y a nivel periférico, vehiculados por la sangre o por vía axonal, mediada por receptores, más o menos específicos, y por mecanismos de conducción nerviosa aferentes y eferentes. Varios grupos de péptidos relacionados (p. ej., enterostatinas, bombesinas, la superfamilia CGRP-amilina-adrenomedulina, el grupo CRH-urocortina, el grupo NPY-PP-PPY-AgRP, etc.) presentan afinidad por los mismos receptores con efectos diversos. La casi totalidad de estos péptidos se producen en otras estructuras orgánicas, dentro y fuera del SNC, con acciones muy variadas, como puede ser la regulación de la absorción y excreción de agua y electrolitos o el flujo sanguíneo.

Etiología y patogenia

Las *causas* que pueden producir en el niño una ingestión de alimentos por debajo de las necesidades son muchas y variadas, pero pueden dividirse en dos grupos fundamentales: las de base orgánica y las desencadenadas por mecanismos funcionales o psicógenos (Cuadro 22.6.3). La distribución de cada una de estas causas varía ampliamente según los grupos de edad (Cuadro 22.6.4). Durante el período neonatal, la anorexia tiene siempre una base orgánica. En el lactante, las causas orgánicas son tanto más frecuentes cuanto más pequeño es el niño y lo contrario ocurre con las causas funcionales; no es raro que existan errores dietéticos que durante los primeros meses de la vida conducen a una anorexia pertinaz; menos frecuentemente, el niño presenta una constitución neuropática y la madre no sabe dirigir adecuadamente su alimentación. En la edad del párvulo, las causas funcionales o psicógenas son las predominantes mientras que, en el escolar, las enfermedades crónicas y las causas funcionales muestran una frecuencia aproximadamente similar. En cualquier edad pero, sobre todo, en el lactante y párvulo, hay que tener en cuenta que si el niño tiene un crecimiento y desarrollo adecuados, su estado nutritivo es bueno, no presenta infecciones recurrentes y su comportamiento y humor son normales, no hay que preocuparse si la madre refiere una anorexia más o menos intensa y de larga duración: no cabe pensar que obedezca a una causa orgánica y probablemente traduce un conflicto menor entre madre e hijo, por creer erróneamente la madre que las necesidades del niño son mayores de lo que ingiere.

Los *mecanismos de producción* de la anorexia no están bien precisados. La producción de citocinas y el predominio noradrenérgico en el curso de procesos infecciosos febriles favorecen la producción de leptina y los niveles de leptina libre, aumentando la producción de péptidos anorexigénicos en el hipotálamo. En otros casos, se trata de componentes psicógenos corticales, más o menos conscientes, que asocian olores, sabores, sensaciones o experiencias agradables y desagradables en relación con la alimentación, y que pueden llegar a desarrollar reflejos condicionados. Estos estímulos corticales actuarían sobre el hipotálamo. La anorexia puede llevar a un estado de malnutrición que, a su vez, asociado o no a infecciones y carencias alimenticias, condiciona anorexia, pudiendo establecerse un círculo vicioso de intensidad progresiva, a veces difícil de romper. También la anorexia de causa psicógena o funcional, como expresión de un trastorno reactivo del comportamiento del niño, puede reforzar las situaciones conflictivas que lo ocasionaron, con consecuencias negativas progresivas para el estado nutritivo del niño, pero sobre todo, para el desarrollo de su carácter y de su personalidad.

Cuadro 22.6.1. Señales bioquímicas de entrada y salida al hipotálamo, que modifican el apetito y el gasto energético

Origen de la señal	*Disminuyen el apetito*	*Estimulan el apetito*
Tubo digestivo	***Péptido YY 3-36*** Colecistocinina (CCK) Polipéptido pancreático (PP) Glucagón. Glucagón-*like* péptidos Bombesinas: *gastrin releasing peptide* (GRP), oxintomodulina y neuromedina B y C Enterostatinas: VPDPR, APGPR, VPGPR Glucosa Apolipoproteína A-IV Superfamilia de péptidos: CGRP (*calcitonin gene related peptide*), amilina, adrenomedulina OEA (oleoiletanolamida)	***Ghrelina*** Opioides Neurotensina GHRH Somatostatina
Sistema endocrino	Adrenalina (efecto β-adrenérgico) Estrógenos Insulina	Adrenalina (efecto α-adrenérgico) Andrógenos. Progesterona Glucocorticoides GH. Prolactina
Inflamación, infección, traumatismo, estrés	Citocinas: ***IL1-β*** sería la más potente IL2, IL6, IL8 *Cilliary neurotrophic factor* (CNTF) LIF: *leukemia inhibitory factor* γ-interferón, e IP-10 (*interferon inducible protein*) PF-4 (factor plaquetario) MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) RANTES (*regulated upon activation normal T-cell expressed and presumably secreted*)	
Tejido adiposo	***Leptina*** Adiponectona	
SN periférico	Noradrenalina (efecto β-adrenérgico)	Noradrenalina (efecto α-adrenérgico)
SNC	Dopamina GABA Serotonina CCK	Galanina MCH (*melanin concentrating hormone*) Opioides: anandamida Orexinas A y B GHRH. Somatostatina VGF polipéptido neuronal

Todos los anteriores actúan sobre estructuras del SNC fundamentalmente hipotalámicas, y también corticales, produciendo distintos mediadores que aumentan o disminuyen la ingestión alimentaria y el gasto energético

Mediadores con efecto anorexígeno		*Mediadores con efecto orexígeno*
CART (tránscrito endógeno relacionado con cocaína y anfetamina)		***Neuropéptido Y (NPY)***
POMC (proopiomelanocortina)		***AgRP*** (*agouti related protein*)
α-MSH-melanocortina	CCK	MCH (hormona concentradora de melanina)
GLP-1	Neuromedina B y C	Orexinas A y B
CRH	Urocortina	Galanina
Noradrenalina	Serotonina	
CGRP-1	Adrenomedulina	

Señales eferentes a través de: sistemas nerviosos simpático y parasimpático, hormonas tiroideas y eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

Cuadro 22.6.2. Cuadro elemental de la regulación del apetito-saciedad

	Ayuno-hambre-apetito			*Postprandial-saciedad*	
A nivel periférico	Digestivo: estómago Endocrino Tejido adiposo	↑Ghrelina ↓Insulina ↓Leptina	***A nivel periférico***	Digestivo: intestino grueso y final del delgado Endocrino Tejido adiposo	↑Polipéptido YY ↑Insulina ↑Leptina
Efectos en SNC	Núcleo arcuato	↑NPY ↑AgRP ↑GABA ↓POMC α-MSH ↓CART	***Efectos en SNC***	Núcleo arcuato	↑POMC α-MSH ↑CART ↓NPY ↓AgRP ↓GABA
	Núcleo paraventricular hipotalámico Área lateral hipotalámica Núcleo ventromedial hipotalámico Tronco cerebral	Orexinas A y B MCH Otros		*Núcleo paraventricular hipotalámico* Área lateral hipotalámica Núcleo ventromedial hipotalámico Tronco cerebral	CCK GLP-1 ACh Serotonina Noradrenalina TRH
Efectos generales	Aumento de la ingestión de alimentos Disminución del gasto energético Modificación del rendimiento neuroendocrino		***Efectos generales***	Disminución de la ingestión de alimentos Aumento del gasto energético Modificación del rendimiento neuroendocrino	

AgRP: *agouti related protein*; CART: tránscrito relacionado con anfetaminas y cocaína; CCK: colecistocinina; GLP-1: glucagón-*like* péptido 1; ACh: acetilcolina; GABA: gamma amino butírico; MCH: hormona concentradora de melanina; α-MSH: fracción alfa de la hormona estimulante melanocitaria; NPY: neuropéptido Y; POMC: proopiomelanocortina; SNC: sistema nervioso central; TRH: hormona liberadora de tirotropina.

Cuadro 22.6.3. Clasificación etiológica de la anorexia en la infancia

"Esencial" psicógena o funcional
- Niños nerviosos, con hipermotilidad, juego excesivo
- Falsa inapetencia por deseo de sobrealimentación
- Neurosis y psicosis
- Privación afectiva, hijo no deseado
- Angustia y ansiedad maternas
- La comida como expresión de afecto, rechazo o castigo
- Conflictividad familiar
- Exigencias paternas excesivas (educación, aptitudes)
- Hijo único. Celos
- Fobias y problemas escolares
- Anorexia nerviosa del adolescente

Enfermedades infecciosas y febriles
- Sepsis. Meningoencefalitis. Rinofaringitis. Angina. Otitis
- Infección urinaria
- Tuberculosis. Tifoidea. Kala-azar. Paludismo
- Tos ferina. Gripe. Infecciones crónicas
- Convalecencia de infecciones

De causa alimentaria
- Errores en la técnica de alimentación
- Errores en la composición de la dieta
- Falta de reglamentación dietética
- Alimentación monótona. Sobrealimentación láctea
- Estados avanzados de malnutrición

Afecciones digestivas
- Gingivitis. Estomatitis. Caries dentaria. Malformaciones de la boca
- Hiperplasia con infección de amígdalas
- Compresiones esofágicas. Megaesófago. Esofagitis
- Aerofagia. Gastritis y gastroenteritis. Ulcus
- Obstáculos crónicos al tránsito gastrointestinal. Estreñimiento
- Celiaquía. Alergia gastrointestinal
- Hepatopatías (hepatitis, cirrosis)

Causas endocrino-metabólicas
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal)
- Errores innatos del metabolismo
- Hipercalcemia idiopática
- Déficit vitamínicos (complejo B, vitamina C y vitamina D)

Otras afecciones
- Procesos hematológicos (ferropenias, leucemias)
- Nefropatías. Cardiopatías
- Procesos respiratorios agudos y crónicos
- Encefalopatías. Hipertensión endocraneal. Miopatías
- Cromosomopatías
- Neoplasias

***Anorexia* "ex medicatione"**
- Antiepilépticos. Salicilatos
- Medicamentos oleosos. Jarabes en general
- Antibióticos. Sulfamidas. Nitrofurantoína
- Hipervitaminosis A y D
- Inmunodepresores. Radioterapia

Anorexia por tóxicos
- Plomo y metales pesados
- Alcohol. Tabaco
- Drogas (anfetaminas, opiáceos, alucinógenos, marihuana)

Cuadro 22.6.4. Causas más frecuentes de anorexia, según la edad

Orgánicas	*Funcionales*
Recién nacido	
Anoxia. Hemorragia intracraneal	Ansiedad materna
Aspiración. Distrés respiratorio	Neuropatía
Infección (rinitis). Sepsis	Errores dietéticos
Metabolopatías. Hipoglucemia. Ictericia	
Malformaciones: gastrointestinales, cardíacas, renales	
Lactante	
Infecciones agudas: ORL, bronquitis, neumonías	Sobrealimentación
Intolerancias digestivas	Privación afectiva
Obstrucción crónica del tránsito gastrointestinal	Angustia y ansiedad materna
Metabolopatías congénitas	"Neuropatía" del lactante
Encefalopatías connatales	
Intoxicación por vitamina D	
Párvulo	
Infecciones agudas y crónicas. Hepatitis	Hiperalimentación. Alimentación errónea
Intolerancia digestiva. Anemia ferropénica	Falta de reglamentación dietética
Deficiencias vitamínicas latentes	Reacción de obstinación (rechazo, castigo). Hijo único. Celos. Conflictividad familiar
Escolar	
Enfermedades infecciosas crónicas	Exigencias paternas excesivas
Enfermedades gastrointestinales crónicas	Conflictos psicoafectivos
Caries	Fobias y problemas escolares
Estreñimiento crónico	Anorexia nerviosa del adolescente
Enfermedades crónicas en general	Alimentación monótona

ESTUDIO CLÍNICO

En el *período neonatal*, el sufrimiento cerebral por anoxia o hemorragia, la infección generalizada, la insuficiencia respiratoria, por distrés respiratorio idiopático o por aspiración y las malformaciones gastrointestinales, constituyen causas importantes de anorexia. Sin embargo, rinitis banales, por la dificultad respiratoria importante que surge en el curso de la tetada, pueden condicionar dificultades a la alimentación, con llanto por hambre, inquietud del niño, estacionamiento de la curva de peso y ansiedad materna.

Durante la edad del *lactante*, entre las causas orgánicas predominan las infecciones. La pérdida del apetito suele ser con frecuencia el primer signo que anuncia el comienzo de una infección y, a menudo, precede varios días a las otras manifestaciones de la enfermedad. En las diarreas agudas, la negativa a la ingestión de alimentos suele manifestarse ya al comienzo de la enfermedad, incluso antes de aparecer síntomas digestivos. La inapetencia suele acompañar a las enfermedades febriles durante toda su evolución, y es más marcada en las infecciones que, como el muguet y la rinofaringitis, se desarrollan en la cavidad bucal o el espacio nasofaríngeo. Algunos niños admiten los alimentos líquidos, mientras que otros rechazan todo tipo de alimentos. Estas dificultades para la alimentación se ven agravadas por la sequedad de la mucosa bucal, que es consecuencia de la fiebre, y por la disminución de la secreción salival. Así, la inapetencia durante las enfermedades febriles de larga duración puede constituir un serio problema si bien, cuando desciende la temperatura, el niño suele aceptar algún alimento.

La inapetencia que sigue a una *infección parenteral* puede ser muy marcada y perdurar durante mucho tiempo. Varios son los factores que pueden concurrir: antibióticos, anemia, hipoproteinemia, deficiencias vitamínicas latentes secundarias. Otras veces se trata de recuerdos desagradables, como el dolor al tragar o los intentos de alimentación forzada en el curso de la enfermedad o en el período inicial de la convalecencia, realizados por una madre angustiada e inquieta de que su hijo interrumpa su ganancia ponderal, los que desempeñan el papel principal en esta inapetencia. Éste sería el mecanismo más frecuente de la anorexia persistente que se presenta tras una enfermedad febril benigna, acompañada de un rechazo alimentario ocasional. La intolerancia alimentaria en la lactancia artificial o en la alimentación complementaria puede iniciar su expresión o acompañarse de anorexia. La hipercalcemia condicionada por la hipervitaminosis D aumenta la anorexia.

Ya en el período de RN pueden apreciarse las manifestaciones de la *llamada neuropatía del lactante*. Aparecen dificultades al amamantamiento y en el reflejo de succión, no desarrollándose con la tranquilidad del niño normal. La tetada se ve interrumpida por episodios de llanto sin motivo aparente, eructos y regurgitaciones frecuentes, y reflejo gastrocólico exaltado. La mirada de estos niños es vivaz e inquieta y con el llanto suelen llevar la cabeza hacia atrás, en hiperextensión y en el cabello se aprecia el mechón de Freund. Presentan también frecuentes y prolongados estados de desasosiego y malestar, de predominio vespertino, desencadenados por estímulos acústicos u ópticos mínimos que, en los lactantes normales, provocan nulas o escasas reacciones pasajeras. El

Cuadro 22.6.5. Causas no orgánicas de anorexia en el niño pequeño (P. Castells)

Por parte del niño
- Atraer la atención del ambiente
- Imitación de los hermanos
- Interés por otras cosas
- Simple negativismo o tozudez
- Inquietud general (niño hipercinético)
- Actitud ensoñadora o excesivamente fantasiosa
- Estado de ánimo excitado o deprimido
- Comer entre horas
- Actitud caprichosa con simpatías y antipatías por las comidas

Por parte de los padres o cuidadores
- Incoherencia en la enseñanza del hábito de comer
- Alimentación forzada
- Regaños como medio de incitar a comer
- Exceso de solicitud con motivo de la comida
- Demasiados juegos y explicaciones de cuentos durante la comida
- Encender la TV mientras el niño come
- Excitación antes de las comidas o en su transcurso
- Ambiente desagradable
- Mala presentación de los alimentos
- Excesiva disciplina (especialmente acerca de los modelos)
- Tolerancia para prolongar la duración de la comida

momento del destete y la modificación de la consistencia y sabor de los alimentos, como la introducción de frutas, verduras o papillas, son motivo de nuevas dificultades, renovándose la resistencia del niño a la alimentación (Cuadro 22.6.5). Muchas veces se trata de manifestaciones pasajeras, que rápidamente son superadas, pero, a veces, cada comida constituye una prueba de fuerza entre madre y niño. Caso de persistir el enfrentamiento, los mecanismos de rechazo pueden reforzarse por ambas partes y, lo que inicialmente era un rechazo de un tipo determinado de alimento, puede convertirse en un rechazo de todo tipo de alimento. La observación clínica de estos niños permite distinguir dos tipos: un *rechazo activo*, con llanto, desvío de la boca al intentar aproximar el biberón o la cuchara, escupen el alimento de la boca y finalmente lo regurgitan o vomitan cuando se les obliga a tragarlo; en el *rechazo pasivo*, los niños permanecen quietos, se dejan introducir el alimento en la boca, sin tragarlo y, una vez llena la boca, entreabren los labios dejando fluir los alimentos, sin apenas poner la lengua en movimiento. Este rechazo pasivo generalmente corresponde a un trastorno reactivo más marcado. Otras veces, además de la predisposición neuropática, es necesario un estímulo ambiental desagradable, a menudo insignificante, para que el rechazo se produzca: una postura incómoda, una comida o un sabor desagradable, un dolor al introducir la cuchara en la boca, el hecho de tocar una encía sensible sobre un diente a punto de brotar, pueden quitar el apetito durante un período de semanas o meses. La influencia de las enfermedades febriles sobre los lactantes neuropáticos siempre es más pronunciada que sobre los niños normales. Todas estas dificultades para la alimentación desaparecen un buen día, por lo que lo más acertado es recomendar a los padres que no le concedan demasiada importancia, para no fijar el trastorno reactivo, lo cual puede ser fuente de nuevos conflictos. No es raro que estas dificultades, iniciadas en el período de lactante, se prolonguen en la edad preescolar. Algunos niños siguen inapetentes, incluso hasta los tres y cuatro años, edad a partir de la cual se convierten en buenos e incluso excelentes comedores. El lactante es muy sensible a la carencia afectiva, a la privación emocional y al abandono físico, tres situaciones no raras y a menudo reunidas, cuyas manifestaciones clínicas son parecidas, paradójicamente, a las de la neuropatía constitucional y sobreprotección, dando apatía, comportamiento retraído y anorexia, vómitos, regurgitaciones y retraso en el desarrollo y crecimiento.

Durante la *edad de párvulo*, el apetito también es influido por las infecciones febriles agudas, durante su curso y durante el período de convalecencia. La anorexia puede ocupar el primer plano del cuadro clínico en la hepatitis anictérica y en la fase preictérica de la hepatitis, en esta edad. En las infecciones prolongadas como la tuberculosis, la fiebre tifoidea y las infecciones urinarias, suele observarse una anorexia muy persistente. Lo mismo puede ocurrir en las infecciones crónicas de vías respiratorias superiores: adenoiditis y amigdalitis hipertróficas y síndrome sinubronquial. Los trastornos del apetito son especialmente pronunciados si, además, se administran medicamentos que pueden tener efecto anorexígeno: sulfamidas, nitrofurantoína, jarabes o algunos antibióticos. En este período es bastante frecuente que el niño se alimente, inadvertidamente o por capricho, fuera de las comidas regulares, con leche, dulces, golosinas, bebidas gaseosas y azucaradas y otros alimentos, de tal manera que, al sentarse a la mesa, se encuentra saciado. Esta inapetencia al sentarse a comer puede ser ocasional, en cuyo caso carece de importancia y realmente no suele ser motivo de consulta. Sin embargo, más a menudo, es persistente y obedece a que el niño, que por trastornos reactivos se niega a comer en la mesa, al levantarse de ella –y cesar el factor que desencadena su rechazo del alimento–, siente el hambre natural que trata de saciar con alimentos que le resultan agradables, especialmente chucherías, alimentos dulces y azucarados –que, frecuentemente, llevan a la caries dental– y suele obtenerlos a hurtadillas y, con frecuencia, de la madre, que se los da para acallar su ansiedad por el estado nutritivo de su hijo. También a esta edad, si al niño no se le ha acostumbrado durante el segundo semestre del primer año de vida a la sensación en la boca de los alimentos triturados, sino que éstos le han sido administrados tras su homogenización en la batidora, puede ocurrir que, a pesar de tener una dentición adecuada, se niegue a ingerir sólidos. Acerca del concepto de "neofobia" y formación del gusto alimentario, véase el capítulo 11.1.

Existen una serie de causas ambientales que pueden transformar el normal acto placentero de ingerir la ración alimenticia y saciar el apetito, en una actividad desagradable y molesta, que el niño soporta de mala gana y realiza con cierta repugnancia y que trata de evadir mostrándose remiso a sentarse a la mesa. Así ocurre cuando el niño, sobre todo a partir de los dos años, quiere escapar de una sobreprotección materna, rechazando la ración nutritiva normal; en el momento de la comida estalla el rencor acumulado por el niño a causa de las frecuentes reprimendas sobre su comportamiento y manera de vestir y las numerosas advertencias y limitaciones de su libertad de movimiento. Otras veces el niño rechaza la comida porque no quiere "sentarse en el banquillo de los acusados", ya que la madre aprovecha este momento para recriminar sus faltas y omisiones a lo largo del día y, al mismo tiempo, trata de convertir la hora de la comida en una especie de tabla de ejercicios de urbanidad y buenas costumbres. Cuando el niño está enfadado con sus padres, generalmente por un capricho no consentido, se niega a comer. Cuando hay un conflicto familiar, con discusiones de los padres, se siente triste y pierde el apetito y a veces esto se refuerza por las críticas y regañinas de que es objeto por parte de los malhumorados padres, y no es raro que la madre se desentienda del problema y renuncie a la alimentación del niño. También puede producirse aversión hacia la comida cuando, de forma habitual y por negligencia, ésta se le ofrece al niño excesivamente caliente o fría, deficientemente cocinada, mal condimentada o deficientemente presentada. De forma transitoria, es frecuente que algunos niños reaccionen con anorexia cuando se ven privados de un objeto con el que se hallan encariñados, o se ven apartados de los padres en un ambiente extraño, como puede ser una guardería o un hospital, en los que no se dan los adecuados cuidados afectivos. También en esta edad es cuando, con mayor frecuencia, los trastornos del comportamiento del hijo único, o los celos por el nacimiento de un nuevo hermano que pasa a ocupar parte de la parcela afectiva que el niño cree que es exclusivamente suya, conducen a una reacción negativa frente a la comida.

Muchos niños con *anorexia psicógena* se quejan de molestias subjetivas, fundamentalmente dolor abdominal, para justificar el rechazo del alimento y escapar al posible castigo, preocupando más todavía a la angustiada madre. Si se intenta forzar la toma de alimento, frecuentemente se presentan vómitos, que cada vez se desencadenan con mayor facilidad por la instauración de reflejos condicionados patológicos. Durante la edad escolar pueden encontrarse una serie de causas, ya mencionadas, pero, además, en los trastornos del apetito de este grupo de edad incide una especial labilidad vegetativa, con trastornos ortostáticos en la regulación circulatoria. La *anorexia mental o nerviosa* se presenta de forma casi exclusiva en muchachas en edad puberal y constituye un trastorno psicosocial grave que se manifiesta por una anorexia muy intensa que lleva a una pérdida de peso voluntaria, terminando a veces en una malnutrición grave e incluso en la muerte. Secundariamente se produce detención

del crecimiento con hormona del crecimiento plasmática alta y amenorrea, con cifras bajas de gonadotrofinas, y tendencia a la hipotermia. La *personalidad* de estos niños suele estar marcada por rasgos compulsivos obsesivos y por una restricción afectiva. Previamente, su comportamiento suele ser bueno, así como el rendimiento escolar, con una tendencia exigente hacia el perfeccionamiento para sí mismos y para los demás. Se cree que la causa radica en la negativa (consciente o inconsciente) a aceptar el papel sexual femenino, con la diferenciación corporal y fisiológica que conlleva. Ello provoca un impulso instintivo que puede llevar a la autodestrucción, es decir, a la muerte por consunción.

Diagnóstico

Debe tratar de ser *etiológico*, con objeto de aplicar una terapéutica causal adecuada. Una anamnesis elemental permitirá conocer las características de la anorexia (aguda-crónica, global-parcial, continua-intermitente, aislada-asociada a otras manifestaciones) y esto, a su vez, orientará a buscar una causa orgánica o funcional de acuerdo con los procesos más frecuentes para la edad del niño. Cuando subyace una causa funcional, el interrogatorio puede resultar difícil en presencia del niño o de otro familiar, por lo que suele ser necesario preguntar a solas al niño, al padre, a la madre, a la abuela y a la cuidadora del niño, con objeto de poder descubrir todos los componentes del conflicto que ha dado origen a la reacción anoréxica del niño y que, por miedo o vergüenza, no confesarían en presencia de las otras personas. Una actitud acusadora, espontánea y positiva, por parte de uno de los familiares contra otro, suele evidenciar la existencia de un conflicto familiar (matrimonial, suegra-yerno, etc.) que repercute en el comportamiento del niño.

TRATAMIENTO

Debe procurarse también que sea *etiológico*, es decir, suprimir los procesos o las circunstancias que han dado origen a la anorexia en el niño. Nunca deben prescribirse orexígenos sin un adecuado diagnóstico causal. Esto es importante, tanto en las anorexias orgánicas, como en las funcionales. En las orgánicas, la recuperación del apetito es un síntoma indicativo de la evolución de la enfermedad principal. Sin embargo, como a partir de una base orgánica puede establecerse un círculo vicioso con base funcional, la prescripción de orexígenos tendrá por objeto el complementar el tratamiento etiológico, ayudando a romper el frecuente círculo vicioso anorexia orgánica-ansiedad materna funcional. En las *anorexias de la convalecencia de procesos infecciosos*, la administración de vitamina C (100 mg/día) facilita el proceso de recuperación, no sólo del apetito, sino también de la astenia postinfecciosa. Tras algunos procesos infecciosos, pueden aparecer estados carenciales larvados de hierro, vitaminas del complejo B, C y D, que podrán administrarse en forma de suplementos por vía oral, a dosis doble o triple de las necesidades diarias recomendadas por un período no superior a 15 días. Están contraindicados los choques de vitamina D por el riesgo de hipercalcemia y su dudoso efecto orexígeno. Aunque tienen un indudable efecto orexígeno, los corticoides y anabolizantes hormonales no deben prescribirse con este fin por sus efectos colaterales indeseables. Igual cabe decir de la isoniazida, en la que se suma la posible producción de resistencias bacilares. Las inyecciones de insulina excepcionalmente se usan hoy en día: una dosis pequeña (1-5 U) de insulina cristalina por vía subcutánea antes de las principales comidas tiene un efecto orexígeno indiscutible. Ciertos aminoácidos tienen un efecto orexígeno débil: la carnitina estimula la oxidación de los ácidos grasos y la lisina y la arginina, por diversos mecanismos, incrementan la síntesis proteica; administradas conjuntamente tienen un efecto aditivo. A la vitamina B_{12} y dibencocida se atribuyen un efecto orexígeno que no ha sido suficientemente comprobado. Las quinas, como amargos, poseen efecto orexígeno consagrado por una larga experiencia: puede utilizarse tintura de quina, 5 mL, o bien la poción de quina compuesta, 30 mL, un cuarto de hora antes de las comidas. Ciertos *orexígenos* de síntesis: ciproheptadina, pizotifeno y buclicina tienen un efecto no bien conocido; la ciproheptadina y el pizotifeno podrían actuar como antiserotonínicos, pues la serotonina, experimentalmente, tiene efecto anorexígeno; los tres preparados podrían actuar a través del efecto hipoglucemiante descrito para todos ellos; se ha demostrado que su administración se acompaña de incremento en la ingestión de alimentos y en el peso, y el efecto orexígeno desaparece al suspender el tratamiento.

En las *anorexias funcionales* es muy importante conocer la causa del trastorno reactivo y las características psicológicas de las personas implicadas. Con objeto de romper el círculo vicioso, será necesario que por parte de los padres del niño se eliminen tensiones. Las actitudes drásticas y negativas, generalmente, son poco eficaces. A veces es beneficiosa una separación transitoria entre el niño y los padres. Se debe recomendar un lenguaje y una actitud firme pero amable. Con objeto de ganarse al niño y que éste pierda su aversión a sentarse a la mesa, al comienzo será conveniente mejorar los aspectos culinarios y la presentación de la comida, así como suspender los alimentos que no le gustan por un período de un mes o más, hasta que el niño haya olvidado el recuerdo desagradable de la comida. Poco a poco se irá pasando a un régimen de comidas normal y variado.

Normas básicas

Hay que cumplir los siguientes objetivos:

1) *Horario de comida.* Debe ser la habitual a la que el niño tiene hambre. Han debido transcurrir tres horas, por lo menos, respecto a la comida anterior. Si el niño tiene hambre antes de la hora habitual, se puede adelantar la hora, siempre que el apetito no sea la consecuencia de haberse negado a tomar la comida anterior. Si, por el contrario, la comida anterior la ha hecho bien o ha sido pesada, retrasar un poco la hora de la comida y prepararle una comida más ligera. 2) *Lugar de la comida.* El niño debe comer en un lugar habitual, en la mesa de la cocina, en la mesa del comedor con los padres, en su silla especial, etc., debiéndose procurar que el acto de la comida resulte agradable. El hecho de comer debe estar perfectamente diferenciado del resto de las actividades del niño: juegos, entretenimientos, TV, vídeo, música, etc. La única actividad que el niño debe tener en ese momento es la de comer y conversar con los padres o con la persona que le esté dando de comer, procurando reducir al mínimo estímulos externos motivo de distracción. El niño debe estarse quieto, sin moverse de su sitio y no se debe ir detrás de él con el plato de comida. 3) *Estado del niño.* El niño estará sosegado y tranquilo antes de iniciar la comida, sin ningún motivo de llanto, enfado o disputa, de manera que las actividades que interrumpa en ese momento, para ir a comer, no provoquen su enfado. No obstante, a veces hay que ser firme para cortar esa actividad y disponerlo para que coma a su hora. 4) *En la mesa.* Hay que evitar las disputas y enfrentamientos directos. Al principio no se exigirá demasiado en cuanto a modos y maneras: cómo coger los cubiertos, cómo masticar la comida, etc., pero sin permitir malos hábitos. 5) *Evitar las discusiones familiares.* Contribuyen a que el tiempo de la comida resulte desagradable para el niño y coma peor. 6) *No forzar a comer.* Si el niño está enfermo o con fiebre, es normal que disminuya el apetito; en estas fases en general, es conveniente ofrecerles comidas sencillas, líquidas o blandas preferentemente, ricas en hidratos de carbono, sin exceso de grasas, lo cual facilita su digestión. 7) *Llamar la atención.* Hay niños que desean ser objeto central de atención y, rápidamente, se dan cuenta de que, si se niegan a comer, reciben bastantes más atenciones. Si, cuando el niño se niega a comer, la familia le dedica especial atención y satisface sus caprichos, está reforzando el comportamiento rebelde e inadecuado del niño. Debe hacerse todo lo contrario: prestarle atención y recompensarle cuando come bien. *No se le ofrecerá otra comida a cambio.* El niño tiene que comer lo que se ha preparado. 8) *No ofrecer nada entre comidas.* Si, transcurrido un tiempo prudencial, el niño sigue sin comer, se retira el plato y se ofrece el segundo plato o el postre. Si continúa en su negativa a comer, se retira la comida. Si la madre es capaz de cumplir este consejo "¿no quieres comer?, pues te quito el plato", sin mas explicaciones y sin enfadarse, tendrá éxito. Hay que estar atentos, no obstante, al primer intento del niño de comer un poco, siempre en la mesa y a la hora de las comidas, para recompensar con comida, inmediatamente, esa actitud positiva del niño. 9) *Paz y cariño.* Cuando se ponga en práctica todo lo anterior, se evitará que la hora de la comida se convierta en una batalla campal. 10) *Consejos finales.* Mejorar su comportamiento durante la comida, mediante ofertas de "*recompensas de actividad*", que le gustan al niño ("en cuanto comas, podrás montar en la bicicleta"). No se darán bebidas gaseosas ni aperitivos antes de las comidas: favorecen la inapetencia y los caprichos del niño. Es un error creer

que el ejercicio y la actividad excesiva del niño, con el consecuente cansancio, favorecen su apetito. El niño no debe llegar a la mesa excitado, cansado o falto de sueño. Estas normas básicas, para que tengan éxito, deben aplicarlas todas las personas que tienen relación con el niño: padres, abuelos, tías, familiares y cuidadores.

En algunos lactantes se establece una *anorexia postinfecciosa rebelde*, con un evidente componente funcional reactivo, en donde hay que recurrir, como último remedio, a la alimentación por sonda, renunciando durante dos o tres semanas a todo intento de alimentarle según la forma habitual. La alimentación por sonda puede estar dificultada por los vómitos, contra los que se puede actuar mediante antieméticos como clorpromazina, alimemazina y metopimazina a dosis bajas, con efecto sedante; también resultan útiles medidas posturales, como la alimentación en posición de sentado y la postura de semisentado después de las comidas. Cuando se consigue un aporte nutritivo adecuado e incrementos de peso, se comienzan ensayos cautelosos para volver al modo habitual de alimentación. El *tratamiento de la anorexia nerviosa* no es fácil. Comprende, según P. Castells, normas de psicoterapia conductual y terapia familiar, conjuntamente con fármacos antidepresivos (fluoxetina), orexígenos (ciproheptadina), preparados polivitamínicos y minerales (cinc), a veces hormonales (estrógenos-progestágenos, reguladores del ciclo menstrual) y pautas dietéticas, encaminadas a restaurar patrones adecuados de alimentación. Aunque en casos graves está indicada de entrada la hospitalización, en bastantes pacientes se consiguen buenos resultados con la asistencia ambulatoria, siempre y cuando se realice precozmente.

POLIFAGIA, BULIMIA, ATRACONES Y OTROS TRASTORNOS DEL APETITO

Cuando un niño come bien, se interpreta este hecho como una manifestación más de un buen estado de salud. Sin embargo, el apetito excesivo, tanto por sus causas como por sus consecuencias, constituye una manifestación patológica. El exceso en el ingreso de energía, en relación con el gasto energético, puede ser debido a un *impulso aberrante para obtener energía* –debido a un fallo en el mecanismo de regulación lipostática–, o a una *respuesta permisiva a estímulos externos*, bien por la debilidad de las señales inhibitorias (niño delante del televisor comiendo chucherías), bien por la potencia del estímulo, como puede ser el sabor, la palatabilidad y la preferencia de un alimento. El sabor, la palatabilidad y la textura de los alimentos dan lugar a una respuesta de tipo hedonístico mediada por sistemas opioidérgicos y aminérgicos. Las *respuestas inhibitorias a la ingestión de macronutrientes* incluyen el ajuste al volumen del estómago, velocidad de vaciamiento gástrico, liberación de colecistocinina y enterostatinas y cambios en la concentración plasmática de los productos de la digestión; estas respuestas periféricas dan lugar a una serie de cambios en la concentración de neuropéptidos y otros neurotransmisores.

Hay enfermedades en las que casi habitualmente va asociada la polifagia, como es la diabetes mellitus, en las que la síntesis hipotalámica del neuropéptido Y está aumentada y están disminuidas las concentraciones de leptina. En otras, como en las secuelas de meningitis tuberculosa y de encefalitis, en las malformaciones congénitas del SNC y tras algunos traumatismos craneoencefálicos, la afectación secundaria de las estructuras hipotalámicas implicadas en la regulación del apetito y el complejo equilibrio entre distintos neurotransmisores y vías nerviosas motivarán la hiperfagia. Enfermedades con retraso psicomotor y obesidad también la motivan, como ocurre en los síndromes de Prader-Willi, Laurence-Moon-Bardet-Biedl, Cohen, Alstrom y otros. El exceso de glucocorticoides –de origen exógeno o en el síndrome de Cushing, por ejemplo–, estimula el neuropéptido Y y provoca resistencia a la leptina, con aumento del apetito. A la inversa ocurre en la anorexia que acompaña a la enfermedad de Addison.

A menudo, en el lactante y niño pequeño es consecuencia de *hábitos familiares inadecuados*; sobre todo en los primeros meses de vida, el llanto es interpretado como signo de hambre y rápidamente se le ofrece comida, generalmente rica en proteínas y harinas finas, que favorecen un mayor crecimiento y la obesidad, con sus consecuencias posteriores; no es raro en estos casos encontrar que los padres y abuelos sean obesos. Ciertas familias tienen unos hábitos alimentarios excesivos, en los que se educa el apetito del niño. En el niño mayor, especialmente en el adolescente, el apetito excesivo es expresión de *problemas psicológicos*: pobre adaptación social, inmadurez emocional o maduración defectuosa. A esta edad aparece la *bulimia nerviosa y los atracones* como entidades clínicas. Ambas se acompañan de alteración del apetito caracterizado por una ingesta excesiva de alimento, diferenciándose porque en la bulimia nerviosa se realizan acciones para compensar la ingesta excesiva de alimento y en la otra entidad no (Cuadro 22.6.6).

El menor, cuyas necesidades o apetencias están reprimidas en otros terrenos, reacciona con una mayor demanda alimentaria, en la que obtiene satisfacción; el alimento tiene un valor de compensación y de alivio (no cualquier tipo de comida, sino la que a él le gusta). Tras una experiencia emocional traumática, busca en la hiperfagia y obesidad una forma de protegerse de la angustia y la depresión. Otras veces, ante la imposibilidad de soportar las frustraciones o por un retraso en la gratificación, busca su compensación en la comida. El *cuadro clínico de la bulimia nerviosa*, como adelanta su definición, está representado por episodios recurrentes de voracidad, con conciencia del niño de que su conducta es anormal, miedo a no ser capaz de parar la ingesta voluntaria, estado de ánimo depresivo y pensamientos autodespreciativos después de cada episodio. En estos casos de diagnóstico de bulimia, los episodios no son debidos a anorexia nerviosa ni a ningún trastorno somático conocido. La comida se ingiere de manera disimulada o secreta y termina con dolor abdominal, somnolencia o con provocación del vómito. La *sintomatología asociada* manifiesta en estos pacientes una gran preocupación por el peso e intentos de controlarlo (ayuno, vómitos, laxantes, diuréticos). La mayoría tienen un peso normal, aunque pueden estar ligeramente por debajo o tener un peso excesivo. Son características las oscilaciones del estado nutritivo, y suele asociarse en la niña a trastornos menstruales. Acostumbran a abusar de sustancias tóxicas (alcohol, anfetaminas) y están preocupados por su imagen corporal y de cómo serán vistos por los demás. La incidencia es mayor en el sexo femenino. El curso es habitualmente crónico, alternando fases de comilonas con otras de ingesta normal y ayu-

Cuadro 22.6.6. Criterios diagnósticos de los trastornos del apetito

Para el diagnóstico deben cumplirse todos los criterios indicados a continuación

Anorexia nerviosa
- Peso corporal < 85% del esperado (o IMC ≤ 17,5)
- Temor intenso a ganar peso
- Alteración intensa de la imagen corporal: tamaño, peso y forma
- Amenorrea (tras la menarquia)

Bulimia nerviosa
- Episodios recurrentes de atracones al menos dos veces por semana, durante tres meses
- Utilización de purgantes, ejercicio excesivo y períodos de ayuno, al menos dos veces por semana durante tres meses
- Preocupación excesiva por el peso y la imagen corporal
- Ausencia de anorexia nerviosa

***Atracón* (Binge eating)**
- Episodios recurrentes de voracidad, al menos dos veces por semana, durante seis meses. Claramente agobiados con, al menos, tres de las siguientes manifestaciones:
  - Comer muy deprisa
  - Comer hasta encontrarse harto y con molestias
  - Comer sin tener hambre
  - Comer solo
  - Encontrarse a disgusto y con sentimientos de culpabilidad tras el atracón de comida
- No-utilización de purgantes, ni realización de ejercicio excesivo, ni de períodos de ayuno
- Ausencia de anorexia nerviosa

Otros trastornos (atípicos) del apetito
- Se incluyen todas las alteraciones significativas del comportamiento del apetito, importantes desde el punto de vista clínico, así como el control desmesurado del peso, preocupación excesiva por el peso y/o la imagen corporal, que no cumplen todos los criterios de la anorexia nerviosa, de la bulimia nerviosa o de los atracones

Un episodio de voracidad *se caracteriza por el consumo de una cantidad exagerada de alimento en un período de tiempo muy breve, con falta de control sobre el comer*

Adaptado de Becker et al.

nos intercalados (Cuadro 22.6.6). Las *complicaciones* más frecuentes en la bulimia son debidas a: a) *ingesta excesiva de alimento:* dilatación aguda de estómago, aumento del tamaño de las glándulas salivales, sobre todo, la parótida, y a veces se ha descrito incluso la rotura gástrica; b) *vómitos autoprovocados:* alteraciones metabólicas, principalmente hipocalcemia, deshidratación, reflujo gastroesofágico, ronquera crónica, y c) *abuso de laxantes:* esteatorrea y colon irritable.

En casos de anorexia y bulimia nerviosa se han encontrado alteraciones en las concentraciones de leptina, NPY, y PYY en LCR y de leptina en suero; estas alteraciones parecen ser secundarias al trastorno del apetito y no a rasgos patológicos, que contribuyen de manera causal al trastorno alimentario. El PYY se ha encontrado elevado en bulímicos en fase de restricción dietética, y en LCR en mujeres en fase bulímica; se sospecha que existe alteración en la actividad serotonínica y noradrenérgica; el comportamiento de atracones es compatible con una hiperactividad del sistema α-noradrenérgico del hipotálamo, una hipoactividad de los sistemas serotoninérgicos hipotalámicos, o una combinación de ambos efectos.

En el *diagnóstico diferencial* se incluirá también la esquizofrenia que, aunque presenta alteraciones de la conducta alimentaria, no tiene el cuadro completo descrito (a veces hay que hacer ambos diagnósticos); en algunas enfermedades neurológicas, síndrome de Klüver-Bucy y el síndrome de Klein-Levin (véase cap. 23.27), aparecen patrones de ingesta anormales, pero el diagnóstico de polifagia pocas veces está claro (cuando lo está hay que hacer ambos diagnósticos).

El *tratamiento* se basa fundamentalmente en la psicoterapia utilizando técnicas cognitivas, conductuales y de terapia familiar. El tratamiento farmacológico puede completar el anterior; se ha demostrado eficaz la carbamazepina, la maprotilina, la desimipramina y la fluvoxamina.

El *comedor impulsivo* se pone a comer en cuanto ve la comida y es distinto del atracón: es más un trastorno educativo del apetito que un trastorno con base psicopatológica.

Pica

El término proviene del nombre latino de la urraca, conocida ave de voracidad omnívora. El *cuadro clínico* de este "apetito pervertido" o "deseo vehemente de comer cosas anómalas" (como también ha sido llamado) se manifiesta por la ingesta persistente de sustancias carentes de valor nutritivo: pintura, yeso, cuerdas, cabello, ropa. Los niños mayores pueden comer excrementos animales, arena, bichos, hojas, piedras. Para sentar el *diagnóstico* de pica esta alimentación aberrante debe repetirse durante al menos un mes. No acostumbra haber sintomatología asociada. La edad de comienzo se sitúa entre los 12 y 24 meses, aunque el trastorno puede aparecer antes. El curso termina habitualmente pronto en la infancia, aunque en ocasiones puede persistir hasta la adolescencia. La incidencia es muy escasa. Como factores predisponentes se puede encontrar el retraso mental, el déficit de minerales (por ejemplo, cinc o hierro), la negligencia y la falta de control de los adultos. Las *complicaciones* pueden ser de envenenamiento o intoxicación (p. ej., plomo de las pinturas), y las masas de cabello pueden causar una obstrucción intestinal por *tricobezoar*, resultado de la tricofagia, que es el último acto de la tricotilomanía, manía de arrancarse el pelo (véase cap. 22.2).

Síndrome del comedor selectivo

Son niños que comen siempre lo mismo (pasta para desayunar, pasta para comer y pasta para cenar). El menú se reduce a menos de diez alimentos y es incapaz de comer otros menús u otros alimentos. Es algo más frecuente en varones que en mujeres. Los niños padecen de ansiedad y presentan síntomas obsesivos-compulsivos relacionados con los alimentos y con otras circunstancias. La hora de la comida crea una gran ansiedad en el niño y en la familia; son frecuentes las "batallas" a la hora de comer en los niños más pequeños, mientras que en los mayores los padres, frecuentemente, han renunciado a intentar modificar los hábitos de comida de sus hijos. Tienen problemas para relacionarse con otros niños; son impulsivos, mostrándose ansiosos e irritables y se refugian en comer lo mismo cuando tienen dificultades de adaptación. Rehuyen los viajes porque hace más difícil su comida. El rendimiento escolar suele ser bajo. No es raro que se acompañen de escasa ganancia de peso y talla y deficiencias nutricionales carenciales.

Comedor nocturno

El síndrome del comedor nocturno, en inglés *night eating syndrome* (NES) es más frecuente en varones. Presentan anorexia durante el día, no tienen apetito en el desayuno y tardan varias horas en tomar la primera comida tras levantarse, no están hambrientos y pueden estar disgustados con su comportamiento de la noche anterior. Más del 50% de las calorías son consumidas entre la cena y especialmente después de la cena; se puede despertar por la noche y ponerse a comer, no siendo conscientes de ello. Este patrón de comportamiento ha persistido durante más de dos meses. Los pacientes se encuentran tensos, ansiosos, disgustados o con remordimiento mientras comen. El síndrome se relaciona con el estrés y frecuentemente se acompaña de depresión. Tardan en conciliar el sueño y se despiertan con frecuencia y, entonces, se ponen a comer. Los alimentos consumidos preferentemente son hidratos de carbono, particularmente azúcares; comen de manera regular durante este período de tiempo y, en este sentido, el comportamiento es distinto de los atracones, en los que se come mucho en poco tiempo.

Vigorexia

Es un trastorno emocional de características opuestas, en cierto modo a la anorexia mental. La distorsión de la imagen corporal consiste en apreciar unas características de escasa musculación y vigor. Esto le lleva a realizar ejercicios de musculación de manera compulsiva –casi pasan más horas en el gimnasio que en cualquier otra actividad–, hasta adquirir proporciones exageradas; su vida gira en torno al aspecto del cuerpo. Con frecuencia se asocia una dieta pobre en grasas y rica en proteínas. No es raro que en algunos casos se asocie el consumo de esteroides y anabolizantes con el fin de conseguir "mejores resultados".

Ortorexia

Este término proviene del griego, significando "apetito correcto". Fue definido por primera vez por Bratman en un libro publicado en el año 2000 en EE.UU. y que lleva por título *Health Food Junkies* o, lo que es lo mismo, *Yonkies de comida sana*. Se entiende por ortorexia la obsesión patológica por la comida biológicamente pura. La ortorexia se define como la obsesión patológica por consumir sólo comida sana: orgánica, vegetal, sin conservantes, sin grasas, sin carnes, o sólo frutas, o sólo alimentos crudos, con rechazo a los alimentos tratados con fitoquímicos o cultivados con abonos artificiales. Son consumidores habituales de alimentos ecológicos. La forma de preparación –verduras cortadas de determinada manera– y los materiales utilizados –sólo cerámica o sólo madera, etc.– también son parte del ritual obsesivo. Las víctimas de esta enfermedad sufren una preocupación excesiva por la comida sana, convirtiéndose en el principal objetivo de su vida. Podría decirse que es un comportamiento obsesivo-compulsivo caracterizado por la preocupación de qué comer y la transferencia de los principales valores de la vida hacia el acto de comer, lo cual hace que los afectados tengan "un menú en vez de una vida". A través de este tipo de comida esperan obtener todo tipo de beneficios físicos, psíquicos y morales, lo cual les puede llevar a una dependencia similar a la de cualquier adicto a las drogas.

La práctica de esta obsesión puede llegar a transformarse en enfermedad orgánica si no se ingieren carnes, pescado u otros alimentos necesarios y se producen carencias nutricionales. La diferencia entre anorexia y ortorexia es que la primera está relacionada con la cantidad de comida ingerida y la segunda hace referencia a la calidad de los alimentos que se toman. Las personas ortoréxicas recorren kilómetros para adquirir los alimentos que desean pagando por ellos hasta diez veces más que por los habituales, y si no los encuentran o dudan de su origen, prefieren ayunar. Huyen de los restaurantes y rehúsan invitaciones para comer fuera de casa por no saber qué les van a ofrecer. Cuando incumplen sus propósitos, les embarga un sentimiento de culpa que desemboca en estrictas dietas o ayunos. La supresión de grasas puede comprometer la ingesta de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales, la falta de reservas energéticas; sin carne, los niveles de hierro son muy bajos, con anemia, y, aunque los vegetales también aportan proteínas, son de inferior calidad. Aunque todavía no están lo suficientemente contrastados, ya existen algunos criterios diagnósticos para la ortorexia: a) dedicar más de 3 horas al día a pensar en su dieta sana; b) preocuparse más por la calidad de los alimentos que del placer de consumirlos; c) disminución de su cali-

Cuadro 22.6.7. Test de Bratman para la ortorexia

- ¿Pasa más de tres horas al día pensando en su dieta?
- ¿Planea sus comidas con varios días de antelación?
- ¿Considera que el valor nutritivo de una comida es más importante que el placer que le aporta?
- ¿Ha disminuido la calidad de su vida a medida que aumentaba la calidad de su dieta?
- ¿Se ha vuelto usted más estricto consigo mismo en este tiempo?
- ¿Ha mejorado su autoestima alimentándose de forma sana?
- ¿Ha renunciado a comer alimentos que le gustaban para comer alimentos "buenos"?
- ¿Supone un problema su dieta a la hora de comer fuera, distanciándolo de su familia y sus amigos?
- ¿Se siente culpable cuando se salta su régimen?
- ¿Se siente en paz consigo mismo y cree que todo está bajo control cuando come de forma sana?

Si responde afirmativamente a 4 ó 5 preguntas, significa que es necesario que se relaje más en lo que respecta a la alimentación.
Si responde afirmativamente a todas las preguntas, significa que tiene una obsesión importante por la alimentación sana.

dad de vida conforme aumenta la pseudocalidad de su alimentación; d) sentimientos de culpabilidad cuando no cumple con sus convicciones dietéticas; e) planificación excesiva de lo que comerá al día siguiente; f) aislamiento social provocado por su tipo de alimentación (Cuadro 22.6.7).

Potomanía

Es el consumo excesivo de agua y puede ser síntoma de un desequilibrio psiquiátrico, ya que tiene aspectos en común con otros trastornos del control de los impulsos. Se trata de un trastorno relativamente poco frecuente, que consiste en un deseo frecuente de beber gran cantidad de líquido, de manera compulsiva y sin sentir en especial sed, y acompañado de una sensación placentera. Debe ser distinguido de la *polidipsia*, o necesidad de beber grandes cantidades de agua para compensar pérdidas importantes (por ejemplo, en la descompensación diabética u otras enfermedades orgánicas); en este caso no se trata de un trastorno psiquiátrico sino de la necesidad de compensar grandes pérdidas acuosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatrics. Identifying and Treating Eating Disorders. *Pediatrics* 2003; 111: 204-11.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A et al. Eating Disorders. *N Engl J Med* 1999; 340: 1092-8.
- Cardesa JJ. Trastornos de la conducta alimentaria. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 470.
- Cardesa JJ. Trastornos del apetito. Anorexia, bulimia. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 966 (con más citas bibliográficas de años previos).
- Cervera M. Riesgo y prevención de la anorexia y la bulimia. Madrid: Pirámide, 2005.
- Druce M, Bloom SR. The regulation of appetite. *Arch Dis Child* 2006; 91: 183-7.
- González-Meneses A. Trastorno de la conducta alimentaria. *Pediatr Integral* 2004; VIII (8): 665-70.
- Haines J, Neumark-Sztainer D, Eisenberg ME et al. Weight teasing and disordered eating behaviors in adolescents: longitudinal findings from project EAT. *Pediatrics* 2006; 117: e209-15.
- Lantzouni E, Frank GR, Golden NH et al. Reversibility of growth stunting in early onset anorexia nervosa: a prospective study. *J Adolesc Health* 2002; 31: 162-5.
- Martos-Moreno GA, Argente J. Bases neuroendocrinológicas y moleculares de la obesidad. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 99-105.
- Mennella JA, Griffin CE, Beauchamp GK. Flavor programming during infancy. *Pediatrics* 2004; 113: 840-5.
- Popovic V, Duntas LH. Brain somatic cross-talk: ghrelin, leptin and ultimate challengers of obesity. *Nutr Neurosci* 2005; 8: 1-5.
- Rojo L, Cava G. Anorexia nerviosa. Barcelona: Ariel, 2003.
- Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2001.
- Zigman JM, Elmquist JK. From anorexia to obesity–The yin and yang of body weight control. *Endocrinol* 2003; 144: 3749-56.

22.7 Encopresis

S. García-Tornel

El término encopresis, derivado del griego (*kopros*-heces), engloba diversos trastornos cuyo síntoma principal es el manchado, ensuciar con heces la ropa interior o defecar en lugares socialmente inaceptables. Este concepto se describe en la literatura médica bajo dos términos intercambiables dando lugar a cierta confusión: encopresis y ensuciamiento (*soiling*). En la actualidad se acepta que la *encopresis* es la expulsión repetida de un movimiento intestinal normal, involuntario o intencionado, en lugares inapropiados (por ejemplo: en la ropa, en el suelo) en un niño de edad igual o superior a los 4 años (o edad mental equivalente). Ensuciar o "ensuciamiento" se define como la pérdida involuntaria de cantidades pequeñas de heces que manchan la ropa interior. Ambas entidades también se describen como *incontinencia fecal*, si bien este término alude ante todo al trastorno de origen orgánico. *Para más datos, consultar el capítulo 15.33 sobre Estreñimiento.*

Durante años, esta entidad ha sido clasificada bajo una *perspectiva psiquiátrica*. En el Cuadro 22.7.1 se exponen las definiciones del DSM-IV TR y del CIE-10. Sin embargo, con los nuevos conocimientos fisiopatológicos, los expertos en *gastroenterología* han clasificado los trastornos gastrointestinales funcionales del niño basándose en *criterios de diagnóstico clínico* o "criterios de Roma-II", que dividen los trastornos de la defecación en niños en cuatro apartados: disquecia infantil, estreñimiento funcional, retención funcional y defecación fecal funcional no retentiva (DFFNR) (Cuadro 22.7.2). La encopresis tiene una *prevalencia* entre el 1,5-2,8% de niños mayores de 4 años de edad aparentemente normales. En el 30% de ellos no es secundaria a estreñimiento sino una manifestación del DFFNR. La proporción de niños afectados es 9 veces superior al de las niñas.

Cuadro 27.7.1. Definiciones de encopresis según el DSM-IV TR y el CIE-10

Criterios para el diagnóstico de encopresis

DMS-IV TR

A. Evacuación repetida de heces en lugares inadecuados (p. ej., vestidos o suelos), sea involuntaria o intencionada
B. Por lo menos un episodio al mes durante un mínimo de 3 meses
C. La edad cronológica es por lo menos de 4 años (o un nivel de desarrollo equivalente)
D. El comportamiento no se debe exclusivamente a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., laxantes) ni a una enfermedad médica, excepto a través de un mecanismo que implique estreñimiento

CIE-10

Trastorno caracterizado por realizar deposiciones voluntarias o involuntarias de heces de consistencia normal o anormal, en lugares no adecuados para este propósito, de acuerdo con las pautas socioculturales propias del lugar. El trastorno puede ser la expresión de la continuidad de una incontinencia fisiológica infantil, aparecer después de haber adquirido el control de los esfínteres o consistir en la deposición deliberada de heces en lugares no adecuados, aun cuando exista un control normal de los esfínteres

Cuadro 22.7.2. Criterios de Roma-II sobre trastornos funcionales de la defecacióu en el niño (vigentes hasta el año 2006)

G4. Desórdenes de la defecación

G4a. Disquecia infantil
Al menos 10 minutos de esfuerzos y llantos antes de conseguir la expulsión de heces blandas en niños sanos de menos de 6 meses de edad

G4b. Constipación funcional en bebés y niños
Al menos 12 semanas de:
- 1. Escíbalos o heces duras, parecidas a piedras, en la mayor parte de las defecaciones
- 2. Heces duras 2 o menos veces por semana
- 3. Sin evidencia de enfermedades estructurales, endocrinas o metabólicas

G4c. Retención funcional fecal
Desde la infancia hasta los 16 años de edad, y durante al menos 12 semanas, una historia de:
- 1. Paso de heces de gran diámetro a intervalos de < 2 veces por semana
- 2. Postura retentiva, evitando la defecación a propósito mediante contracciones del suelo pélvico. Cuando los músculos pélvicos se fatigan, el niño utiliza los músculos glúteos, apretando las nalgas

Otros síntomas acompañantes son ensuciado fecal, irritabilidad, calambres abdominales, disminución del apetito o saciedad precoz. Los síntomas acompañantes desaparecen después del paso de heces de gran tamaño

G4d. Defecación funcional no-retentiva
En niños mayores de 4 años, una historia una vez a la semana en las 12 semanas anteriores de:
- 1. Defecación en sitios y momentos inapropiados dentro del contexto social
- 2. Ausencia de enfermedad estructural o inflamatoria
- 3. Ausencia de signos de retención fecal (listados en G4c)

ETIOPATOGENIA Y CLASIFICACIÓN

Se distinguen cuatro categorías:

Retención funcional fecal con ensuciamiento por rebosamiento. En un 80% de los casos, debido a una acumulación de heces por miedo a una defecación dolorosa. Representa un 3% de las visitas del pediatra de cabecera y, a veces, un 25% de las consultas al gastroenterólogo pediátrico. Generalmente suele iniciarse hacia los dos años de edad, etapa de la vida en que se inicia el control de esfínteres voluntario, y al principio de la escolarización. La causa de este acúmulo es una retención voluntaria de las heces cuyo origen puede ser por un aprendizaje forzado en el control de esfínteres, paso de heces de gran tamaño que causan dolor, fisuras anales, trastornos del comportamiento, falta de tiempo para ir al lavabo o repugnancia para usar un váter diferente al habitual. En estos casos, cuando el niño tiene ganas de defecar, se pone en posición vertical juntando las piernas y contrae la musculatura del suelo pélvico y los glúteos. Así consigue acomodar las heces en el recto y se inhibe el reflejo de la defecación. Progresivamente se va produciendo un círculo vicioso de retención de heces cada vez más compactas y difíciles de eliminar junto con una distensión rectal y pérdida de la sensación de defecar. Ello conlleva la salida de heces por rebosamiento sin que el niño lo perciba y un *megacolon funcional* con emisión intermitente de un bolo fecal de gran diámetro. Este comportamiento lleva a la contracción inconsciente del esfínter externo durante la defecación (disinergia rectoesfinteriana). La salida involuntaria de heces puede ser aislada o varias veces durante el día o la noche aunque, en la mayoría de ocasiones, ocurre mientras el niño está despierto y activo. La asociación con incontinencia urinaria es frecuente debido a la compresión ejercida por la masa fecal sobre la vejiga urinaria.

Defecación fecal funcional no retentiva (DFFNR). El 20% de los encopréticos no tienen estreñimiento, aunque pueden tener antecedentes muy lejanos de defecación dolorosa. Es la emisión de heces, voluntaria o involuntaria, en la ropa interior. Según los criterios de Roma-II, se incluye al niño que presenta este síntoma al menos una vez a la semana. Su ritmo deposicional suele ser normal, pudiendo ir al lavabo con normalidad. No se les encuentra ninguna anormalidad en la exploración y su tránsito intestinal es normal. Se asocia en un 40% con enuresis nocturna o incontinencia urinaria diurna. Aunque no se ha podido demostrar claramente, la DFFNR se ha considerado secundaria a una alteración psicológica-emocional del niño. Se pueden distinguir cuatro subgrupos: a) los que no han conseguido un control de esfínteres; b) los que tienen una "fobia" a sentarse en el váter; c) los que ensucian para "manipular" el entorno y d) los que tienen un intestino irritable.

Cuadro 22.7.3. Miscelánea de otras causas de encopresis o incontinencia fecal

- Malformaciones anorrectales
- Problemas medulares (espina bífida)
- Enfermedad de Hirschsprung
- Lesiones esfinterianas traumáticas
- Abuso sexual
- Enfermedad inflamatoria intestinal

Malformaciones anorrectales. Pueden variar desde defectos mínimos que sólo precisan conducta expectante o cirugía menor, hasta malformaciones complejas cuya intervención debe realizarse por expertos de gran nivel técnico (véase cap. 15.35). Se trata de incontinencia orgánica de causa anatómica, fundamentalmente.

Problemas medulares. La espina bífida (véase cap. 23.22), por la parálisis y ausencia de sensaciones por debajo de la lesión es el paradigma de la causa de encopresis por incontinencia orgánica neurológica y, muy especialmente, el mielomeningocele lumbosacro. En el Cuadro 22.7.3 se describen diversas causas tratadas en otros capítulos, así como las malformaciones anorrectales y los problemas medulares, antes citados.

CLÍNICA

La historia clínica detallada, como en el estreñimiento (véase cap. 15.33), junto con una exploración minuciosa, en muchas ocasiones orienta claramente el diagnóstico. Un entrevista semiestructurada con preguntas respecto a la primera deposición de RN, hábito intestinal del lactante para diferenciar el estreñimiento funcional del Hirschsprung, dificultades en el aprendizaje del control de los esfínteres, la consistencia y tamaño de las heces, el uso del lavabo y las maniobras (posturas o subterfugios) para evitar su uso, tanto en la escuela como en casa. La información específica sobre la encopresis debe incluir la frecuencia, horario (día/noche) y el lugar donde ocurre (escuela, casa, juego). Se debe valorar asimismo la presencia de dolor abdominal, pérdida de apetito, vómitos, náuseas, pérdida o escasa ganancia ponderal, desarrollo psicomotor y trastornos psicológicos asociados, sin olvidar el entorno familiar o situaciones estresantes (pérdida de un familiar, nacimiento de un hermano, incorporación a la escuela, bajo rendimiento escolar o abuso sexual). Saber los hábitos dietéticos y los tratamientos efectuados permite orientar desde la primera visita un cambio en el estilo de vida y si hay alguna terapia previa que haya sido eficaz. Como en la enuresis nocturna, es útil recomendar a los padres realizar una agenda, los días que estén todo el día con el niño, para hacer un registro de las deposiciones y del "ensuciamiento", o que soliciten la colaboración de la escuela para obtenerlo.

Examen clínico

Suele ser normal excepto en el abdomen y recto. La inspección proporciona información sobre lesiones cutáneas de la piel y la zona lumbar, la posición del ano, enrojecimiento, fisuras, dermatitis o hemorroides. El ano está frecuentemente manchado de heces o sale líquido fecal al comprimir el abdomen o pedirle al paciente que haga una maniobra de Valsalva. En la mayoría de los pacientes se pueden palpar las heces o los fecalomas en el hemiabdomen izquierdo. Para más datos véase el capítulo 15.34.

Exploraciones complementarias

En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico se puede establecer con la historia clínica y el examen clínico completo, siendo innecesarios para catalogar el tipo de encopresis.

Radiología. La radiografía de abdomen puede ser de utilidad en caso de un paciente obeso, cuando hay dudas sobre la impactación o en casos en que, por motivos de afectación psicológica, como en el abuso sexual, el tacto rectal puede ser traumático o estresante. El *tránsito intestinal y del colon con marcadores radioopacos* es utilizado para evaluar los trastornos motores en anomalías de la defecación, especialmente cuando la historia clínica no muestra ninguna información patológica. Es útil para diferenciar a los pacientes con estreñimiento de los que tienen una encopresis no retentiva. La *defecografía* consiste en introducir contraste en el recto y ver el proceso de expulsión. La RM está indicada en trastornos en la defecación persistentes sin otros hallazgos, ya que el 10% tienen anomalía en la médula espinal y responden a la neurocirugía.

Manometría. Puede ser anorrectal o colónica (véase cap.15.34). En pacientes con estreñimiento funcional, la motilidad del colon es normal.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En la retención fecal funcional, un tratamiento durante meses resuelve el problema en un 70% de los casos. El fracaso es debido a que el niño ha llegado a un grado de dilatación en el que ya no es posible su recuperación funcional. En los casos de ensuciamiento no retentivo, la evolución suele ser peor a pesar del tratamiento; a los 2 años el 30% es continente, el 70% a los 4 años y en un 22% persiste hasta la edad adulta. La asociación de un estreñimiento importante, en niños menores de 1 año de edad, con una encopresis temprana predice un mal pronóstico.

TRATAMIENTO

Retención funcional fecal con ensuciamiento por rebosamiento

La estrategia del tratamiento se basa en los mismos principios que en el estreñimiento crónico (véase cap. 15.33). El objetivo es disminuir el trastorno físico y emocional del niño relacionado con la defecación y reeducar los hábitos intestinales con una actitud positiva, que preserve su autoestima estimulando a la familia a participar activamente en el tratamiento: 1) *la comprensión por parte los padres* y del paciente del funcionamiento intestinal y la causa de la encopresis es esencial para iniciar el tratamiento y evitar una conducta represiva o vergonzante en casa o en la escuela. Entender que a esta situación se llega, no por voluntad del niño, sino por diversas circunstancias que deben revertirse, es muy importante así como que el tratamiento es largo, con avances y retrocesos, con una duración aproximada de un año o más. La *participación de la escuela* es fundamental en los casos de encopresis marcada. Una medida general esencial es establecer una pauta razonable de eliminación de heces de forma regular, después de las comidas, con tiempo suficiente (al menos 5 minutos) y con la posición de sentado hacia delante para mejorar el ángulo anorrectal y facilitar la salida de las heces. Cuando asista a la escuela debe llevar ropa interior de recambio para evitar el mal olor y la burla o desprecio de sus compañeros. La modificación del comportamiento, así como la evitación de la fobia a ir al váter, puede requerir técnicas de refuerzo positivo premiando los progresos o la participación de un psicólogo en los casos evolucionados. La participación de este especialista se recomienda desde el inicio del tratamiento para terapia familiar, especialmente en familias poco estructuradas, o si el niño tiene una marcada conducta oposicionista. 2) Las *medidas clásicas* recomendadas, aumento de la ingesta de líquidos, de la cantidad de fibra y reducción de los azúcares, no están claramente demostradas aunque sin duda favorecen el interés de la familia. El glucomanano muestra efectos beneficiosos. 3) *Desimpactación* con el vaciado de las heces acumuladas por vía oral, rectal o una combinación de ambas (véase cap. 15.34). La administración por vía oral de polietilenglicol osmóticamente equilibrado (PEG), como la solución evacuante Bohm®, durante unos 3-5 días, se ha mostrado útil y seguro en el tratamiento de la encopresis retentiva. La mayoría de autores prefieren la administración de enemas disolventes (sorbitol, fosfato) durante tres días consecutivos. 4) *Mantenimiento de un ritmo normal en las deposiciones.* Evita el estreñimiento y las recaídas. Por ello, el tratamiento debe ser prolongado con los laxantes osmóticos habituales empleados en el estreñimiento crónico (véase cap. 15.33).

En casos complejos se recomienda un *enfoque pluridisciplinario* que combina la participación del psicólogo, del gastroenterólogo y del pediatra con el fin de evitar una baja autoestima, restablecer hábitos deposicionales regulares y estimular al niño y sus padres a lo largo del proceso terapéutico. En centros especializados, se emplea la técnica del *biofeedback* basada en una teoría del aprendizaje. Requiere una instrumentación adecuada para enseñar al niño a recuperar de una forma consciente el control y la coordinación de los esfínteres tanto en la contracción como en la relajación. Su efectividad ha sido limitada.

Defecación fecal funcional no retentiva

Afecta al 5-20% de los niños encopréticos y no es debida a un trastorno digestivo. Su tratamiento requiere considerar el grado de desarrollo del niño, su evolución en la adquisición de hábitos de control de esfínteres y su temperamento. Como en cualquier tipo de encopresis, la colaboración de los padres es esencial. Si no hay una concordancia de los padres en la educación del niño o su autoridad está mermada, es necesaria la intervención de un experto en pediatría del comportamiento para iniciar el tratamiento conductual. Los puntos básicos del tratamiento se basan en: a) evitar el rechazo del lavabo, ya que con frecuencia el aprendizaje del control de esfínteres ha sido inadecuado o estresante. Es la llamada "fobia al váter" o conducta de rechazo al lavabo. La estimulación a usar el váter con tranquilidad y con horarios regulares y sin agresividad permite conducir al niño hacia hábitos de defecación correctos. El establecimiento de un refuerzo positivo con estímulos o privilegios es de gran ayuda, recomendándose la estrategia conductista de sentarse períodos cortos de tiempo (30 segundos) unas cinco veces al día e ir aumentando el tiempo progresivamente. b) Evitar el estreñimiento o dificultades al defecar regulando los hábitos dietéticos. c) Regularizar el horario de las deposiciones en cuanto el niño ha superado la fase de resistencia de sentarse en el orinal, o en el váter, con un refuerzo positivo más activo. El esquema de sentarse recomendado es después de las comidas o cuando el niño lo solicite si tiene necesidad de defecar. d) Realizar una pauta de incentivos para promover la eliminación de heces. En una primera fase debe ir dirigida hacia que el niño pierda el miedo y, la segunda, a que el niño defeque en el lugar apropiado. e) Si a pesar del tratamiento no hay una mejora evidente, puede ser necesaria la participación de un gastroenterólogo o de un especialista en psicología/psiquiatría.

Malformaciones anorrectales y problemas medulares

Se tratan en los capítulos correspondientes (véanse caps. 15.33 a 15.35 y 23.22). El éxito del tratamiento de las malformaciones dependerá del grado de afectación de los esfínteres, de la sensación de llenado rectal y de la motilidad rectosigmoidea. Los pacientes con espina bífida se benefician de técnicas de contracción voluntaria de la musculatura abdominal, entrenamiento con *biofeedback* y enemas retrógrados seriados. La *apendicostomía*, según la técnica de Malone, en la que se conecta el apéndice con el ombligo, proporciona un nuevo orificio por el que pueden administrarse enemas colónicos mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blesa M, Núñez R, Blesa E et al. Utility of anorectal manometry in the diagnosis and treatment of encopresis. *An Pediatr* (Barc) 2004; 60: 310-5.
- Borowitz SM, Cox DJ, Tam A et al. Precipitants of constipation during early childhood. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 213-8.
- Di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126: S33-40.
- Felt B, Wise CG, Olson A et al. Guideline for the management of paediatric idiopathic constipation and soiling. Multidisciplinary team from the University of Michigan Medical Center in Ann Arbor. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 380-5.
- Gutiérrez C, Marco A, Nogales A et al. Total and segmental colonic transit time and anorectal manometry in children with chronic idiopathic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 31-8.

- Hussain SZ, Di Lorenzo C. Motility disorders, diagnosis and treatment for the paediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 27-51.
- Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics* 2004; 113: e259-264.
- Loening-Baucke V. Functional faecal retention with encopresis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 79-84.
- Pashankar DS, Uc A, Bishop WP. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes: a new safe, effective, and palatable bowel preparation for colonoscopy in children. *J Pediatr* 2004; 144: 358-62.
- Pensabene L, Youssef NN, Griffiths JM et al. Colonic manometry in children with defecatory disorders: Role in diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1052-7.
- Roma E, Adamidis D, Nikolara R et al. Diet and chronic constipation in children: the Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics* 2004; 113: e259-64.
- Van der Wal MF, Benninga MA, Hirasing RA. The prevalence of encopresis in a multicultural population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 345-8.
- Van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA et al. Childhood constipation: Longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003; 125: 357-63.
- Voskuijl WP, Heijmans J, Heijmans HS et al. Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders: applicability in clinical and research practice. *J Pediatr* 2004; 145: 213-7.
- Wagener S, Shankar KR, Turnock RR et al. Colonic transit time: what is normal? *J Pediatr Surg* 2004; 39: 166-9.

22.8 Enuresis

S. García-Tornel

El término enuresis proviene del término griego *enourein*, que significa vaciar la orina. Avances recientes han ofrecido nuevos aspectos fisiopatológicos, considerándola como una *entidad heterogénea* por diversos mecanismos subyacentes que causan un desequilibrio entre la capacidad de la vejiga y la producción de orina, asociado a un fallo en el despertar cuando la vejiga está llena, además de otras posibilidades. El resultado habitual es la micción durante el sueño o enuresis nocturna (EN). Es más apropiado, como se hace aquí, incluirla en la sección de trastornos psicológicos de los tratados de pediatría, separándola del terreno de la urología o de la misma paidopsiquiatría, concretamente en su capítulo de "trastornos de la eliminación" (véase cap. 22.2).

Como en parte se ha visto a propósito del niño normal (véase cap. 1.7), la evolución *del control de esfínteres* sigue diferentes estadios según la maduración del SN: en el RN la micción es un acto reflejo. Entre 1-2 años hay un aumento gradual de la capacidad vesical (un 400% durante los primeros 4-5 años), al tiempo que entre los 15 meses y 2 años la micción diurna se regulariza progresivamente. A los 18 meses el niño ya puede indicar que su pañal está mojado. A los 2 años controla la micción diurna. Hacia los 3 años adquiere el control nocturno, aunque lo más frecuente es que sigan algunas micciones más o menos frecuentes hasta los 5 años (Cuadro 22.8.1). El aprendizaje del control de los esfínteres es el resultado de la interacción de múltiples factores que se superponen a lo largo del desarrollo del niño y varían según el sexo, el nivel cultural, raza e incluso país. La historia natural de la EN es, con el tiempo, hacia la resolución espontánea y la intervención médica sólo está justificada por los trastornos emocionales y sociales que puede provocar, así como los inconvenientes y tensiones en las relaciones familiares.

DEFINICIÓN

El DSM-IV define la EN como la emisión involuntaria (o voluntaria) y repetida pasados los cinco años de edad cronológica y mental, como mínimo dos o tres veces por semana, durante un período de tres meses consecutivos. Similares son los criterios del CIE-10 sobre la enuresis no orgánica, insistiendo en el diagnóstico diferencial con otros procesos causantes de incontinencia urinaria. Para evitar confusiones y unificar criterios la *Internal Continence Children Society* ha definido la enuresis (EN) como la *pérdida involuntaria de orina que ocurre sólo por la noche*. En el presente libro, este capítulo se refiere fundamentalmente a la EN primaria infantil, también denominada monosintomática (ENMP) o no complicada, que reúne estos requisitos: *es una micción funcionalmente normal que ocurre involuntariamente durante el sueño al menos cuatro veces al mes en niños que han cumplido 5 años de edad, sin otros síntomas acompañantes del tracto digestivo o urinario.*

Cuadro 22.8.1. Edades en que el niño alcanza la continencia durante el día y la noche

Edad/años	*Seco/día %*	*Seco/noche %*
2,0	25	10
2,5	85	48
3,0	98	78

CLASIFICACIÓN

Se distingue EN *primaria* cuando el niño nunca ha sido continente y *secundaria* cuando ha controlado la micción nocturna durante seis meses y deja de hacerlo. Si un niño presenta una enuresis diurna y nocturna de forma secundaria frecuentemente se asocia a diversa patología, que requiere atención médica o psicológica. Se considera diferente de la ENMP la *enuresis nocturna polisintomática* (ENP), también denominada síndrome enurético o EN complicada. En este caso, la EN es un síntoma más, acompañándose de otros signos y síntomas que evidencian una patología subyacente, orgánica o funcional, que requiere un estudio diagnóstico más complejo y un tratamiento orientado por su etiología. Estos pacientes pueden presentar síntomas urinarios diurnos, estreñimiento o encopresis.

Incontinencia. Cualquier forma de mojar o pérdida involuntaria de orina, que no sea enuresis, se debe denominar incontinencia. Por ejemplo, pequeños escapes de orina o hacer vaciados completos de la vejiga, además de numerosos procesos urológicos y neurológicos, como se verá más adelante. Esta aclaración tiene importancia por razones científicas y prácticas. El empleo del término de incontinencia debe alertar sobre otros factores específicos desencadenantes de la pérdida urinaria.

EPIDEMIOLOGÍA

La EN es un *problema común* que afecta al 15% de los niños con cinco años de edad. En los países civilizados, los porcentajes de continencia según la edad suelen ser: 66% a los tres años, 75% a los cuatro años, 90% a los ocho años y el 98% entre los doce y catorce años. Entre los 18 años y la edad adulta, alrededor de un 0,5-2% permanecen enuréticos. Por tanto, hay una tasa aproximada de resolución espontánea de un 15% anual. En los varones hay una tasa superior respecto a las niñas de 3:2. Entre los 5 y 9 años, la tasa de curación anual es del 14 y del 16% entre los 10-19 años. En un estudio de 1997 (Hirasing) se demuestra que la prevalencia de EN en adultos sanos entre 18 y 64 años de edad es el 0,5% sin diferencias entre ambos sexos. El 50% tenía una enuresis primaria. Se puede deducir que un niño enurético tiene un riesgo de un

Cuadro 22.8.2. Causas de enuresis primaria y secundaria

Causas de enuresis nocturna primaria	*Causas de enuresis nocturna secundaria*
Idiopática	Idiopática
Trastorno del despertar	Trastorno del despertar
Poliuria nocturna	Poliuria nocturna
Capacidad disminuida de la vejiga	Capacidad disminuida de la vejiga
Urgencia miccional y vaciado disfuncional	Urgencia miccional y vaciado disfuncional
Cistitis	Cistitis. Constipación
Constipación	Psicológica
Vejiga neurógena	Vejiga neurógena secundaria
Obstrucción uretral	Convulsiones
Psicológica	Apnea nocturna obstructiva
Uréter ectópico	Diabetes mellitus
Diabetes insípida	Diabetes insípida secundaria
	Obstrucción uretral secundaria
	Bloqueo cardíaco. Hipertiroidismo

3% de ser enurético de adulto si no recibe un tratamiento adecuado. Bastantes padres creen que su hijo debe permanecer seco por las noches hacia los 3 años de edad y no son raras las guarderías que prefieren que los niños sean continentes hacia los dos años para no tener que cambiarles los pañales, cuando es sabido que la maduración para el control de los esfínteres suele ser más lenta y varía de un niño a otro. Los padres se suelen interesar por la enuresis de su hijo cuando tiene unos 5-6 años, pero a los "pacientes" les suele "preocupar" hacia los 7-8 años de edad porque es cuando "empiezan a salir de casa" para actividades lúdicas o dormir en casa de amigos o colonias.

ETIOLOGÍA

¿Por qué el niño no se despierta por el estímulo de la vejiga llena o no es capaz de permanecer continente durante la noche? Se acepta que la EN es multifactorial sin un desencadenante único. Sin embargo, hay una serie de factores conocidos que pueden incidir en su etiología. En el Cuadro 22.8.2 se describen las *causas de enuresis primaria y secundaria.*

Factores genéticos, madurativos y familiares. Algunos niños maduran más lentamente y alcanzan el control de esfínteres más tarde. Entre los elementos que parecen justificar este retraso están: peso bajo al nacer, talla baja, retraso del desarrollo, como sentarse, andar, lenguaje, orientación visual y témporo-espacial o dificultades en la motricidad fina. Hay una *predisposición genética.* Si un padre ha sido enurético, el 40% de sus hijos lo serán. Este porcentaje asciende al 70% si ambos padres lo han sido. Los gemelos monocigóticos tienen la mayor tasa de concordancia que los dicigóticos. Se ha descrito el "gen de la enuresis", denominado ENUR 1, con dos marcadores localizados en el 13q (ENUR1), pero también se relaciona con otros localizados en 8q y 12q (ENUR2).

Aspectos psicológicos. Se afirmó que la EN primaria era debida a ansiedad o estrés, pero existen evidencias de que la "causa psicológica" no es el desencadenante de la ENMP, sino que la EN provoca en el niño alteraciones psicológicas: baja autoestima, depresión, malestar familiar y aislamiento social, lo que resulta especialmente acusado en niños mayores de 10 años. La mayoría de los padres se muestran tolerantes frente a la EN de sus hijos, pero hasta un tercio de ellos no la aceptan, sometiéndolos a vejaciones por mojar la cama.

Alteraciones funcionales de la vejiga. La capacidad funcional vesical (CFV) se define como el volumen de vejiga con el cual hay necesidad de vaciarla (véase cap. 20.1). Ésta es una de las grandes dificultades para valorarla en el niño, ya que éste vacía la vejiga "cuando le parece". Incluso, en los adultos, cabría distinguir entre la CFV y máxima capacidad vesical (MCV), que sería el máximo volumen de orina que una persona puede retener voluntariamente. Debido a esta dificultad de la medición, se ha tomado como referencia la fórmula: CVF = [30 x (edad en años + 1)]. La *capacidad vesical* se correlaciona con la edad del niño de forma lineal hasta los 11 años. El RN tiene una capacidad de unos 30 mL y va aumentando unos 30 mL por año hasta los 15 años de edad. Aproximadamente corresponde a unos 10 mL/kg. El volumen normal de almacenamiento de la vejiga en los adultos es de 420 a 500 mL. En el niño no enurético esta capacidad mientras duerme incluso puede ser superior. Se considera una capacidad vesical "pequeña" si en las micciones no es capaz de alcanzar el 65% del volumen teórico. *Hay estudios contradictorios para demostrar que en la EN hay una alteración vesical.* Muchos niños muestran una *hiperactividad del detrusor* que se evidencia clínicamente al tener síntomas diurnos. Estos casos, por definición, no entran dentro de los criterios de ENMP. Sin embargo, casi un tercio de los enuréticos tienen una vejiga hiperactiva durante el sueño sin síntomas diurnos. Por ello, en los niños "monosintomáticos" que no responden a la desmopresina debe sospecharse que pueda haber un factor vesical. Además, se ha demostrado que en la EN la capacidad funcional de la vejiga es menor durante la noche que durante el día. En cambio en los no enuréticos sucede al revés.

Poliuria nocturna. Los adultos normales tienen una marcada diferencia circadiana en la eliminación de orina. Se reduce durante la noche y permite el sueño. En los niños es debida a un aumento de la hormona antidiurética pero, en los adolescentes y adultos, se atribuye a una disminución de la excreción de sodio. Se ha considerado que en la EN existiría una poliuria relativa con una cantidad de orina día/noche superior a 1 y este hallazgo se ha descrito hasta en dos tercios de los niños con ENMP. En suma, hay un consenso general de que una *poliuria relativa* es otro factor patogenético en la EN. En la actualidad, se están investigando otros factores que influyen en la eliminación de agua y solutos, como la *hipercalciuria, disfunción de las aquaporinas o el péptido atrial natriurético.*

Sueño y despertar. Ninguno de los factores descritos explica porqué un niño no se despierta cuando tiene la vejiga llena o se contrae, convirtiendo la EN en una aceptable nicturia. Tanto el sueño como el despertar persisten como factores mal conocidos en la fisiopatología de la EN. A pesar de que los padres describen a sus hijos enuréticos como "dormilones profundos", también es cierto que los padres de los niños continentes no los despiertan por la noche y se desconoce la profundidad del sueño del niño normal, ya que las investigaciones dirigidas a dilucidar esta afirmación son dificultosas (EEG, potenciales evocados auditivos). Parece confirmarse que en la EN hay una *inhibición inadecuada del reflejo miccional* debido a un trastorno en el procesamiento de las señales inhibitorias procedentes del SNC o bien un *trastorno en los mecanismos del despertar*, aunque las estructuras neurológicas del sueño son normales.

Otras causas de enuresis. Si un paciente no tiene una ENMP, hay otras causas de enuresis que dan lugar a diferentes clasificaciones. Por razones didácticas y de manejo clínico, se incluyen en el *síndrome enurético* o en la *enuresis nocturna polisintomática* o complicada. También sería mejor hablar de *incontinencia urinaria.*

La *obstrucción crónica de las vías aéreas*, por un mecanismo fisiopatológico todavía no aclarado, puede influir: los enuréticos sometidos a extirpación de adenoides o amígdalas hipertróficas, causantes de obstrucción de la vía aérea, curan la EN probablemente debido a la mejora del sueño. El *estreñimiento* es causa de enuresis secundaria o de persistencia de la primaria. Ello podría ser debido a que la retención fecal en el colon comprime la vejiga y estimula su vaciamiento. Antes de tratar una EN, es preciso corregir siempre el estreñimiento. Como es lógico, la diabetes mellitus y la insípida, al cursar con *poliuria*, aumentan el riesgo de EN.

Los *niños hiperactivos y con déficit de atención* (TDAH) tienen casi 2,7 más probabilidades de ser enuréticos que la población normal. Asimismo, es más frecuente en niños con *trastornos psiquiátricos menores* y clase social baja. El *abuso sexual* debe investigarse ante la presencia de una enuresis secundaria o un síndrome enurético.

Trastorno orgánico. Sólo es causa de un 2-3% de enuresis. La historia clínica y exploración detalladas descubren sus causas: *infecciones*

del tracto urinario, vejiga neurógena, uréter ectópico, cálculos en la vejiga, válvulas de uretra posterior, obstrucción uretral o del meato. En estos casos se debería hablar mejor de incontinencia, como se advirtió. Lo mismo cabe decir de los casos de enuresis secundaria a *convulsiones nocturnas que pasan desapercibidas, bloqueo cardíaco e hipertiroidismo.*

Resumen fisipatológico. Si se tiene en cuenta que durante la noche la mayoría de los niños y los adultos son capaces de dormir 8-9 horas sin tener que ir al lavabo y durante el día orina cada 2-4 horas, eso significa que, para controlar la orina nocturna, durante el sueño el organismo dispone de mecanismos diferentes a los del día. En la actualidad y, de acuerdo con lo que se ha ido exponiendo, se admite que hay tres factores principales para dormir de una forma continua o poder levantarse para orinar sin mojar la cama: a) reducción de la cantidad de orina para que no exceda a la capacidad de la vejiga, b) inhibición de las contracciones del detrusor, permaneciendo relajado y c) el niño es capaz de despertarse si la vejiga está llena o de inhibir el reflejo de micción para poder aguantar y llegar hasta el lavabo. Teóricamente, la fisiopatología básica de la EN es simple. La vejiga debe vaciarse cuando está llena. Hay dos factores, ya citados previamente, esenciales que pueden actuar aisladamente o en combinación que favorezcan el llenado de la vejiga. Uno, es la *poliuria nocturna* por no disminuir de producción de orina como ocurre normalmente. El otro es una capacidad de la vejiga reducida. Si se llena la vejiga y el niño se despierta, va al lavabo y orina. Realiza un acto socialmente aceptable, la *nicturia*. Si no se despierta, "realiza un acto anormal" y moja la cama: la EN. *La diferencia entre los dos es la capacidad de despertarse,* por ello los psicólogos incluyen la EN entre los trastornos del sueño (véase cap. 22.11).

DIAGNÓSTICO

Historia clínica. Debe ser completa, con precisión en los datos de EN familiar, forma de enseñanza del control de los esfínteres y control diurno, conducta de los padres frente al problema, presencia de poliuria, polidipsia, enuresis diurna, encopresis, tratamientos previos, respiración nocturna ruidosa y apneas por hipertrofia amigdalar y adenoidea. Valorar el *impacto del problema en el niño*, preguntando directamente al paciente, es muy útil. Para el tratamiento de la EN, lo más importante es diferenciar si se trata de una ENMP o de un síndrome enurético (EN polisintomática) mediante esta historia clínica completa para descartar causas orgánicas. Curiosamente, los padres tienen dificultades en recordar su pasado enurético y suelen ser incapaces de describir los hábitos de eliminación del niño. Por este motivo, son útiles los *esquemas y cuestionarios* para afinar en el diagnóstico clínico. En el Cuadro 22.8.3 se describe un esquema de anamnesis y exploración clínica rápido y breve, que permite discernir si se está ante un paciente con una ENMP o un síndrome enurético. Para detallar más las preguntas, se pueden entregar a los padres, antes de la primera visita o para que lo traigan en la segunda, una batería de preguntas en forma de cuestionario con una gran diversidad de cuestiones más refinadas. Dos elementos son esenciales y fáciles para la evaluación de la EN. Uno es el *registro durante un par de fin de semanas*, cuando los padres pueden estar todo el día con el niño, anotando la frecuencia de las micciones y la capacidad vesical, mediante una hoja de frecuencia/volumen como se observa en el Cuadro 22.8.4, en la que se registra el número de micciones realizadas durante el día y el volumen de las micciones. El otro dato, también imprescindible, es realizar un *calendario con las noches secas y mojadas al menos durante un mes.*

Exploración clínica. Aunque en la ENMP siempre es normal, es obligada una exploración detallada incluyendo el abdomen (palpación de masas, impactación fecal o vejiga distendida), la zona lumbar para descartar signos de defectos congénitos de la columna o afectación medular (alteraciones del color de la piel, fístula, lipomas, hirsutismo local). En los chicos, el examen del meato debe descartar la existencia de epi o hipospadias y estenosis y, en las niñas, otras anomalías como ureterocele, uréter ectópico, sinequias labiales, vulvovaginitis o lesiones sospechosas de abuso sexual. La valoración del sistema nervioso descarta signos de neuropatía (deformidad vertebral, marcha anormal, reflejos alterados, pie cavo, antecedentes de traumatismo o punción lumbar). El tacto rectal puede estar indicado para evaluar la retención de heces, así como el tono y la respuesta a la estimulación del esfínter anal.

Cuadro 22.8.3. Esquema de la anamnesis y la exploración clínica para diagnosticar la enuresis nocturna monosintomática primaria*

Datos generales
- Edad:
- Sexo:
- Nº de noches mojadas cada mes:
- Nº de veces que moja cada noche:
- Primaria: No Sí
- Secundaria: No Sí
- Edad 1ª continencia nocturna:
- Edad reinicio enuresis:
- Estudios previos: No Sí
  - ¿Cuáles?:
  - Resultados:
- Tratamientos previos: No Sí
  - ¿Cuáles?:
  - Resultados:
- Valoración básica psicosocial: normal: No Sí; sospechosa: No Sí
- Antecedentes familiares de enuresis: padre: No Sí; madre: No Sí; hermanos: No Sí; tíos: maternos: No Sí, paternos: No Sí

Valoración clínica

• Nº de micciones/día: Menos de 3	No	Sí
Más de 7	No	Sí
• Urgencia miccional	No	Sí
• Escapes diurnos	No	Sí
• Dificultad o retraso en iniciar la micción	No	Sí
• Micción con esfuerzo	No	Sí
• Micción entrecortada	No	Sí
• Varias micciones	No	Sí
• Patología tracto urinario inferior	No	Sí
• Infecciones de orina	No	Sí

Exploración

Examen clínico sistemático, con especial atención en:

• Estenosis de meato	No	Sí
• Globo vesical	No	Sí
• Riñones palpables	No	Sí
• Anomalía de esfínter anal	No	Sí
• Anomalía de caquis y espalda	No	Sí
• Anomalía de piernas y pies	No	Sí
• Anomalía de la marcha	No	Sí
• Anomalía neurológica básica	No	Sí

Clasificación clínica inicial

Enuresis monosintomática: cuando todo en la valoración es **no**

Síndrome enurético: cuando algo en la valoración es **sí**

*Es recomendable completar el cuestionario antes o después de la visita para determinar con mayor precisión pequeños detalles que los padres pueden no recordar en la visita

Exámenes complementarios. Cuando se sospecha una ENMP, un *análisis de orina* con una tira reactiva (o un sedimento con cultivo si procede), es suficiente para descartar alteraciones en la densidad urinaria, glucosuria, infección urinaria o hematuria. Si la historia clínica, la exploración y el análisis de orina son normales, *no están justificadas otras exploraciones*. Entre ellas, se sigue solicitando, de forma injustificada, un examen radiológico de la columna lumbar. Si el diagnóstico es de síndrome enurético se deberá considerar la realización de otros exámenes complementarios más complejos en función de la orientación médica y de la accesibilidad a ellos como las técnicas de diagnóstico por la imagen o estudios urodinámicos (véase cap. 20.1). Se recomiendan también en pacientes con ENMP tras un año de *fracaso de la terapia convencional*. La ecografía es útil para evaluar el tracto urinario y el volumen residual de orina postmiccional. Normalmente es inferior a 10 mL. Valores superiores pueden indicar un fallo en el vaciado de la vejiga por infección urinaria, disfunción vesical, vejiga neurógena y obstrucción uretral.

Cuadro 22.8.4. Cuestionario para entregar a la familia o al paciente, según su edad, que facilita la anamnesis. Se puede entregar antes de la primera visita o tras ella para evaluarlo en la segunda

Cuestionario para el estudio de la enuresis nocturna

Por favor conteste este cuestionario lo más cuidadosamente posible. Esto es de gran ayuda para escoger el mejor tratamiento para el niño

Antecedentes familiares

¿El padre tuvo enuresis nocturna?
¿Hasta qué edad?
¿En los familiares paternos próximos hay personas con enuresis nocturna?
¿La madre tuvo enuresis nocturna?
¿Hasta qué edad?
¿En los familiares maternos próximos hay personas con enuresis nocturna?
¿Los hermanos han tenido enuresis nocturna?
¿En casa hay mucha tensión o violencia?
¿Los padres están divorciados?
¿Alguno de los padres ha fallecido?
¿Hay antecedentes de litiasis renal u otras enfermedades renales o diabetes?

Antecedentes personales

¿Ha tenido alguna enfermedad grave?
¿Ha tenido que hospitalizarse por algún motivo?
¿Va mal en la escuela?
¿Tiene antecedentes de malformaciones del tracto urinario?
¿Ha tenido infecciones de orina?
¿Tiene estreñimiento?
¿Tiene "escape" de heces durante el día sin darse cuenta?
¿Tiene alguna anomalía neurológica?
¿Tiene alguna anomalía en la columna?
¿Tiene alguna anomalía en los miembros inferiores?
¿Tiene problemas para andar?
¿Tiene alguna anomalía en el ano?
¿Tiene alguna anomalía en los genitales?

Describa el perfil de su hijo

¿Cree que el comportamiento de su hijo es normal comparado con otros niños?
¿Le preocupa algo sobre el desarrollo, aprendizaje o comportamiento de su hijo?
¿Cree que a él le preocupa su problema?
¿Cree que él tiene interés en curarse?
¿Cree que mojar la cama afecta al comportamiento de su hijo?
¿Qué limitaciones sociales le provoca (campamentos, excursiones, dormir fuera de casa, etc.?
¿Tiene problemas de rendimiento escolar?

Preguntas sobre lo que ocurre durante el día

Número de micciones que hace al día: menos de 3 ____ más de 7 ____
¿Ha tenido o tiene alguno de estos síntomas?
– Mucha sed
– Dolor al orinar
– Dificultad o retraso en iniciar la micción
– Necesidad urgente de orinar
– Se le escapa la orina antes de llegar al baño
– Se le escapa la orina después de ir al baño
– Se le escapa la orina sin tener ganas de ir al baño
– Agacharse para orinar
– Encoger las piernas para evitar que se le escape
– Hacer esfuerzos para orinar
– El chorro miccional es anormal, escaso o gotea
– Chorro miccional entrecortado
– Mojar la ropa cuando está despierto
– Mojar durante la siesta
– No darse cuenta de que se le escapa la orina
– No querer orinar excepto en casa y/o en la escuela
– No tener ganas de orinar al levantarse por la mañana

Preguntas sobre lo que ocurre por la noche

¿Moja desde siempre por la noche?
¿Cuántas noches moja al mes de promedio?
¿Cuántas veces suele mojar la cama en una misma noche?
¿Emplea todavía pañales por la noche?
¿Ha pasado algún período de más de seis meses sin mojar la cama?
¿En qué intervalo de tiempo estuvo soco?
¿Le cuesta mucho despertarse por la noche
¿Es capaz de despertarse con un despertador?
¿Se ha utilizado la burla o el castigo, etc., por mojar la cama?
¿Ha sido estudiado por este problema anteriormente?
En caso afirmativo ¿cuáles y con qué resultado?
¿Ha probado algún tratamiento?
¿Alguno de los tratamientos le hizo efecto?

Criterios de respuesta al tratamiento y curación. Las dos propuestas actuales de respuesta al tratamiento son: a) gradación con respuesta completa cuando el número de noches secas supera el 90%; entre el 50-90% es una respuesta parcial y con menos de un 50% no hay respuesta (Djurhuus). b) Escala de noches secas (Houts): 0 = 0%, 1 = 1-24%, 2 = 25-49%, 3 = 50-89% y 4 = igual o superior al 90%. Actualmente puede considerarse una respuesta inicial adecuada si hay 14 noches consecutivas en un período de 16 semanas de tratamiento. Las recaídas se definen como más de 2 noches mojadas en 2 semanas. Casi todas las recaídas ocurren en los primeros 6 meses de tratamiento. Se considera *curación definitiva* cuando no hay ninguna recaída 2 años después de la respuesta inicial.

TRATAMIENTO

Se han desarrollado diferentes estrategias de tratamiento.

Normas básicas

La información a la familia de que se trata de un proceso madurativo no controlable por el niño es fundamental para evitar conductas agresivas o pasivas. Igualmente, se debe desmitificar el problema al niño para mejorar su propia imagen y las relaciones interpersonales. La iniciación del tratamiento dependerá de dos factores: uno, si el niño está motivado para hacerlo y el otro, si los padres están dispuestos a colaborar con él. Cuanto menor sea la edad del niño, menor es su motivación respecto a la enuresis. En las visitas se deben aclarar las causas conocidas hasta ahora de la EN, que se requiere un tratamiento largo de uno a más años y que, tanto el niño como los padres, comprenden la magnitud del problema. Algunas situaciones adelantan el fracaso en el tratamiento, como familias desestructuradas, padres intolerantes y niños con problemas de comportamiento.

Es importante dar unas *instrucciones sencillas*, tanto al niño como a los padres, para que se animen y cumplan las indicaciones respecto a la motivación y los hábitos. Un *seguimiento cercano* es muy importante para valorar los resultados y seguir animando al niño para conseguir su objetivo. Todo ello entraría en el capítulo de la "uroterapia" o *entrenamiento de la vejiga*. Este término implica un entrenamiento cognitivo en el que a la vejiga normal se logra controlar de forma voluntaria por el cerebro de una persona normal. Incluye información del funcionamiento del tracto urinario inferior, instrucción respecto a la regulación de los hábitos en la ingesta de líquidos durante el día, eliminación de orina y heces y dormir en períodos regulares. Con este enfoque se pretende que el niño "sea el jefe de su vejiga y ésta responda cuando él lo ordena" y es especialmente adecuado para aquellos que orinan pocas veces ("vejiga perezosa").

Clásicamente se han recomendado otras estrategias como: a) entrenamiento vesical: recordar al niño que haga períodos de 3 a 5 contracciones de los músculos pélvicos durante 5-10 segundos seguidos de 5 segundos de descanso unas 10 veces al día coincidiendo o no con las micciones. b) Refuerzo positivo: en forma de llenado de un calendario con dibujos (lluvia/sol o pegatinas) y por medio de un sistema de premios o privilegios permite una mejor atención a su problema nocturno. No se puede considerar un tratamiento en sí pero actúa como buen coadyuvante y control de la evolución. c) Auto-despertar: es una forma de autosugestión promovida por los padres previa al acostarse (ejercicio mental de que puede dominar su vejiga). d) Despertar nocturno por los padres: es una técnica intensiva y que requiere constancia. Los padres reciben las siguientes instrucciones de despertar al niño: la primera noche despertarlo cada hora hasta las 12 p.m. o 1 a.m. empleando el mínimo estímulo necesario (encender la luz, llamarle). Si está seco, preguntarle si necesita ir al lavabo o puede esperar otra hora. Según su criterio irá a vaciar la vejiga. Si se ha mojado deben estimularle a cambiarse de pijama. A la 1 a.m. debe ir al lavabo. En las siguientes noches se le despierta sólo una vez. La primera noche, 3 horas después de acostarse, la siguiente, 2 1/2 horas, la tercera, 1 1/2 horas y, finalmente, una hora después de acostarse. En la sexta noche decirle que él debe despertarse solo. Si recae tres veces en esa semana, repetir el ciclo.

Alarma nocturna

Emite un sonido cuando el niño hace una micción durante la noche para despertarlo. La tecnología moderna ha permitido su miniaturización y, además del sonido, se pueden escoger otras variedades de estímulo,

como luz o vibración. Es conveniente su conocimiento por el pediatra, a fin de que pueda dar bien las instrucciones. La *alarma nocturna* es un método efectivo de tratamiento de la ENMP aunque quizás en la actualidad no parece tan eficaz como se describe en las publicaciones iniciales. Las tasas de curación obtenidas son: 25% están secos a los 2 meses de su utilización, el 50% a los 3 meses y el 90% a los 6 meses. El efecto terapéutico es lento y debe esperarse un período no inferior a 6-15 semanas para considerarlo ineficaz. Presenta, además, una serie de *inconvenientes* que limitan su uso: los padres deben participar activamente al inicio del tratamiento para ayudar a despertar al niño y supervisar el tratamiento, trastornos psiquiátricos y del comportamiento, condiciones de la vivienda inadecuada (ruido nocturno), fallos técnicos del aparato, uso indebido o incorrecto de la alarma y, el más frecuente, que el niño no se llega a despertar con el zumbido. Cabe esperar una buena respuesta en: familias participativas, ausencia de comorbilidad emocional o del tratamiento, vejiga pequeña (< 65% del volumen de la capacidad vesical esperado para la edad), enuresis frecuente (> 4 noches mojadas por semana). Tiene una *tasa alta de abandonos* (10-30%) por la lentitud de la respuesta, por el esfuerzo familiar para usarla correctamente o porque las familias poco estables y ansiosas, al usarla, creen que se trata de un tratamiento muy agresivo para un "problema leve". Otra razón para el abandono es que uno de los padres tuviera EN en la infancia y fuera tratado con una alarma, recordando ese período de su vida como muy duro. Su modo de mejorar la EN no está del todo aclarado. Parece que modifica el mecanismo de despertar cuando la vejiga está llena y que aumenta la capacidad de la vejiga cuando los niños llegan a estar secos. El niño inicialmente responde despertándose inmediatamente después de iniciar la micción y la acaba en el lavabo (en el 35% de los casos). Después de cierto tiempo, el niño aprende a evitar el estímulo sonoro no mojando y, por consiguiente, evitando despertarse (en el 65% restante).

Tratamiento farmacológico

Desmopresina. Es un análogo sintético de la *arginina vasopresina*. Tiene un efecto reductor en la producción de orina durante la noche y disminuye la presión intravesical. Se expende en *spray* nasal o comprimidos. En general, es una medicación bien tolerada. La oral tiene ventajas respecto a la intranasal, ya que ésta tiene efectos secundarios locales, irritación de la mucosa nasal, epistaxis y su absorción puede afectarse si el paciente está resfriado o es alérgico, y cefaleas. *Complicaciones* raras, pero graves, son convulsiones e hiponatremia por intoxicación hídrica, si no se reduce la ingesta de agua unas horas antes de su administración. Los signos precoces de intoxicación hídrica son cefaleas, náuseas y vómitos. Si se presentan, la medicación debe ser retirada inmediatamente y se debe administrar con especial cuidado a los niños con déficit de atención e hiperactividad. Está *contraindicada* en casos de polidipsia, enfermedad cardíaca o hipertensión.

Aumenta las noches secas en niños mayores de 9 años que tienen pocas noches mojadas. La reducción de las noches mojadas desciende entre un 10 y un 91%, pero sólo un 24,5% de los niños consiguen todas las noches secas. Predicen una buena respuesta: niños con una capacidad vesical normal o grande, con edades superiores a los 8 años, con pocas noches mojadas (< 3 por semana) antes de iniciar la terapia, tienen un episodio de mojar la cama durante la noche y responden con dosis pequeñas de desmopresina (estudio SWEET). Paradójicamente, la osmolalidad urinaria de la mañana no tiene valor predictivo. Tras su suspensión, la tasa de recaídas varía desde el 80% al 100%, por ello, se recomienda un tratamiento de tres a seis meses e iniciar una disminución de las dosis de forma progresiva.

Relajantes del detrusor. Los medicamentos *anticolinérgicos* actúan reduciendo o anulando las contracciones de la vejiga y aumentando su capacidad. Son útiles en niños que muestran signos diurnos de vejiga hiperactiva o tienen una capacidad vesical pequeña. Teóricamente no tendrían utilidad en un niño con una ENMP pero, como el diagnóstico de ésta a veces no es fácil porque los síntomas diurnos son difíciles de valorar o porque la vejiga puede ser hiperactiva durante el sueño, puede ser útil asociado a otros tratamientos, como la desmopresina (por un lado, se reduce la cantidad de orina y, por el otro, se estabiliza la vejiga). La *oxibutinina*, el más empleado, tiene pocos efectos secundarios, como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y mareo. La dosis inicial recomendada es de 5-10 mg/día (o 0,1 mg/kg) antes de acostarse. La *tolterodina* parece tener un perfil terapéutico más efectivo y con menos efectos secundarios. El empleo en niños menores de 12 años no está aprobado en muchos países.

Antidepresivos tricíclicos (imipramina). Fue un medicamento bastante usado hace años con una tasa de noches secas de entre el 10-50%. A pesar de que es un antidepresivo (véase cap. 22.12), no parece que la mejoría sea por este motivo. Se especula que sus efectos son debidos a cambiar los patrones de sueño y despertar, reducir la cantidad de orina producida y favorecer la distensión de la vejiga durante la noche. Al suspender la medicación, la tasa de recaída es alta. Debido a sus efectos secundarios y su cardiotoxicidad, ha pasado a ser una medicación de segunda línea e incluso no recomendada.

Otros medicamentos. Están en vías de investigación los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas por disminuir la excreción de solutos, especialmente el sodio, uno de los mecanismos propuestos en la EN de los adolescentes y adultos.

Otros tratamientos. La *acupuntura* ha mostrado efectos positivos en el tratamiento de la ENMP. Sería una terapia para tener en consideración por su buena relación coste-beneficio. Sin embargo, requiere personal experto y colaboración del niño.

Esquema del tratamiento

A continuación se describe un esquema terapéutico basado en los conocimientos actuales, debiendo ajustarse a las circunstancias de cada caso:

- Hacer un diagnóstico correcto de ENMP y diferenciarlo bien del síndrome enurético.
- Valorar la motivación del niño, la de sus padres y el entorno familiar. Si todo es favorable, explicar que la enuresis no está provocada por un trastorno psicológico, de las causas conocidas en la actualidad y que "no es él sólo el que tiene este problema". Al niño hay que animarle y hacerle entender que hay muchos recursos para mejorar ese problema que le puede avergonzar y que lo conseguirá más pronto o más tarde. Hay que ser sincero, dejando claro que puede tardar un tiempo en dominar su vejiga.
- Se tratará el estreñimiento y los posibles problemas respiratorios nocturnos. Si la vida diaria no es ordenada en la ingesta y en la eliminación, es recomendable un período de 4 semanas para regularizarlas con instrucciones claras.
- En el tratamiento se ofrecerán dos técnicas principales: la alarma y la desmopresina. Hay que informar claramente a la familia de las dos alternativas. El médico, en función de los factores de buena respuesta que se han citado, puede recomendar iniciar el tratamiento con uno de los dos.
- Si se empieza por la alarma se debe instruir al paciente y a sus padres en su forma de funcionamiento. Los niños son muy receptivos a los aparatos electrónicos y entienden fácilmente cómo se usa. Es útil entregar unas instrucciones por escrito a los padres de cuál es su papel en los inicios de esta terapia. Si la alarma es efectiva, se debe seguir poniendo diariamente hasta que el niño esté seco como mínimo 2 semanas seguidas. En el caso de que este tratamiento no sea efectivo después de unos 2 meses, se recomienda cambiar a desmopresina.
- Si se empieza por la desmopresina, a dosis de 0,2-0,4 mg por la noche, se empleará durante un período de tiempo similar. Con una reducción significativa de las noches mojadas (> 50%), puede continuarse durante 6-12 meses. Debe retirarse a los tres meses en caso de fracaso terapéutico y pasar a la alarma.
- Si la respuesta a la monoterapia no es satisfactoria, se intentará un tercer período con una combinación de desmopresina y alarma.
- A pesar de que con los tratamientos haya mejoría, es recomendable visitar al niño y a sus padres regularmente para verificar sus progresos, animarle en períodos de "descontrol" y comprobar que el tratamiento se está haciendo de forma correcta. En las visitas suce-

sivas, aparte de indagar los resultados del tratamiento, vale la pena insistir en la historia clínica si la mejoría es parcial. Hay que hacer especial hincapié en la presencia de síntomas diurnos de inestabilidad vesical. Se pueden añadir anticolinérgicos a la desmopresina o alarma.

- En caso de fracaso, cansancio de la familia o incumplimiento del tratamiento, se recomienda retirarlo y dejar pasar un tiempo de descanso de unos meses antes de volver a empezar de nuevo, después de un estudio clínico completo, con posible colaboración de especialistas (nefrourólogo, neurólogo, psicólogo).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blum NJ. Nocturnal enuresis: behavioral treatments. *Urol Clin N Am* 2004; 31: 499-507.
- Butler RJ, Robinson JC, Holland P et al. Investigating in three systems approach to complex childhood nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 117-12.
- Espino Aguilar R, García-Tornel S, García Nieto V et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la enuresis nocturna monosintomática en Atención Primaria. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 347-57.
- Evans JHC. Evidence based paediatrics: Evidence based management of nocturnal enuresis. *BMJ* 2001; 323: 1167-9.
- Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Intervenciones con alarmas para la enuresis nocturna en niños. Cochrane Library plus, en español. Oxford: Update Software.
- Hirasing RA, Van Leerdam FJ, Bolk-Bennink L et al. Enuresis nocturna in adults. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 533-6.
- Hjalmas K, Arnold T, Bower W et al. Noctural enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004; 171: 2545-56.
- Honjo H, Kawauchi A, Ukimura O et al. Treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis by acupuncture. A preliminary study. *Int J Urol* 2002; 9: 672-6.
- Jalkut MW, Lerman SE, Churchill BM. Enuresis. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1461-88.
- Kristensen G, Jensen IN. Meta-analyses of results of alarm treatment for nocturnal enuresis--reporting practice, criteria and frequency of bedwetting. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 232-8.
- Kruse S, Hellstrom AL, Hanson E et al. Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. Treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin: predictive factors. *BJU Int* 2001; 88: 572-6.
- Lawless MR, McElderry DH. Nocturnal Enuresis: current concepts. *Pediatr Rev* 2001; 22: 399-406.
- Mammen AA, Ferrer FA. Nocturnal enuresis: medical management. *Urol Clin North Am* 2004: 31; 491-8.
- Marrero CL, García V, Luis MI. Estudio de la morfología y la función renal en niños diagnosticados de enuresis nocturna. Su relación con la sensibilidad o la resistencia a la desmopresina. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 475-9.
- Monge M, Méndez M, García V. Eficacia del tratamiento conductual en la enuresis nocturna. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 444-7.
- Nevéus T. The role of sleep and arousal in nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1118-23.
- Robson WM. Enuresis. http://www.emedicine.com/ped/topic689.htm (Consultado el 12-03-2005).
- Thiedke CC. Nocturnal enuresis. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1499-506.
- Touchette E, Petit D, Paquet J et al. Bed-wetting and its association with developmental milestones in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 1182-3.
- Yeung C. Nocturnal enuresis (bedwetting). *Curr Opin Urol* 2003; 13: 337-43.

22.9 Fracaso escolar

P. Castells

Las dificultades que plantea el alumno en la escuela acostumbran a generar diversas patologías que se manifiestan primariamente en el ámbito docente, pero que terminan en las consultas paidopsiquiátricas, como son, entre otras: las fobias escolares, los "novillos" o rabona", la violencia en las aulas, los cuadros de ansiedad, la inhibición en las relaciones con los compañeros o la depresión ante las exigencias escolares. Esta compleja problemática obliga ante todo a un enfoque etiológico lo más preciso posible, ya que "la mayor injusticia que puede hacerle un maestro a un niño es el decirle que podría adelantar más si quisiera" –según acertado comentario de Kanner, en cuanto *tiene que haber algo que impida que el niño quiera estudiar más*–. La causa existe en algún nivel, bien sea personal, familiar o escolar (Cuadro 22.9.1). También en la actualidad hay que añadir la violencia entre iguales y el acoso en el aula de "matones" que victimizan a ciertos compañeros (*bullying*).

DIFERENTES PERSPECTIVAS SOBRE EL FRACASO ESCOLAR

Por un lado, hay quienes piensan que *el niño con dificultades en la escuela es un niño anormal* y, por consiguiente, patológico o enfermo; mientras que en el lado opuesto se sitúan aquellos para quienes *la escuela es la inadaptada al niño* y la única responsable del fracaso escolar. La primera posición, la del "niño enfermo", fue defendida durante años (especialmente durante las décadas de los 1950 y 1960) por numerosos científicos, entre ellos por Heuyer, que censuraba la actitud antimédica de algunos maestros "cuando el pedagogo reivindica al niño inadaptado porque cree saber de dónde procede la inadaptación y las complejas medidas que son necesarias para su readaptación". Tildar a la "escuela como inadaptada al niño" también tiene sus postulantes, que se basan, fundamentalmente: en el excesivo número de alumnos por clase; insuficiente formación y motivación del profesorado; planes de estudio inadecuados y carentes de información práctica; progresión del niño únicamente en función de la edad, sin tener en cuenta las reales posibilidades de aprendizaje de cada niño, etc. En este enfrentamiento de posturas se ha ido hilvanando el estudio del fracaso escolar. Así, desde el inicio de los planteamientos etiológicos del fracaso escolar hasta la actualidad, se ha ido pasando por diferentes perspectivas: a) *perspectiva puramente moral:* el fracaso era el resultado de la pereza del niño y él era, pues, el único responsable. b) *Perspectiva médico-psicológica:* el fracaso es consecuencia de la pobre maduración neuropsicológica del niño. c) *Perspectiva socio-pedagógica:* el problema es debido a la inadaptación de la escuela ante una considerable proporción de la población estudiantil. d) *Perspectiva sistémica:* el fracaso como expresión del desequilibrio de las estructuras (sistemas) familiares, escolares y sociales en general. Esta última perspectiva es la imperante en la actualidad, que no ve permisible encarar el fracaso escolar sin una visión global, en que una serie de estructuras interactúan erróneamente, produciendo entre todas el hundimiento del niño ante el aprendizaje escolar.

CRONOPATOLOGÍA DEL APRENDIZAJE

El cuadro clínico que presente el niño-alumno estará en relación con el tiempo que viene ocurriendo el retraso en el aprendizaje, aunque en realidad el *retraso escolar* siempre precede al fracaso y termina en él si no se pone remedio oportuno: en rigor, el término *fracaso escolar* se reserva para los retrasos en el aprendizaje que superen los dos años, en relación al nivel de estudios que correspondería al alumno por su edad. Otra situación escolar a tener en cuenta es la *desgana* o *desinterés escolar* (o "*desinvestimiento*" escolar), que se caracteriza por apatía, pasividad, indiferencia y desmotivación por las enseñanzas que imparte la escuela. Es la causa más frecuente de fracaso escolar y la más descora-

Cuadro 22.9.1. Causas más frecuentes de inadaptación y fracaso escolar

Por parte del niño
- Enfermedades habituales o crónicas (falta de asistencia escolar)
- Falta de sueño (niños que se acuestan tarde y se levantan pronto)
- Alimentación inadecuada en el desayuno (hipoglucemia matinal)
- Defectos visuales o auditivos, que dificultan la percepción
- Tartamudez e inhibición verbal (dificultades de expresión)
- Trastornos específicos de la lectoescritura y cálculo (dislexias, disgrafías, discalculias)
- Alteraciones de la psicomotricidad (niños débiles motrices)
- Déficit de atención (con o sin hiperactividad)
- Síndrome tensión-fatiga (¿alergia alimentaria?)
- Niños mal lateralizados (zurdos débiles)
- Crisis epilépticas del tipo "ausencias"
- Trastornos emocionales por pérdida o carencia (depresión, abandono)
- Niños superdotados
- Retrasos intelectuales en general

Por parte de la familia
- Frecuentes cambios de residencia y escuela
- Excesiva permisividad televisiva y lúdica
- Actitud de los padres en constante oposición con la escuela
- Problemas conyugales o del sistema familiar en general
- Padres sobreprotectores o madre "hipermaterna", productores de "fobia escolar"
- Desinterés de los padres en la supervisión de las adquisiciones y de la marcha escolar
- Expectativas paternas exageradas

Por parte de la escuela
- Abuso de castigos y pocos premios
- Personalidad inestable del maestro
- Clase superior a las posibilidades del alumno
- Poca estabilidad del cuadro de profesores
- Infraestructura de escuela en malas condiciones
- No utilización de recursos motivadores ni adecuados medios audio-visuales (diapositivas, películas, vídeo, ordenador)
- Mala calidad de la enseñanza en general

zonadora, ya que se trata de alumnos con un aceptable nivel intelectual, pero desinteresados (aunque en algunos casos de mejor pronóstico muestran entusiasmo por otras actividades no escolares). Un nuevo bajón del rendimiento puede ser la *inflexión escolar* que, cuando aparece, es siempre después de un período de escolaridad satisfactoria. Casi se puede asegurar que la inflexión surgirá en algún momento de la escolarización de todo adolescente (aunque sea difícil precisar qué curso escolar es el más predispuesto; en el plan de estudios español vigente hasta hace poco tiempo era en los cursos 8º de EGB y 2º de BUP). Esta "sorprendente" inflexión aparece como consecuencia de vicisitudes normales en el desarrollo del niño: transformación corporal de la pubertad, aparición de la menarquia, conflictos de identificación, primeras relaciones amorosas, etc. O bien la inflexión aparece como reacción a dificultades externas: enfermedad, separación de los padres, muerte de un familiar, etc. La evolución es espontánea y favorable en la mayoría de los casos, aunque en algunos se puede complicar con un cuadro depresivo y la inflexión corre el riesgo de convertirse en duradera (especialmente cuando el niño "focaliza" en este bajón de su rendimiento la imagen negativa que tiene de sí mismo y entra en una neurosis de fracaso).

Una angustiosa situación es cuando acontece en el alumno la *inhibición intelectual*, que se manifiesta con las expresiones corrientes: "¡No me entran las cosas!" o "¡Se me queda la mente en blanco!". Se trata de niños inteligentes y perfeccionistas, cuya elevada autoexigencia les conduce a sentimientos de baja autoestima e inseguridad respecto a los demás, a los cuales sobrevaloran y envidian. Quieren hacer las cosas tan bien que se quedan "bloqueados". También se puede llegar a la inhibición intelectual a través de otra entidad psicopatológica: el *hiperinvestimiento escolar*, que es una situación de auténtico fanatismo por el estudio, con un interés exclusivo por las actividades escolares. Son alumnos muy brillantes, que trabajan al máximo, presentando una inhibición emocional y en sus relaciones sociales, limitadas al mínimo, con un comportamiento infantilizado, "fríos" y temperamentalmente cerebrales. Pueden presentar un cambio brusco en su ritmo escolar, llegando a manifestar una inhibición intelectual.

La *fobia escolar* puede presentarse a cualquier edad de la vida escolar, más frecuente en el niño que en la niña, pero es más habitual a la entrada

Cuadro 22.9.2. Indicadores de vulnerabilidad o riesgo de fracaso escolar del adolescente

- Antecedentes personales de dificultad escolar
- Habitual poco interés para el estudio o fuerte ansiedad respecto al mismo
- Conflictos frecuentes con profesores y compañeros
- Tendencia a esconder o falsear las notas escolares
- Incorrecta autoevaluación de sus exámenes, con infravaloración o sobrevalorándose
- Conflicto intrafamiliar: padres separados, maltrato
- Absentismo escolar sin justificar
- Abuso de drogas o drogadicción
- Marginación social o agrupación con compañeros conflictivos
- Conducta claramente delictiva

de la enseñanza primaria, hacia los 6 ó 7 años, y en la adolescencia temprana, entre los 10 y los 13 años. Lo más característico del niño "fóbico" es que no quiere romper con la enseñanza que imparte la escuela, pero es incapaz de superar la angustia que siente cuando tiene que ir a la escuela (incluso la mera imagen mental anticipatoria, de pensar en ello, le produce angustia), pudiendo llegar con facilidad a una *crisis de ansiedad* o *ataque de pánico*. Acostumbran a ser niños inteligentes, pero emocionalmente inseguros, con una familia sobreprotectora, con padres blandos y muy permisibles. El niño se siente feliz cuando se queda en casa, estudiando y haciendo los deberes que le manda la escuela, pudiendo llegar esta situación de "impedimento" de ir a la escuela a cronificarse.

Cuando el niño percibe la escuela como un enemigo, se genera inexorablemente el *rechazo escolar*, que puede tratarse de rechazos parciales: sólo al estudio, a profesores o a compañeros. También hay formas de rechazo "enmascaradas", como, por ejemplo, reacciones de tipo pasivo: autobloqueando las propias facultades cognitivas, mostrando total desinterés por el aprendizaje. Una de las fórmulas más socorridas de escapismo, de rechazo escolar sin moverse del pupitre, es, simplemente, olvidar cuanto se ha tenido que aprender (es el dicho popular de que "entra por una oreja y sale por la otra"). Mientras que las reacciones de tipo activo del rechazo escolar son: negativismo, actitud provocadora, desafiante y despreciativa de las figuras autoritarias, discusiones y peleas frecuentes, mentiras, desobediencias, ocultación o falsificación de notas, novillos, fugas, etc. (Cuadro 22.9.2).

La *ruptura escolar* se produce cuando el niño, habitualmente joven adolescente, decide bruscamente interrumpir sus estudios, dando una serie de razones personales que a veces son difíciles de rebatir (puede acompañarse de un cuadro depresivo); o bien, la ruptura es el resultado de una prolongada inflexión escolar acompañada de largo absentismo. Los procesos de *deterioro mental* (psicosis, enfermedad cerebral degenerativa), aunque son raros, hay que tenerlos en cuenta como causa de ruptura escolar. Queda, por último, el telón final de esta secuencia de descalabros en el aprendizaje: el *fracaso escolar*. Aunque luego haya que considerar las *graves repercusiones con las graves consecuencias del fracaso escolar*, en que todas las estructuras se ven salpicadas: personales, familiares, escolares y sociales en general.

REPERCUSIONES DEL FRACASO ESCOLAR

Se trata de una auténtica reacción circular, en términos sistémicos, que afecta a todos los estamentos sociofamiliares del ámbito del alumno fracasado. De tal manera que la respuesta de cada uno de ellos (personal, familiar, escolar y social en general) repercute en los demás y hace que, a su vez, éstos respondan, creándose así una espiral de conductas psicopatológicas, a menudo de imprevisibles consecuencias. También hay que tener en cuenta que las repercusiones del fracaso escolar son más grandes en los hijos varones que en las hijas, por aquello de que aun las expectativas laborales, discriminando los sexos, son mayores en los varones que en las mujeres, y por estas razones se sienten más afectados los progenitores cuando es el hijo, y no la hija, quien fracasa en la escuela.

Repercusiones en los padres. Se muestran en las *reacciones cognitivas o vivenciales* que manifiestan los padres. Ellos han visto romperse

las expectativas que tenían puestas en el hijo, aflorando una visión pesimista de su futuro, acompañado de un sentimiento de impotencia y de fracaso educacional, junto con un resentimiento por el dinero y el tiempo "malgastado", conduciendo todo lo cual a una autoculpabilización sobre la actuación de cada progenitor, y así proyectan en el hijo fracasado su impotencia y su hostilidad emocional. Las *reacciones conductuales* más llamativas de estos padres es la toma de distintas posiciones, de tal manera que el padre varón acostumbra a adoptar una actitud, abierta o encubierta, de rechazo y hostilidad hacia el hijo fracasado, utilizando castigos o agresividad verbal o física; mientras que la madre habitualmente opta por la sobreprotección de este hijo. En conjunto, se altera la dinámica familiar de los padres y los hermanos, produciéndose una anulación del hijo "fracasado" y una sobrevaloración de los hermanos.

Repercusión en el hijo. Como reacción cognitiva se produce una degradación de su autoimagen, junto con un cuadro de ansiedad o depresión, acompañado de un sentimiento de culpabilidad y distorsión de su identificación con el progenitor de su sexo (ahora no quiere ser como él o ella). Todas estas dinámicas vivenciales hacen que el niño se encuentre cada vez más solo, se margine, perdiendo su arraigo familiar (evita estar en casa), y pueda presentar trastornos de personalidad que, en algunos casos, le conduzcan al suicidio. Con todo, en la mayoría de los casos la *reacción conductual* del niño en estas condiciones de solicitud es la actitud de rechazo y hostilidad hacia los padres, con un deterioro de la comunicación con los mismos y con los hermanos (a los que habitualmente se le compara, de manera despectiva para él), se ve empujado a buscar otros grupos de gente de su edad para asegurarse una supervivencia afectiva. Estos grupos no acostumbran a estar constituidos por compañeros de la escuela (hacia la cual se ha ido creando un rechazo global, incluyendo a sus compañeros con una marcha escolar normal), aunque tampoco son necesariamente otros jóvenes inadaptados o con fracaso escolar. Obviamente, el *absentismo escolar* en que incurre el alumno fracasado, vagando por las calles, es idóneo para juntarse con otros jóvenes que tampoco van a la escuela: la rotura de los esquemas sociofamiliares tradicionales con todas sus consecuencias (delincuencia, tribus urbanas, drogadicción) está servida.

Repercusión en la escuela y en los maestros. Se manifiesta en términos de *reacciones cognitivas* como una tremenda vivencia de denuncia de la estructura escolar global, personalizándose en una disminución de la autovaloración que tiene el maestro de su capacitación profesional, lo cual le conlleva una sensación de impotencia y fracaso que, a su vez, avoca, en la mayoría de los casos, en un cuadro depresivo o, como mínimo, un síndrome amotivacional (hay que tener presente que los maestros, en la actualidad, es el colectivo profesional que muestra más bajas laborales por depresión). Esta situación de desasosiego personal que puede manifestar el maestro que tiene a su cargo el alumno fracasado, de no mediar una urgente reflexión crítica de las causas que han conducido al fracaso de su pupilo (estudio pormenorizado del caso por el claustro de profesores, cualificado asesoramiento médico-psicológico, etc.) y actuar en consecuencia para remediar o paliar la problemática que se ha creado, lleva inexorablemente al maestro a unas *reacciones conductuales* del tipo de hostilidad y agresividad, que se vuelcan en la descalificación del alumno fracasado y, asimismo, de sus padres, con los cuales se enfrentará el docente (o el propio director de la escuela), manifestando menosprecio de la actividad educativa parental, desentendiéndose de la problemática del alumno fracasado, exigiendo (la directiva escolar) que se le realicen determinadas exploraciones médico-psicológicas y lanzando un contundente ultimátum de expulsión. Todo lo cual acontece enzarzándose el personal docente en una pugna con los padres a base de entrevistas cada vez más violentas.

Repercusión en el alumno. Toda esta situación de virulencia escolar generada hacia el alumno fracasado y su entorno familiar incide otra vez en el niño: esta vez en su condición de alumno. Se manifiesta por unas determinadas *reacciones cognitivas*, como son: la distorsión de la imagen que tenía del maestro (que en su día pudo haber sido un modelo de identificación y que ahora ha caído del pedestal), sentimiento de infravaloración personal (y sobrevaloración de los otros) y degradación de su autoimagen, con aumento de su sentimiento de culpabilidad y una sensación de impotencia y fracaso. Estas reacciones cognitivas o vivenciales que presenta el alumno se traducen también en un aumento de ansiedad y sintomatología depresiva que puede acarrear ideología suicida. Entre las *reacciones conductuales* se observa una alteración de la conducta en el aula, un deterioro de la comunicación con los compañeros con el consiguiente empobrecimiento de las relaciones sociales, presencia de conductas de evitación de la ansiedad (mentiras, falsificaciones, fobias diversas), aumentando el absentismo escolar (novillos, fugas, vagabundeo), junto con conductas de marginación social (drogadicción, delincuencia, promiscuidad sexual, prostitución, movimientos transgresores o contraculturales) y una mayor actitud hostil hacia la institución escolar (que está en la génesis de actos vandálicos de asalto a escuelas, destrucción de mobiliario), al mismo tiempo que hay una necesidad de búsqueda de grupos de supervivencia afectiva, ya que la sensación de soledad puede empujarle a conductas suicidas. Aunque también, en algunos casos, acontece la deseable reinserción escolar del alumno fracasado, pero hay que tener presente que esta reinserción se puede producir sin resentimiento o con resentimiento. Y el círculo de reacciones termina cerrándose otra vez con las *repercusiones en los padres*, los cuales continúan con su hostilidad hacia el hijo y agresividad hacia la escuela y el profesorado (a los que culpabilizan de todos los males acontecidos al hijo), barajando la posibilidad de entablar denuncias judiciales y la búsqueda urgente de una nueva escuela para el hijo.

Cuadro 22.9.3. Prevención del fracaso escolar

- Estímulo de la curiosidad del niño desde la infancia
- Valorar y desvelar las dotes de cada niño: su singularidad
- Impulso de las tareas creativas y el interés por la lectura
- Evitar agravios intelectuales y escolares comparativos
- Respeto en el ámbito familiar por la cultura
- Potenciar en el niño el espíritu de crítica constructiva
- Animar al niño a valorar sus propias ideas
- Estrecha colaboración de los padres con la escuela
- No criticar a los profesores delante de los hijos
- Supervisión de su marcha escolar sin agobiarles
- Los padres no han de involucrarse demasiado en solucionar las tareas escolares de los hijos
- Los niños han de disponer de un tiempo libre enriquecedor
- Mantenimiento de un ritmo de vida ordenado del escolar: alimentación, sueño, actividades extraescolares
- Procurar que el niño disponga en casa de su espacio propio y de adecuado material para el estudio
- Justas expectativas de padres y maestros respecto al ritmo de aprendizaje de los niños
- Siempre ha de haber "parentalidad" en activo y disponibilidad de los padres para los hijos

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL FRACASO ESCOLAR

El tratamiento de los diversos niveles de inadaptación a la escuela y del fracaso escolar pasa por una vertiente fundamentalmente preventiva (Cuadro 22.9.3), evitando caer en los errores expuestos en los anteriores apartados de este capítulo; abogando, asimismo, por una enseñanza lo más personalizada posible, accesible para cada alumno según sea su nivel de habilidades intelectuales (clases de recuperación, programas de adaptación curricular); procediendo a una detección precoz de las dificultades específicas del aprendizaje (dislexias, déficit de atención con hiperactividad, dificultades visuales o auditivas); detectando los casos de acoso en el aula y victimización de alumnos; impulsando a un profesorado cualificado y un nivel de enseñanza para todos de calidad; contando con instalaciones educativas adecuadas, etc. Cuando surjan los bajones de rendimiento, habrán de buscarse las causas y ponerles el remedio oportuno con la mayor precocidad posible, para evitar el temible descalabro que conduce al fracaso escolar.

Una específica *medicación* para controlar la ansiedad (clorazepato dipotásico, diazepam) o el cuadro depresivo (sertralina, fluoxetina),

Cuadro 22.9.4. Tratamiento del retraso y del fracaso escolar

- Estrecho contacto médico-psicológico con la escuela
- Ayuda docente supletoria intraescolar (clases de refuerzo) o extraescolar (profesor particular, sesiones psicopedagógicas)
- Programas de adaptación curricular para los alumnos con deficiencia intelectual
- Reeducación de dificultades específicas o instrumentales: dislexias, trastornos psicomotrices, alteraciones sensoriales con la colaboración de los especialistas necesarios
- Psicoterapia familiar o personalizada del alumno con retraso o fracaso escolar
- Enseñanza para que el alumno sepa resistir o zafarse de influencias negativas de los compañeros: consumo de drogas, acoso en el aula o *bullying*
- Programas de motivación: autocontrol de la ansiedad, estrategias de resolución de problemas, técnicas de relajación
- Enseñanza asistida por ordenador y otras tecnologías informáticas cuando sea preciso
- Eventual medicación psicoestimulante, ansiolítica o antidepresiva

una oportuna medicación psicoestimulante (piracetam, metilfenidato) (véase cap. 22.12 sobre Psicofarmacología pediátrica), una relajación de las excesivas expectativas personales y una adecuada disminución de la "presión" del entorno escolar o familiar, pueden hacer que el alumno vuelva a desarrollar una actividad escolar normal (Cuadro 22.9.4).

A menudo, en la práctica paidopsiquiátrica cotidiana, se aprecia que hay que esperar unos años para que el alumno fracasado se recupere de su "aversión" hacia todo lo relacionado con el aprendizaje y vuelva a reemprender sus estudios (en este lapso de tiempo puede ser que haya permanecido inactivo o bien realizando puntuales trabajos manuales), y este cambio acostumbra a suceder cuando encuentra una motivación gratificante que le impulsa ahora a coger los libros en una nueva perspectiva totalmente desvinculada de la que propició el fracaso escolar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cardús S. El desconcierto de la educación. Barcelona: Ediciones B, 2001.
- Castells P. Guía práctica de la salud y psicología del niño. 5ª ed. Barcelona: Planeta, 1999.
- Castells P. Nunca quieto, siempre distraído. ¿Tendrá TDAH? Madrid: Espasa Calpe, 2006.
- Castells P, Bofarull I. Enganchados a las pantallas. Barcelona: Planeta, 2002.
- Castells P, Salgado G. Salir de noche y dormir de día. Barcelona: Planeta, 2000.
- Castells P, Silbert TJ. Guía práctica de la salud y psicología del adolescente. 6ª ed. Barcelona: Planeta, 2006.
- Dowling E, Osborne E. Familia y escuela. Barcelona: Paidos, 1996.
- Marina JA. El vuelo de la inteligencia. Barcelona: Plaza & Jané, 2000.
- Mateu Sancho J, Castells P. El niño diferente. Barcelona: Hispano Europea, 2005.
- Mateu Sancho J, Castells P. El adolescente problemático. Barcelona: Hispano Europea, 2004.
- Rodríguez N. Guerra en las aulas. Madrid: Temas de Hoy, 2004.
- Savater F. El valor de educar. Barcelona: Ariel, 1997.

22.10 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

L.S. Eddy

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) ha recibido a lo largo de la historia diferentes terminologías, lo que hace entrever las dificultades que ha habido para su definición, valoración etiopatogénica y evaluación diagnóstica. La primera utilizada fue la de "niño inestable" (Bourneville, 1897) para definir a unos niños intranquilos, impulsivos y con conducta destructiva. Still y Tredgold (1902) describieron unos niños con problemas de atención, hiperactividad, dificultades de aprendizaje, labilidad emocional y problemas de conducta, utilizando el término de "defectos en el control moral". Clements y Peters (1962) introdujeron el concepto de "disfunción cerebral mínima" sugiriendo una base neurológica al trastorno. A partir de 1970 surge la idea de que la mayor dificultad era el problema de la inatención, pudiendo ir o no acompañado de una hiperactividad. Actualmente se utilizan dos terminologías: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, del DSM-IV-TR de la Asociación Americana de Psiquiatría; y trastorno hipercinético, de la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), editado por la OMS.

Concepto. El TDAH es un trastorno crónico que ocasionará en el niño alteraciones a nivel médico, cognitivo y conductual. Consiste en un patrón persistente de inatención, junto con un exceso de actividad para la edad madurativa del niño, y un escaso control de la impulsividad. Siempre aparecerá antes de los 7 años, probablemente, antes de los 4 y, como mínimo, llevará 6 meses de evolución. Estará presente en dos o más ambientes: casa, escuela o trabajo, u otras situaciones sociales. Ocasionará una afectación social, académica o laboral, del niño o adolescente, dato importante a destacar. La sintomatología no aparecerá en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo (autismo), esquizofrenia u otros procesos psicóticos, ni se explicaría mejor por otro proceso mental como, por ejemplo, los trastornos del humor, de ansiedad, trastorno disociativo o de la personalidad. El DSM-IV-TR distingue 3 subtipos:

a) *TDAH con predominio del déficit de atención.* Es cuando hay al menos 6 de los 9 síntomas de inatención, pero no se cumplen un mínimo de 6 síntomas del apartado hiperactividad-impulsividad. El déficit principal es la lentitud en el procesamiento de la información. En cuanto a la conducta social, son más pasivos y no suelen evidenciar problemas de control emocional.
b) *TDAH con predominio hiperactivo-impulsivo.* Es cuando se cumple un mínimo de seis síntomas de hiperactividad-impulsividad, pero no de inatención. Es más común en niños preescolares, siendo, posiblemente, el precursor evolutivo del subtipo combinado.
c) *TDAH tipo combinado.* En este caso se cumplirán al menos seis criterios de inatención y otros tantos de hiperactividad-impulsividad, por lo que en este subtipo habrá problemas, tanto de comportamiento como de aprendizaje. El 80% de los casos corresponden a este grupo.

Epidemiología. El TDAH es la entidad psiquiátrica más frecuente de la infancia. Es un problema de salud pública al ser un trastorno crónico y de elevada prevalencia en el niño escolar, entre un 3-7% según el DSM-IV-TR, y alrededor del 10% según diversos estudios epidemiológicos. En la adolescencia suele persistir el trastorno y, en la edad adulta, se acepta una prevalencia del 2 al 4%. La proporción, según el sexo, será superior en el masculino sobre todo los subtipos con predominio hiperactivo-impulsivo y el combinado, hallándose una relación que oscila entre 3:1 y 9:1 según se trata de población general o de una población clínica. Se cree que esto es debido a que los padres suelen consultar más por un hijo varón y porque los chicos suelen manifestar más problemas de conducta disruptiva.

ETIOPATOGENIA

Es multifactorial con base neurobiológica y predisposición genética, influyendo tanto factores biológicos como psicosociales. La *transmisión hereditaria* está respaldada por el estudio de las familias donde se ha visto que alrededor del 70% de los casos tendrán algún progenitor afecto o algún familiar de segunda generación. Se cree que los genes implicados en este trastorno ocasionan una disfunción en los neurotransmisores dopaminérgicos, dada la evidencia de una mejoría clínica con fármacos como el metilfenidato o las anfetaminas, que actúan a nivel de dichos neurotransmisores. Hay trabajos que orientan hacia una alteración en el gen transportador de dopamina DAT1, y otros en el gen receptor de dopamina D4 (DRD4). Los estudios de neuroimagen con PET muestran un descenso en el flujo sanguíneo en lóbulos frontales y región estriada.

Entre los *factores biológicos no genéticos* estarían las complicaciones prenatales y perinatales: consumo de alcohol, tabaco y otras drogas (cocaína, heroína) durante el embarazo; estrés emocional moderado o grave durante el embarazo; peso por debajo de 1.500 g al nacer y, sobre todo, por debajo de 1.000 g; lesiones cerebrales a raíz de una infección (encefalitis) o de un traumatismo. No se pueden obviar las interacciones entre factores orgánicos y *factores ambientales*, que podrían contribuir a la gravedad y duración del trastorno. Entre ellos estaría el inadecuado ejercicio de la paternidad (estilo educativo negligente e indulgente, maltrato y abuso sexual), relación negativa entre madre e hijo, psicopatología en los padres, estrés psicosocial de la familia (inestabilidad laboral, hacinamiento, familia desestructurada). Los grandes cambios sociales últimos podrían influir negativamente sobre el TDAH. Entre ellos el trabajo sedentario, que exige una concentración mental prolongada; la gratificación instantánea que proporciona la tecnología electrónica; las altas tasas de familias no convencionales, separaciones, divorcios, familias monoparentales, etc., y el estrés por el ejercicio profesional de ambos padres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El niño *en casa* cambia frecuentemente de una actividad incompleta a otra, desempeña actividades excesivamente ruidosas, se sube a todas partes, siempre está en movimiento y no es capaz de permanecer sentado cuando la situación lo requiere, por ejemplo, durante el estudio o en las comidas. Este exceso de actividad carece de una finalidad concreta. Le cuesta seguir las peticiones o instrucciones, no por negativismo ni porque no lo haya entendido, sino porque se distrae. No escucha cuando se le habla, habla excesivamente y de forma precipitada, se distrae fácilmente por estímulos insignificantes, interrumpe constantemente y, además, sufre propensión a los accidentes y a ocasionarlos. En la *escuela* no presta atención, no acaba las tareas escolares por falta de atención. Es desorganizado y descuidado, pierde u olvida en casa los deberes y lápices o, al revés, se deja en la escuela lo que necesita para trabajar en casa. Suele interrumpir a menudo al maestro y a los compañeros, responde precipitadamente antes de que acaben de formularle las preguntas y no espera su turno en una tarea de grupo. Le cuesta permanecer sentado en el pupitre, se retuerce y manipula constantemente objetos. Intenta evitar las actividades que requieran un trabajo continuado o un esfuerzo mental de concentración. En su relación *con los compañeros* le cuesta seguir las reglas de un juego estructurado, no sabe esperar su turno y suele interrumpir el juego de los demás. No es raro verle implicado en actividades potencialmente peligrosas, no por una actitud desafiante, sino por actuar impulsivamente. No escucha a los demás niños y cambia constantemente de conversación, por lo que suele ser impopular pero en ocasiones es muy querido, ya que habitualmente tiene una gran expresividad afectiva; suele ser sensible, sincero, incluso ingenuo, y también muy creativo.

La *sintomatología* no es anormal en sí, sino por su frecuencia e intensidad con repercusión en el niño como en su entorno. Aparte de los síntomas nucleares del TDAH, muchas veces aparecen desobediencia, labilidad emocional o inmadurez afectiva. Es muy variable e imprevisible, tiene dificultad para motivarse, insaciabilidad, escasa competencia social y mala coordinación motora. Cuando se trata de un *adolescente*, los conflictos en casa irán en aumento y suelen ser más graves que en otros adolescentes. También irán agravándose los problemas en la escuela. Le costará finalizar los trabajos escolares, su caligrafía será mala y la presentación de los trabajos desorganizada. Acudirá al instituto sin haber preparado las materias y la comprensión de las mismas será escasa, sus hábitos de estudio no serán los más adecuados y sus notas estarán por debajo de lo esperado. Son frecuentes las discusiones con los profesores y peleas con los compañeros, y el riesgo de absentismo elevado.

Clínica asociada o comorbilidad

Habrá problemas de comorbilidad en un 40-60% de los casos:

Problemas emocionales. La baja autoestima es casi la norma debido a las constantes reprimendas, castigos y mensajes negativos por parte de los padres y profesores, con escasos mensajes positivos. Además, es frecuente que desarrollen cuadros de ansiedad y depresión, sobre todo en la adolescencia.

Problemas de conducta. Destaca la desobediencia. Hacia la edad de los ocho años puede desarrollar un trastorno negativista desafiante, mostrando una conducta discutidora, irascible y resentida. Esto puede evolucionar en la adolescencia hacia un trastorno disocial o trastorno de conducta. El riesgo de desarrollar un abuso en el consumo de drogas es elevado.

Problemas de aprendizaje. El niño tiene pocas habilidades para organizarse y su memoria de trabajo es escasa (no tiene una buena memoria a corto plazo y le cuesta activarla). Tanto por su inatención como por su escasa capacidad organizativa y su pobre memoria de trabajo, tendrá problemas de aprendizaje. Además, podrá presentar, de forma comórbida, un trastorno específico del aprendizaje (dislexia, discalculia).

Otros. Con menor incidencia, los niños con TDAH pueden presentar: problemas en el control de los esfínteres (enuresis, encopresis), alteraciones del sueño (dificultad para dormirse, sonambulismo, cansancio al despertar), tics, escasa coordinación motora y signos neurológicos menores. No hay que olvidar las implicaciones éticas y legales.

DIAGNÓSTICO

Es *clínico* y se basará en la entrevista con los padres, la observación clínica y valoración médica del niño, más la obtención de información de los profesores. Si es un adolescente, también será preciso realizar una entrevista directamente con el paciente. La *entrevista* con los padres permitirá obtener la versión particular de cada padre y detectará la integridad psíquica de cada uno de los progenitores, el grado de estrés familiar que ocasiona el comportamiento del hijo y la calidad de la relación existente entre los padres y el hijo. En la *observación clínica*, el niño no siempre manifestará su comportamiento habitual, sobre todo en una primera entrevista al ser una situación novedosa y, si es un niño mayor, tendrá conciencia de que se le está evaluando. Además, en la consulta médica recibirá una atención directa, de persona a persona, y los niños con TDAH muestran su comportamiento sobre todo en situaciones no estructuradas. En la *exploración médica*, interesa descartar otras afecciones y síntomas, como rasgos dismórficos (síndrome alcohólico fetal, X frágil) y descartar un déficit auditivo o visual, signos de maltrato o abuso sexual. Para la obtención de *información de los educadores* existen diversos cuestionarios, siendo uno de los más utilizados la escala de evaluación para maestros de Conners. Validado en población española está el cuestionario EDAH (escala del déficit de atención con hiperactividad). A menudo es más útil hablar directamente con el tutor. Como *guía diagnóstica*, pueden utilizarse los manuales diagnósticos DSM-IV-TR y el CIE-10. En ambos se describen 9 ítems de desatención y otros 9 que valoran hiperactividad e impulsividad (Cuadro 22.10.1), siendo requisito necesario la presencia de un mínimo de 6 ítems de cada grupo.

A veces interesará una *evaluación neurofisiológica*. El EEG descartará una epilepsia o evidenciará alteraciones mínimas que a veces podrían agravar la sintomatología o entorpecer el tratamiento farmacológico. Los potenciales evocados cognitivos (respuesta P300) parecen

Cuadro 22.10.1. Sintomatología del TDAH según DSM-IV-TR

Ítems de desatención, a menudo:
- No presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades
- Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas
- Parece no escuchar cuando se le habla directamente
- No sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones)
- Tiene dificultades para organizar tareas y actividades
- Evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)
- Extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p.ej., juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)
- Se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes
- Es descuidado en las actividades diarias

Ítems de hiperactividad, a menudo:
- Mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento
- Abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado
- Corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud)
- Tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio
- "Está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor
- Habla en exceso

Ítems de impulsividad, a menudo:
- Precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas
- Tiene dificultades para guardar turno
- Interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos)

tener una utilidad clínica en la predicción de la respuesta a los psicoestimulantes. La RM funcional permite la valoración del funcionamiento cerebral. Estas dos pruebas, junto con el PET, SPECT y los estudios genéticos, son utilizados básicamente en la investigación científica. Las *pruebas neuropsicológicas y cognitivas* (véase cap. 22.1) completan el diagnóstico. Las pruebas más utilizadas son: WISC-R (test de inteligencia de Weschler para niños-revisado); test de colores y palabras (Stroop), que mide la habilidad para ignorar distracciones; test de emparejamiento de figuras familiares; figura compleja de Rey que explora la memoria visual y las capacidades perceptivas organizativas; batería de pruebas pedagógicas.

Diagnóstico diferencial

Son muchos los trastornos que pueden hacer pensar en un TDAH, por lo que conviene descartarlos o valorar si están presentes de forma concomitante: 1) *problemas biomédicos:* complicaciones perinatales, Gilles de la Tourette, epilepsia, síndrome X frágil, síndrome alcohólico fetal, retraso mental, resistencia generalizada a la hormona tiroidea, intoxicación por plomo, ferropenia, déficit sensoriales, sobre todo la hipoacusia, medicación crónica que ocasione irritabilidad (fenobarbital, salbutamol), trastornos del sueño. 2) *Problemas emocionales o psiquiátricos:* variaciones dentro de la normalidad del desarrollo psicomotor, espectro autista (síndrome de Asperger), ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta, abuso en el consumo de sustancias, psicosis. 3) *Problemas familiares o psicosociales:* familia desestructurada, estilo educativo incorrecto, abuso sexual, expectativas parentales inadecuadas por la edad o para el CI del niño, psicopatología en los padres. 4) *Alteraciones del lenguaje:* trastorno del lenguaje, trastorno fonológico, trastorno en el procesamiento auditivo. 5) *Problemas académicos o de aprendizaje:* déficit cognitivo, superdotación cognitiva, estando el niño en una clase académicamente poco estimulante, trastorno específico del aprendizaje.

Evolución

Es posible la remisión clínica antes de llegar a la adolescencia, pero la mayoría seguirá con problemas de concentración y de comportamiento que ocasionará una disfunción en las relaciones interfamiliares y en la escuela, afectando a la larga la autoestima y al desarrollo académico del adolescente lo que, a su vez, aumentará su sensación de fracaso. El adolescente con TDAH tiene mayor probabilidad de abandonar sus estudios, está más frecuentemente involucrado en accidentes de tráfico y tendrá mayor riesgo de abuso de drogas. Cuando se aborda este problema, es importante ayudarle a comprender el trastorno y a aceptar sus dificultades, además de trabajar sus cualidades y el autocontrol de su impulsividad. Un 40-60% de los casos, al llegar a la edad adulta, seguirán padeciendo el trastorno, que se manifestará como una sensación de malestar e impaciencia, más que de hiperactividad motora, aparte de la falta de atención y de organización; problemas de temperamento y de impulsividad, baja tolerancia al estrés, inestabilidad afectiva, disfunción familiar y divorcio, abuso de alcohol y drogas, y trastorno antisocial de la personalidad con riesgo de actividades delictivas. Los indicadores positivos de una *evolución favorable* son la inteligencia del niño y su salud en general, la estabilidad familiar y la salud, sobre todo psíquica, de sus miembros, el poseer un buen nivel socioeconómico y cultural, la ausencia de comorbilidad y la terapia temprana. Se considera que las *profesiones más indicadas*, o donde mejor suele adaptarse el adolescente o adulto con TDAH, son las de tipo creativo: escritor, artista (actor, escultor, pintor); científico (investigador, inventor); trabajos con elevado riesgo (colocación de tendido eléctrico de alto voltaje); actividad por cuenta propia o empresario.

TRATAMIENTO

Se prefiere realizar conjuntamente un tratamiento farmacológico y una terapia psicológica.

Tratamiento farmacológico

Psicoestimulantes. Dentro de ellos, el *metilfenidato* es el principal. Su eficacia se sitúa en alrededor del 80-90%. Se calcula a razón de 0,5-1 mg/kg/día repartido en 2-3 dosis, sin rebasar los 60 mg/día. Se comienza con dosis bajas para ir aumentando progresivamente cada 3-5 días hasta obtener el efecto deseado. Su efecto comienza a los 30-60 minutos, con un máximo de efectividad entre 1-3 horas, para desaparecer hacia las 3-5 horas. Hay riesgo de un efecto rebote a última hora de la tarde, con reaparición brusca de la sintomatología. La presentación retardada permite la administración de una sola dosis al día, por la mañana. Los efectos secundarios son: insomnio, pérdida de apetito, adelgazamiento, irritabilidad, cefalea, abdominalgia, tristeza, tendencia al llanto (a diferencia del adulto, que suele mostrar euforia), tics, leve taquicardia, aumento de TA y posible deceleración del crecimiento. Hay contraindicación en tics, marcada ansiedad o depresión, epilepsia o glaucoma. La *imipramina* se utiliza si los fármacos anteriores no pueden administrarse y si preocupa la presencia de tics o ansiedad. No habrá una respuesta clínica hasta las 3-4 semanas. *Clomipramina* interesa si el TDAH se acompaña de un trastorno obsesivo-compulsivo (control ECG); la *clonidina*, si hay comorbilidad con Gilles de la Tourette o agresividad importante o *bupropion* en caso de depresión. *Atomoxetina* ha sido recomendada cuando existen tics, ansiedad, depresión y trastorno del sueño (véase cap. 22.12).

Tratamiento psicológico

Variará según los problemas de cada caso, pudiendo ser necesario trabajar la autoestima, modificar las conductas inadecuadas, realizar entrenamiento en habilidades sociales, terapias psicopedagógicas y terapia ocupacional. Para fomentar la autoestima en el hijo, los padres deberán hacer una lista de sus cualidades, ya que suelen únicamente fijarse en las cosas que hace mal. Deberán hablar de su hijo de forma positiva, reconocer su esfuerzo, sus intereses o aficiones, y su capacidad de pensar. A veces podrá ser útil dedicarles un "tiempo especial" que consiste en 15-20 minutos diarios o a días alternos de dedicación exclusiva de uno o ambos progenitores para hacer la actividad que escoja el hijo durante el cual no recibirá órdenes ni preguntas. Los padres anotarán las conductas positivas para reforzarlas e ignorarán las negativas. Las *normas para conseguir que un niño obedezca* son: la orden será sencilla y concreta, siempre formulada en imperativo (no como pregunta), una sola orden a la vez, con voz firme pero agradable (sin gritos), con contacto visual, y el niño deberá repetir la orden.

Para modificar una *conducta negativa*, los padres deberán explicar al niño lo que ha hecho mal de una forma clara y el porqué, sin gritar ni dar un sermón. Se buscará una conducta positiva que lo pueda sustituir. No conviene intentar modificar más de 2 ó 3 conductas a la vez y se deberán ir variando las conductas a modificar. Se le darán premios a corto plazo (elogios, muestras de cariño, dibujar una cara sonriente, un pequeño obsequio, como sería un globo o un paquete de cromos), a medio plazo (explicar un cuento o jugar con el videojuego después de hacer los deberes), y a largo plazo (ir al cine). Según la gravedad de la conducta, se retirará un privilegio, teniendo en cuenta que interesa que reciba más premios que castigos. Ante una *conducta intolerable* o cuando existe alguna orden que difícilmente cumple, será útil aplicar la técnica del "tiempo fuera". Consiste en aislarlo sin estímulos durante unos minutos (un minuto por año de edad). El niño estará informado ante qué situaciones se utilizará dicha técnica. Cuando se le hace la demanda y no colabora se le avisa que se aplicará el "tiempo fuera", y si no cumple, se aplica. Transcurrido el tiempo, se hace la demanda de nuevo y si sigue sin cumplirla se vuelve a poner en marcha la técnica hasta que se logra el cumplimiento. Entonces se le da las gracias y poco después se buscará alguna razón para elogiarle.

El *entrenamiento en habilidades sociales* tiene la finalidad de conseguir que el niño con TDAH tome conciencia de cómo molesta su conducta a los demás, y que aprenda a canalizar sus emociones y a reflexionar antes de actuar. La *terapia ocupacional* se reserva para los niños torpes con dificultades de motricidad fina y gruesa. Las *terapias psicopedagógicas* son múltiples y se aplicarán según cuáles sean las dificultades del niño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brown T, Amler W, Freeman W et al. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Overview of the Evidence. *Pediatrics* 2005. 115: e749-57.
- Castells Cuixart P. Nunca quieto, siempre distraido. Madrid: Espasa práctico, 2006.
- Correas Lauffer J, Ibáñez Cuadrado A, Sáiz Ruiz J. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en el contexto de la psiquiatría. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 481-6.
- Durston S. A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *MRDD Research Rev* 2003; 9: 184-95.
- Eddy LS, Toro J, Salamero M et al. Estudio de prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños de 7-8 años. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997; 54: 261-8.
- Eddy LS. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Acta Pediatr Esp* 1999; 57: 456-64.
- Eddy LS, Toro J, Salamero M et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Estudio para valorar los factores de riesgo, los factores asociados y el estilo educativo de los progenitores. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 145-50.
- Foreman DM. Attention deficit and hyperactivity disorder: legal and ethical aspects. *Arch Dis Child* 2006; 91: 192-4.
- Keen DV. ADHD and the paediatrician: a guide to management. *Current Pediatrics* 2005; 15: 133-42.
- López-Villalobos JA, Serrano I, Delgado J et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: evolución en dimensiones clínicas, cognitivas, académicas y relacionales. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría* 2004; 24: 3327-44.
- Moore K, Donald WB, Reaney JB et al. Health Care Guidelines: Diagnosis and Management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Primary Care for School Age Children and Adolescents. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 6ª ed. 2005: www.icsi.org.
- Mulas F, Roselló B, Smeyers P et al. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad: actualización diagnóstica y terapéutica. En: Actualidad en TDAH nº 2. Madrid: Jarpyo, 2002.
- Rappley MD. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med* 2005; 352: 165-73.
- Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durhan study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005; 115: 1360-6.
- Ruiz García M, Gutiérrez Moctezuma J, Garza Morales D et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Actualidades diagnósticas y terapéuticas. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2005; 62: 145-52.
- Sauceda García J. Avances en el tratamiento de los trastornos por déficit de atención. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2005; 62: 166-76.
- Swanson JM, Flodman P, Kennedy J et al. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 21-5.
- Swanson JM. National Institute of mental multimodal treatment study of ADHD follow-up. Changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004; 113: 762-9.
- Tomás J, Casas M. TDHA: hiperactividad. Barcelona: Laertes, 2004.

22.11 Trastornos del sueño

F. Botet-Mussons

El sueño ocupa una tercera parte de nuestro tiempo y, en los niños, incluso más. Tan importante es dicha actividad fisiológica y a la que se dedica tanto tiempo, que no es raro que aparezcan trastornos funcionales, especialmente en el niño pequeño, así como verdaderas alteraciones patológicas en el niño más mayorcito y en el adolescente. Los trastornos del sueño repercutirán en la vida del niño y de su entorno. Muchos padres sufrirán malas noches, que a veces se llegan a considerar normales. Se estima que el 43% de los niños tendrán problemas con el sueño en algún momento de su desarrollo. La reducción de la calidad del sueño puede tener importantes implicaciones en el niño en desarrollo y alterar su crecimiento. El niño falto de sueño puede tener menor tolerancia a la frustración, peor humor con alteraciones de conducta y emocionales y menor rendimiento escolar. Es importante que los profesionales de la salud conozcan la importancia del sueño y los mecanismos para solucionar el problema cuando se presente. Educando a los padres en cómo tener buenas noches se consiguen niños más felices, sanos y capaces.

El pediatra es la mayor fuente de información que tienen las familias sobre esta importante función fisiológica, pero sus aportaciones están influenciadas por su propia vivencia y por su experiencia clínica profesional. Además, tanto sobre él como sobre la familia, tienen un gran peso los valores culturales y tradicionales acerca del sueño, que pueden ser muy variables de una cultura a otra. En este aspecto, existe una gran interacción entre biología y cultura, ya que es una función fisiológica con una gran repercusión en el entorno familiar que, a su vez, a través de hábitos y normas, intentará regular la función fisiológica. Costumbres como la cohabitación de padres e hijos, muy arraigada en países orientales (China, Japón) o, por el contrario, el culto a la independencia (Centro de Europa) o los horarios de los países mediterráneos, tendrán una gran repercusión en el sueño de los niños y de sus padres. El pediatra debe conocer el entorno cultural en el que vive el niño y los valores y las expectativas de cada familia con relación al sueño.

FISIOLOGÍA DEL SUEÑO

La fisiología del sueño en el niño se inicia con el desarrollo del ciclo sueño/vigilia y el inicio de las fases de sueño activo y tranquilo. El ritmo circadiano de sueño puede establecerse entre 3 y 6 meses. La infancia es la *edad dorada del sueño*, con una alta eficiencia de sueño y un fácil despertar. Los trastornos del sueño durante la infancia en general son leves o moderados, autolimitados, como los despertares tempranos, demanda de alimento por la noche, que requieren medidas de educación de la conducta para evitar hábitos más nocivos y prolongados. El *sueño fisiológico* se organiza en cuatro fases no-REM (nREM) (1, 2, 3, 4) y en una fase REM. En el RN el 50% de su sueño es REM y a lo largo del pri-

Cuadro 22.11.1. Clasificación de los trastornos del sueño

Disomnias
- Insomnio
- Hipersomnia
- Apnea obstructiva
- Insomnio aprendido
- Fase del sueño retrasada

Parasomnias
- Despertar
  - Sonambulismo. Terror nocturno
- Vigilia-sueño
  - Movimientos rítmicos. Sobresaltos del sueño
  - Somniloquia
  - Calambres de miembros inferiores
  - Síndrome de piernas inquietas
- Sueño REM
  - Pesadillas
  - Parálisis. Parada sinusal
- Otros trastornos
  - Bruxismo. Enuresis
  - Mioclonias benignas

mer año de vida y de forma progresiva va aumentando el tiempo de sueño nREM. Al llegar a la edad adulta el tiempo de sueño se reparte en un 75-80% nREM y en un 20-25% REM. En la *fase 1* el EEG muestra un trazado predominante de ondas theta de baja amplitud. El registro de actividad muscular con el EMG muestra actividad tónica. En la *fase 2* aparecen en el EEG las típicas agujas del sueño de 12-14 cps (complejos por segundo) con complejos K. En las *fases 3 y 4* el EEG se convierte en un trazado lento y de gran amplitud, el EMG es tónico y activo. Estas dos son las fases de sueño más profundo. En ninguna fase nREM existen movimientos oculares. En la fase REM, el EEG es tónico con ondas de alto voltaje. Aparecen movimientos musculares, mioclonias y erecciones. Aparecen los típicos movimientos oculares rápidos que definen ésta fase. A lo largo de la noche se alternan y repiten varios ciclos de sueño no-REM y sueño REM.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

La patología del sueño puede clasificarse en disomnias o trastornos en el inicio o mantenimiento del sueño y en parasomnias o trastornos del comportamiento o presencia de fenómenos anormales en las diferentes fases del sueño (Cuadro 22.11.1).

DISOMNIAS

Insomnio. El insomnio en los dos primeros años de vida es un trastorno funcional muy frecuente. Aproximadamente un tercio de los niños de esta edad tienen problemas cada día a la hora de conciliar el sueño o tienen despertares nocturnos y un 10% de los niños presentan el mismo trastorno con una incidencia de noches alternas. En muchos casos, existe una sobreprotección de los padres que les lleva a una sobrerregulación de todas o muchas de las funciones fisiológicas del niño. Para que el niño reanude el sueño utilizan múltiples estrategias, como darle el chupete, acariciar, mecer, dar el biberón o el pecho, o llevarlo a la cama de los padres. En casos más patológicos, la madre llega a instalarse toda la noche junto a la cama del niño. A partir del segundo año, el trastorno es menos frecuente y aparecen los temores o miedos a la hora de acostarse o en el despertar nocturno. También a partir de esta edad puede haber un grado de rebeldía a la hora de acostarse que lleva al niño a la negativa de ir a dormir, retrasando con diversas excusas y negociaciones la hora de acostarse. Hay que dar a la familia unas conocidas pautas de conducta, evitando estímulos ("ley del silencio") y favoreciendo una situación relajada. Puede ayudar un peluche o cualquier otro objeto que proporcione tranquilidad al niño.

Hipersomnia. La hipersomnia diurna se caracteriza por una excesiva somnolencia en el niño, durante el día y en períodos en los que habitualmente debería estar despierto. Puede ir ligado a falta de sueño con relación al insomnio referido antes o a problemas de horarios a la hora de acostarse. Es obligado el diagnóstico diferencial con los síndromes de Kleine-Levin, Pickwick y de tensión-fatiga, o con trastornos de la respiración durante el sueño.

Apnea obstructiva del sueño. Se trata en el capítulo 16.6.

Insomnio aprendido del adolescente. Algunos adolescentes refieren problemas a la hora de acostarse desde "siempre". Muchos de estos niños tuvieron alteraciones de insomnio en los primeros años de su vida y reaparecen en los años de adolescencia.

PARASOMNIAS

Parasomnias del despertar

Sonambulismo. Se trata de un automatismo onírico deambulatorio. En la fase 3-4 del sueño, el niño puede efectuar movimientos automáticos que realiza normalmente durante el día. El cuadro puede aparecer a partir de los 3 años, pero es más frecuente desde los 7-8 años hasta la pubertad, época en la que suele desaparecer. En muchos casos (hasta el 60%) existen antecedentes familiares. Los episodios suelen ocurrir en las primeras horas de la noche y tienen una duración variable. El niño realiza algunos automatismos simples o comportamientos complejos. Puede deambular por la habitación o por toda la casa con la mirada fija y las pupilas dilatadas, aunque tropezando con algunos objetos y evitando otros. No responde a la intervención de los padres pero, en algún caso, puede reaccionar de forma más o menos agresiva. En general, suele volver pronto a la cama, sin problemas, y sigue durmiendo de forma tranquila, sin recordar absolutamente nada al día siguiente. Si, por el contrario, se le despierta, muestra una intensa desorientación témporo-espacial. Puede coincidir a veces con episodios de migraña.

Es necesario aumentar las medidas de seguridad para evitar que puedan producirse lesiones en sus paseos nocturnos. El niño es capaz de reproducir movimientos habituales, aprendidos mientras está despierto, pero no de realizar nuevas maniobras o aprendizajes, por lo que basta con añadir un pestillo que sólo se utilizará cuando el niño duerme o cerrar una puerta que habitualmente está abierta. No es prudente despertarlo en plena crisis de sonambulismo y al día siguiente no se le debe angustiar recordando el trastorno. Es aconsejable establecer un despertar programado aproximadamente a la hora en que el niño suele iniciar el cuadro, a la misma hora cada día. En algunos casos, la administración de diazepam antes de acostarse puede ser útil.

Terrores nocturnos. Es un fenómeno típico de los 3-4 años, aunque puede prolongarse hasta los 6 y puede llegar a afectar a un 5% de los niños. La frecuencia es mucho mayor en culturas en las que la cohabitación es habitual y puede llegar al 50% de los niños. En los preescolares, que duermen 9 ó 10 horas, son menos frecuentes. Se asocian a veces con bruxismo, eccema y, sobre todo, la asistencia inicial a la guardería, por lo que la ansiedad parece un factor favorecedor. En el primer ciclo del sueño el niño se despierta de forma dramática, se agita, se sienta o levanta en la cama, grita, aterrorizado, desorientado, y no reconoce a las personas que le rodean. Si se le despierta se muestra confuso e incapaz de explicar que le pasa. Se pueden comprobar manifestaciones vegetativas, como taquicardia, taquipnea, sudoración, rubor facial y midriasis. Una vez superada la crisis, vuelve a dormir tranquilamente y, a la mañana siguiente, no recuerda lo acontecido. Si los despertares son frecuentes, pueden llegar a alterar la cantidad y calidad del sueño con repercusión en la vigilia del día siguiente. También cabe probar diazepam para modificar el tipo de sueño en casos rebeldes.

Otras parasomnias

Son trastornos de la transición "vigilia-sueño" con diferentes grados de alerta y acompañados de fenómenos vegetativos y motores. Es un

motivo de consulta muy frecuente en pediatría y están muy relacionados con déficit en la higiene del sueño y con conductas inadecuadas. Pueden coexistir con otros trastornos del sueño y, aunque parecen benignos, en algunos casos suponen un riesgo de daño al propio paciente o a los de su alrededor. Asimismo, reflejan una cierta vulnerabilidad para presentar psicopatología en el futuro.

Movimientos rítmicos. Es una situación parafisiológica frecuente, más en niños que en niñas, desde los 9 meses hasta los 16-24 meses. En las fases de transición de vigilia a sueño o en el despertar desde cualquier fase del sueño, el niño realiza movimientos estereotipados, automáticos de mecimiento, a veces acompañados de sonidos guturales o de un especial canturreo. Suelen ser balanceos de la cabeza en sentido anteroposterior y, con menor frecuencia, movimientos de rotación de la cabeza o de inclinación de todo el cuerpo. Puede considerarse una especie de autotranquilizante para conciliar el sueño o la reproducción aprendida de los movimientos de mecer que a menudo realizan los padres. En estos niños suele ser más frecuente la presencia de ansiedad, especialmente cuanto más complejos o elaborados son los movimientos. Aunque la identificación es fácil por la anamnesis, debe hacerse el diagnóstico diferencial con etapas iniciales de autismo, *espasmus nutans*, hipsarritmia u otras formas de epilepsia nocturna que, en general, cursan con movimientos tónico-clónicos, pérdida de conciencia y desviación de la mirada (véase cap. 23.3).

Somniloquias. Es otro fenómeno parafisiológico que puede darse en cualquier momento de la vida y afecta a un 15% de los niños. Son más frecuentes al inicio de la etapa escolar y en otras situaciones de crisis. En cualquier fase del sueño, el niño puede hablar, en general palabras sueltas o frases cortas y, en algún caso, gritos o llanto. Los adolescentes pueden realizar peroratas más largas. Aunque pueden despertar a los padres o a los hermanos, raramente ellos se despiertan y, a la mañana siguiente no recuerdan lo sucedido. No requiere ninguna investigación diagnóstica ni tratamiento.

Calambres de miembros inferiores. Síndrome de piernas inquietas. Es un trastorno sensoriomotor que puede tener un importante impacto sobre el sueño. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, al igual que la frecuencia, que puede ser ocasional o estar presente cada noche con una completa alteración del sueño. Los criterios básicos para el diagnóstico son: 1) necesidad de mover las piernas, habitualmente acompañada de molestias y sensación desagradable. 2) La necesidad de mover las piernas o la sensación desagradable puede aparecer fuera del sueño en períodos de inactividad, tumbado o sentado. 3) La necesidad o la sensación desagradable desaparece al caminar. 4) Esta sensación es más intensa por la tarde y por la noche. La presencia de tres de estos criterios permite afirmar el diagnóstico. De forma aislada, se detecta en el 1% de la población, pero llega hasta el 5% asociada a otros trastornos del sueño (apnea obstructiva del sueño). También puede asociarse a déficit de atención con hiperactividad. En algunos casos el tratamiento con pramipexol da buenos resultados.

Parasomnias de la fase de sueño REM

Pesadillas. Afectan hasta el 50% de los niños entre tres y cinco años y pueden prolongarse hasta los 8-9 años e incluso la adolescencia, con mayor frecuencia en niñas. Predomina en la última parte de la noche, cuando las fases REM son más frecuentes y en las que existe una mayor actividad onírica. Pueden confundirse con los terrores nocturnos pero, además del diferente momento de aparición, aquí el niño suele despertarse y relatar, de forma más o menos estructurada, el contenido del sueño que le genera miedos o angustia. No se acompaña de respuesta vegetativa. No requiere tratamiento, salvo en adolescentes en los que asocie un cuadro de ansiedad.

Otros trastornos

Bruxismo. Es un fenómeno parafisiológico muy frecuente y que lleva a los padres a consultar con frecuencia. Durante la noche el niño realiza movimientos de rozar los dientes de la arcada inferior con la superior con el típico ruido de "rechinar de dientes". Popularmente se asocia a la presencia de parasitación intestinal por oxiuros (no demostrado), pero puede darse en cualquier otra situación de ansiedad o mayor nerviosismo del niño (escolarización, hermanos). Si acontece en niños mayorcitos y es muy persistente, es aconsejable consultar al ortodoncista para colocar un protector dental que evite el desgaste excesivo del esmalte dentario.

Enuresis nocturna. Es un trastorno frecuente relacionado con el sueño, tanto nocturno como diurno (siesta). Se trata en el capítulo 22.8.

Mioclonias benignas. Véase el capítulo 23.3.

Síndrome de Kleine-Levin. Se da en adolescentes varones que sufren frecuentes despertares desde la fase 2 del sueño con un cambio significativo en la estructura de la fisiología del sueño. Se acompaña de hipersomnia con trastornos conductuales importantes que alteran las relaciones sociales, con irritabilidad y cambios de humor con fases de euforia alternando con depresión. Hay que descartar otras alteraciones neurológicas y psiquiátricas. El pronóstico es bueno y desaparece antes de los 30 años (véase cap. 23.27).

DIAGNÓSTICO GENERAL

La anamnesis detallada es el elemento más importante para el diagnóstico de los trastornos del sueño. Es necesario anotar los hábitos de alimentación y de sueño del niño (horario, cohabitación con los padres). En cuanto a los trastornos del sueño propiamente, es necesario conocer la hora habitual en que se presenta y la actividad que realiza el niño durante el episodio (movimientos estereotipados, conductas, hablar, abandona la cama, etc.), amnesia al día siguiente o, por el contrario, capacidad de recordar lo sucedido, repercusión diurna del trastorno del sueño con hipersomnia, irritabilidad, otros trastornos de conducta. Una completa exploración del niño permite establecer el desarrollo psicomotor hasta este momento, descartar alteraciones neurológicas u otra patología psiquiátrica. En adolescentes hay que excluir el uso de drogas. Las imágenes de vídeo grabadas por los padres pueden ser útiles en la descripción de movimientos o conductas. La polisomnografía se reserva para casos con un diagnóstico diferencial difícil.

TRATAMIENTO GENERAL DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

Se debe mejorar en general la higiene del sueño estableciendo horarios regulares y evitar la carencia de sueño. Si es necesario, se puede establecer una breve siesta después de comer. Se evitará la ingesta de líquidos abundantes a partir de media tarde, lo mismo que estímulos excesivos antes de acostarse, especialmente televisión. En los casos leves o moderados en que los episodios se producen una vez a la semana o menos, con estas medidas generales suele ser suficiente.

En las formas graves con episodios diarios e incluso varias veces por noche, se puede añadir alguna benzodiazepina (clonazepam, lorazepam o diazepam) u otros hipnóticos (midazopiridina, pirazolopirimidina, ciclopirrolona). Se indica tratamiento farmacológico en formas graves, en situaciones puntuales (dolor, viajes), y en los niños con patología asociada (retraso mental, autismo o déficit de atención con hiperactividad). La melatonina y algunos preparados de parafarmacia (infusiones de tila y similares) se utilizan con frecuencia, por iniciativa de la familia o por indicación del pediatra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bandla H, Splaingard M. Sleep problems in children with common medical disorders. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 203-27.
- Boyle J, Cropley M. Children's sleep: problems and solutions. *J Fam Health Care* 2004; 14: 61-3.
- Crosby B, LeBourgeois MK, Harsh J. Racial differences in reported napping and nocturnal sleep in 2 to 8-year old children. *Pediatrics* 2005; 115 (Suppl): 225-32.

- Franco P, Seret N, Van Hess JN et al. La influencia de envolver a lactantes sanos sobre las características del sueño y el despertar. *Pediatrics* (ed. esp). 2005; 59: 277-82.
- Fraser J, Gason AA, Wraith JE et al. Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome: a parental questionnaire study. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1239-42.
- Fukumizu M, Kaga M, Kohyama J et al. Sleep-related nighttime crying (Yonaki) in Japan: A community-based study. *Pediatrics* 2005; 115 (Suppl): 217-24.
- Glaze DG. Childhood insomnia: why Chris can't sleep. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 33-50.
- Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R et al. Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them? *Pediatrics* 2003; 111: 17-25.
- Halbower AC, Marcus CL. Sleep disorders in children. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 471-6.
- Hornyak M, Schluter B, Scholle S et al. Das Restless-legs-Syndrom im Kindesalter. *Nervenarzt* 2004; 75: 742-8.
- Howard BJ, Wong J. Sleep disorders. *Pediatr Rev* 2001; 22: 327-42.
- Idiazábal Alecha MA, Estivill Sancho E. Tratamiento del insomnio en niños: aspectos farmacológicos. *An Pediatr* (Barc) 2003; 59: 239-45.
- Jenni OG, O'Connor BB. Children's sleep: An interplay between culture and biology. *Pediatrics* 2005; 115 (Suppl): 204-16.
- Jenni OG, Fuhrer HZ, Iglowstein I et al. A longitudinal study of bed sharing and sleep problems among Swiss children in the first 10 years of life. *Pediatrics* 2005; 115 (Suppl): 233-40.
- Kirk VG, Bohn S. Periodic limb movements in children: prevalence in a referred population. *Sleep* 2004; 27: 313-5.
- Lamblin MD. Explorations du sommeil du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pediatr* 2001; 8 (Suppl 2): 375s-376s.
- LeBourgeois MK, Giannott F, Cortesi F et al. The relationship between reported sleep quality and sleep hygiene in Italian and American Adolescents. *Pediatrics* 2005; 115 (Suppl): 257-65.
- Liu XC, Liu LQ, Owens JA et al. Sleep patterns and sleep problems among schoolchildren in the United States and China. *Pediatrics* 2005; 115 (Suppl): 241-9.
- Martínez S, Guilleminault C. Periodic leg movements in prepubertal children with sleep disturbance. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 765-70.
- Mazza M, Faia V, Paciello N et al. Sleep disorders in childhood: a review. *Clin Ter* 2002; 153: 189-93.
- McNamara DP, Belsky J, Fearon P. Sleep disorders and infant mother attachment status. *Sleep and Hypnosis* 2003; 5: 7-16.
- Missio M, Botet F. Detección de trastornos psicofuncionales en la primera infancia. 1ª ed. Barcelona: Masson, 2001.
- Owens, JA. Culture and sleep in children. *Pediatrics* 2005; 115 (Suppl): 201-3.
- Owens JA, Rosen CL, Mindell JA. Medication use in the treatment of pediatric insomnia: results of a survey of community-based pediatricians. *Pediatrics* 2003; 111: pe628-35.
- Owens JA, Witmans M. Sleep problems. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004; 34: 154-79.
- Pearl PL. Childhood sleep disorders: diagnostic and therapeutic approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 150-7.
- St James-Roberts I, Sleep J, Morris S et al. Use of a behavioral programme in the first 3 months to prevent infant crying and sleeping problems. *J Pediatr Child Health* 2001; 37: 289-97.
- Thorleifsdottir B, Bjornsson JK, Benediktsdottir B et al. Sleep and sleep habits from childhood to young adulthood over a 10-year period. *J Psychosom Res* 2002; 53: 529-37.

22.12 Psicofarmacología pediátrica

M.J. Mardomingo

La psicofarmacología pediátrica se ha convertido en un apartado fundamental del tratamiento de las enfermedades de los niños y, de modo particular, de los trastornos psiquiátricos. Los psicofármacos forman parte de un programa global de intervención que también incluye la psicoterapia, la terapia cognitivo-conductual, el asesoramiento a la familia, el apoyo escolar y la adaptación social. Su empleo requiere que se cumplan dos requisitos: que esté bien hecho el diagnóstico y que el fármaco elegido sea eficaz en el trastorno concreto y esa eficacia esté avalada, siempre que sea posible, por estudios de investigación.

Peculiaridades de farmacocinética y farmacodinamia

La *farmacocinética* y otros aspectos de la farmacoterapia pediátrica han sido expuestos en el capítulo 1.6. Interesan aquí algunos aspectos específicos. No se sabe en qué medida la absorción de los psicofármacos en los niños es diferente a la de los adultos. Los niños tienen una menor acidez del estómago que podría contribuir a una absorción más lenta; una microflora intestinal menos variada y un tránsito intestinal más rápido. La menor acidez afectaría a la absorción de los anticonvulsivantes, anfetaminas y antidepresivos; la flora intestinal afectaría a las fenotiazinas y a la menor duración del tránsito intestinal sería relevante para aquellos preparados de liberación prolongada o lenta. Una vez realizada la absorción del fármaco, tiene lugar su distribución por los espacios extra e intravascular. Los depósitos grasos afectan al volumen de distribución de los fármacos lipofílicos, especialmente a los antipsicóticos y antidepresivos. Los niños y adolescentes tienen una proporción de grasa corporal inferior a la de los adultos. No obstante, probablemente porque también influyen otros factores, las concentraciones plasmáticas de los fármacos lipofílicos son menores. Una vez realizada la absorción en el tracto gastrointestinal pasan al hígado, experimentan una intensa transformación que da lugar a numerosos metabolitos inactivos, de tal forma, que sólo una parte de la dosis administrada oralmente va a permanecer activa desde el punto de vista terapéutico y va a estar disponible en la sangre (*biodisponibilidad*). Desde el hígado el psicofármaco, como los demás, pasa a la circulación sistémica, donde una porción se liga a las proteínas mientras que otra queda libre. Es precisamente la porción libre la que va a ejercer el efecto farmacológico.

Las *interacciones* que tienen un mayor interés en el caso de los psicofármacos son las relacionadas con el sistema de citocromos y, de modo particular, las relacionadas con el citocromo P450, ya que las isoenzimas hepáticas de este sistema metabolizan la mayor parte de estos medicamentos. Los fármacos interactúan con los citocromos actuando como inductores, inhibidores o sustratos. La inhibición del sistema de citocromos se traduce por una menor metabolización del fármaco y, en consecuencia, en el paso de una mayor cantidad de fármaco a la circulación. Es lo que sucede en los niños *metabolizadores lentos*, que representan un 5-10% de la población. En el caso contrario, es decir, cuando el fármaco activa al citocromo, entonces se metaboliza una mayor cantidad de fármaco aumentando así los niveles plasmáticos. Así sucede en los sujetos que son *metabolizadores rápidos*. Si un citocromo metaboliza más de un fármaco, entonces se pueden producir interacciones. Las interacciones más graves se producen, por ejemplo, cuando un fármaco inductor del citocromo se administra junto con otro que actúa como sustrato.

La *farmacodinamia* (véase cap. 1.6) tiene por objeto el mecanismo de acción de los fármacos en el organismo y estudia la relación entre la concentración de un fármaco en su lugar de acción y los efectos resultantes. La relación entre dosis de fármaco, concentración plasmática y efecto terapéutico se recuerda en las Figuras 22.12. 1 y 22.12. 2. Los psicofármacos actúan sobre el cerebro a través de los circuitos neuronales, los mecanismos de neurotransmisión y el procesamiento de la información intracelular. Los fármacos intervienen modificando el proceso de

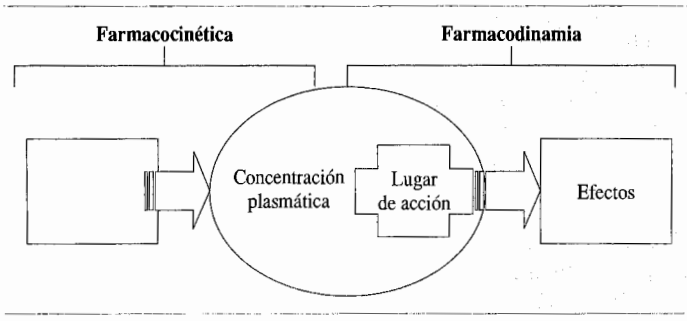


Figura 22.12.1. Relación dosis, niveles plasmáticos y efecto terapéutico.

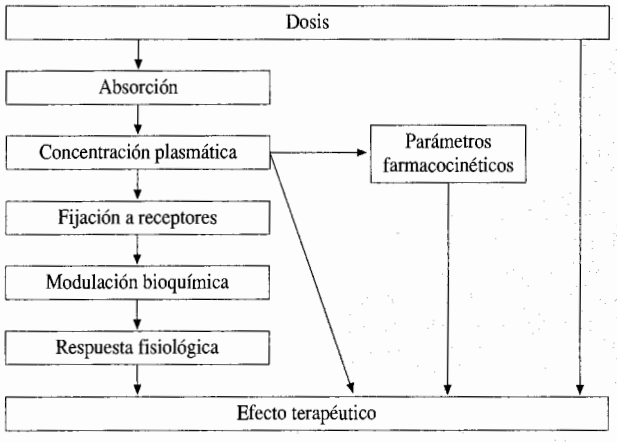


Figura 22.12.2. Relación de la dosis con los efectos terapéuticos.

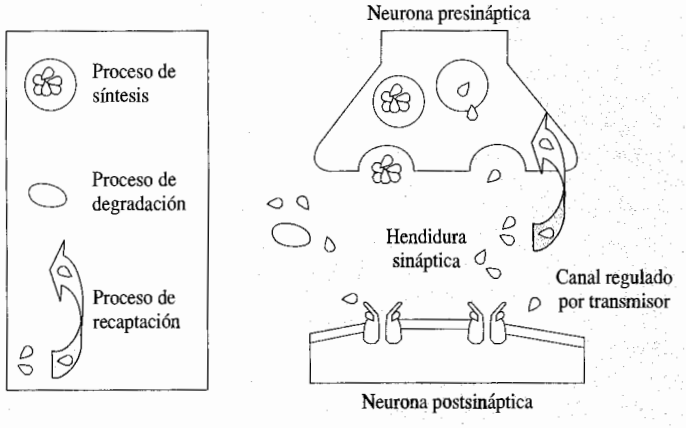


Figura 22.12.3. Representación de una sinapsis.

síntesis de los neurotransmisores, su almacenamiento, liberación, acción en el receptor, recaptación y catabolismo (Fig. 22.12.3). Los neurotransmisores modulan la actividad de las neuronas y los fármacos pueden facilitar o inhibir esa acción moduladora.

La comunicación y la transmisión de la información a lo largo del sistema nervioso tienen lugar mediante fenómenos electrofisiológicos y bioquímicos que consisten básicamente en la liberación de una sustancia química (*neurotransmisor*) por parte de la membrana presináptica que se vierte en la sinapsis y modifica el funcionamiento de la membrana postsináptica, excitándola, inhibiéndola o modulándola. El estado final de la membrana expresa el balance entre los miles de estímulos que afectan a la neurona. Desde el punto de vista bioquímico, la neurona cumple funciones tan importantes como regular la expresión de los genes y la función de las proteínas y sintetizar los receptores específicos y las enzimas necesarias para la neurotransmisión. Los sistemas de neurotransmisión se dividen en dos grandes grupos según sus vías de distribución. Por un lado, están los sistemas colinérgico, serotoninérgico, dopaminérgico y

Cuadro 22.12.1. Fases generales del tratamiento con psicofármacos

1. Establecimiento del diagnóstico, cuando es posible
2. Formulación razonada de hipótesis diagnósticas, cuando no lo es
3. Descripción del cuadro clínico
4. Definición de síntomas diana
5. Elección del tratamiento
6. Información al paciente y a los padres
7. Consentimiento
8. Establecimiento de la dosis óptima
9. Tiempo de administración
10. Evaluación de efectos adversos
11. Criterios y modos de suspensión

noradrenérgico (véase cap. 23.27) y, por otro lado, los sistemas gabaérgico y glutamaérgico. Los psicofármacos actúan modificando las distintas fases de la neurotransmisión y uno de los mecanismos fundamentales es la unión a los receptores. El fármaco agonista del neurotransmisor potencia su acción, mientras que el antagonista la bloquea. Otro modo de acción consiste en inhibir la recaptación del neurotransmisor desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica.

Principios generales del tratamiento

El tratamiento con psicofármacos debe seguir unos principios generales antes de iniciarse, durante y después. El médico debe tener en cuenta las características personales del paciente, el proceso patológico que sufre, los fármacos disponibles, las medidas complementarias y el curso clínico previsible. Antes de prescribir una medicación es fundamental hacer un diagnóstico correcto y, si esto no es posible, deben formularse las hipótesis diagnósticas más probables y especificar los síntomas diana que se pretenden tratar en ese momento. En segundo lugar, hay que tener en cuenta las interacciones medicamentosas del fármaco, ya que pueden aumentar la toxicidad, disminuir su eficacia o dar lugar a síntomas psiquiátricos (Cuadro 22.12.1).

La elección del tratamiento se hace en función del diagnóstico, de los síntomas más graves que suponen un mayor sufrimiento para el paciente (síntomas diana), y de aquellos que más interfieren en el desarrollo emocional, cognoscitivo y social del niño. Un aspecto muy importante es explicar al paciente y a los padres lo que se espera del tratamiento para que sus expectativas sean realistas. También hay que explicar las posibles reacciones adversas y las medidas que se deben tomar en caso de que aparezcan. Las reacciones adversas pueden ser transitorias (somnolencia), requerir un tratamiento específico (síntomas extrapiramidales) o exigir que se suspenda la medicación (cardiotoxicidad).

Una vez elegido el fármaco, hay que establecer la dosis y el tiempo de administración. Muchos tratamientos son ineficaces porque la dosis es insuficiente o no se da el tiempo necesario. Debe comenzarse por una dosis baja que se aumenta de forma paulatina hasta lograr la total remisión del cuadro clínico o la clara mejoría del paciente. El principio por excelencia es dar la dosis que sea más eficaz y que tenga los menores efectos adversos. La aparición de efectos adversos y la falta de mejoría clínica recomendarán suspender el tratamiento. Tanto la dosis de fármaco como el tiempo de mantenimiento deben evaluarse periódicamente.

La primera razón para suspender un fármaco –aparte de los efectos adversos– es que no sea eficaz y, la segunda, que se haya logrado el objetivo terapéutico, es decir, el paciente está curado. El modo de suspensión depende de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento. En líneas generales, los estimulantes pueden suspenderse en unos días, los ansiolíticos y antidepresivos, en unas semanas, y los antipsicóticos, a lo largo de meses.

Algunos padres se resisten o se oponen frontalmente al tratamiento psicofarmacológico de los hijos pues creen que los psicofármacos producen dependencia, cambian la personalidad del niño o, sencillamente, significan que el hijo está loco. Los mitos, prejuicios y falsas creencias acerca de los psicofármacos, están muy extendidos y sólo pueden remediarse mediante la educación sanitaria de la población. A los padres hay que explicarles por qué está indicada la medicación, qué ventajas e inconvenientes tiene darla o no darla, qué mejoría cabe esperar, qué riesgos se

Cuadro 22.12.2. Características farmacocinéticas de los estimulantes en niños y adolescentes

	Anfetamina	*Metilfenidato*	*Pemolina (mg)*
Absorción oral	Rápida	Rápida	Moderada
Pico plasmático	2-4 horas	1-4,4 horas	1-5 horas
Vida media	4-6 horas	2-4 horas	6-12 horas
Unión a proteínas	16%	15%	
Metabolito activo	No	No	No conocido
Metabolización	Diversa	Esterificación	Conjugación
Excreción renal	35-40%*	75%**	40-50% (4)
Volumen distribución	3-5 L/kg	11-33 L/kg	

*Sin metabolizar. **Metabolizado.

corren si no se prescribe y en qué medida existen otras alternativas terapéuticas. En algunos casos es aconsejable que padres y paciente den su consentimiento por escrito. También hay que recalcar que la medicación no se debe suspender de forma arbitraria y, por supuesto, que sin cumplimiento del tratamiento no hay acción terapéutica. Como se dice al principio de esta obra, los niños y adolescentes tienen derecho a que sus enfermedades se traten de la manera más correcta y eficaz y eso sólo es posible si se investiga. Por tanto, hay que hacer investigación farmacológica pediátrica, cumpliendo todos los requisitos éticos y legales.

GRUPOS DE FÁRMACOS

A continuación se exponen, de forma resumida, las características farmacocinéticas, mecanismos de acción, indicaciones, pautas de tratamiento y reacciones adversas de los principales grupos de psicofármacos. Para otros datos, véase el capítulo 27.12.

Estimulantes

Son aminas simpático-miméticas de potencia variable que producen una activación de la atención y concentración y una disminución de la actividad motora y de la impulsividad. Están especialmente indicados en el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH, véase cap. 22.10). Comprenden el metilfenidato, la d-anfetamina, la l-anfetamina y la pemolina de magnesio, entre otros. El más utilizado, por su eficacia terapéutica y los escasos efectos adversos, es el metilfenidato de acción inmediata, al que se ha incorporado en los últimos años el metilfenidato de liberación prolongada. Investigaciones recientes muestran que la atomoxetina, cuya acción es noradrenérgica, es otro fármaco eficaz en el tratamiento del TDAH.

El Cuadro 22.12.2 resume las *características farmacocinéticas* de la anfetamina, del metilfenidato y de la pemolina. El metilfenidato de acción inmediata (*rubifen®*) se absorbe rápidamente por VO y sus efectos sobre la conducta del niño se manifiestan al cabo de 30-60 minutos, y se mantienen durante 3-5 horas. La máxima concentración se adquiere a los 90-150 minutos. El metilfenidato de acción prolongada (*concerta®*) se caracteriza por un mecanismo de liberación osmótica del fármaco que permite que, con una única dosis al día tomada por la mañana, los niveles plasmáticos se mantengan estables y que el efecto terapéutico se prolongue durante 12 horas. Las anfetaminas de acción inmediata alcanzan la máxima concentración plasmática entre 1 y 3 horas después de la administración y su efecto se prolonga durante 5-7 horas.

Los estimulantes son agonistas indirectos de los receptores dopaminérgicos y noradrenérgicos. Actúan: 1) favoreciendo la liberación de catecolaminas de las vesículas presinápticas, 2) bloqueando la recaptación, y 3) disminuyendo la degradación al inhibir parcialmente las enzimas MAO. Como consecuencia de estos tres efectos, se produce un aumento del neurotransmisor en la sinapsis. El aumento de la liberación y de la recaptación de la dopamina potencia la función dopaminérgica en el estriado y, de forma indirecta, en la corteza cerebral. La eficacia terapéutica de los estimulantes se debe, no sólo a su acción sobre los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos, sino también a su acción indirecta a través de otros sistemas de neurotransmisión mediante fenómenos de estimulación e inhibición catecolaminérgica y de otros mecanismos mediados por la adrenalina. No hay que olvidar que los sistemas de neurotransmisión no son independientes, sino que se relacionan y modulan entre sí.

Cuadro 22.12.3. Principales antipsicóticos

Típicos	*Atípicos*
Clorpromazina	Clozapina
Haloperidol	Risperidona
Flufenazina	Olanzapina
Tiotixeno	Ziprasidona
Pimozida	Quetiapina

Indicaciones. Son los fármacos de elección en el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y su utilización en los años 1930 puede considerarse el punto de partida de la psicofarmacología pediátrica. Se trata de un trastorno psiquiátrico que tiende a evolucionar de forma crónica con serias repercusiones en el desarrollo emocional de los niños y en la adaptación social. Las tasas de prevalencia se sitúan en torno al 5% de la población general y aproximadamente en el 40% de los casos los síntomas persisten en la vida adulta (véase cap. 22.10). La eficacia del metilfenidato en el TDAH está ampliamente demostrada. Mejora el cuadro clínico, el rendimiento escolar, la adaptación familiar y la social, y la evolución a lo largo del tiempo. Se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis de 0,3 mg/kg/día y subirla de forma paulatina hasta 0,8 mg/kg/día. La dosis de mantenimiento se establece en función de la respuesta terapéutica de cada paciente y puede ser superior a la mencionada. Se recomienda no superar la dosis de 1,5 mg/kg/día. La dosis total se reparte en dos tomas y, preferiblemente, en tres, a las 8, 12 y 16 horas. Con el metilfenidato de acción prolongada basta con una dosis por la mañana.

Efectos adversos. Los más frecuentes son: insomnio de conciliación, disminución del apetito, irritabilidad, aumento discreto de la frecuencia cardíaca en reposo y muy leve de la tensión arterial diastólica, efecto rebote, cefaleas, mareos y molestias gastrointestinales. Menos frecuentes son la ansiedad, disforia y agitación. En la mayoría de los casos los efectos adversos son transitorios y leves y no requieren suspender la medicación; en caso contrario, debe suspenderse. Los efectos a largo plazo sobre el peso y la talla no son suficientemente significativos como para que no se prescriba la medicación excepto en aquellos niños en los que se dé alguna circunstancia particular. La existencia de tics tampoco contraindica el tratamiento con estimulantes, aunque si el niño empeora se deberá suspender. Las *interacciones medicamentosas* de los estimulantes son en general leves. Los antihistamínicos pueden disminuir su efecto, mientras que la efedrina y los antiasmáticos lo aumentan. La asociación con IMAO está totalmente contraindicada.

Antipsicóticos

De acuerdo con su estructura química los antipsicóticos se clasifican en fenotiacinas y butirofenonas y todos ellos –excepto la clozapina- actúan como potentes antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_2. Desde el punto de vista clínico se dividen en sedantes e incisivos según predomine una u otra acción. Son sedantes las fenotiacinas alifáticas y piperidínicas, e incisivos las fenotiacinas piperizínicas y las butirofenonas. En líneas generales los antipsicóticos sedantes están indicados en pacientes agitados y los efectos adversos son de tipo vegetativo. Los incisivos se recomiendan en pacientes inhibidos y predominan los efectos extrapiramidales. También hay antipsicóticos de acción polivalente. A partir de la introducción de nuevos compuestos en los últimos años, los antipsicóticos se clasifican en típicos y atípicos. En el Cuadro 22.12.3 se enumeran los principales antipsicóticos.

La mayoría de los antipsicóticos se administran por VO o parental. Las fenotiazinas se absorben rápidamente, atraviesan la barrera hemato-

encefálica y alcanzan en cerebro concentraciones superiores a las plasmáticas dado su carácter lipofílico. La biotransformación ocurre fundamentalmente en el hígado, se eliminan en parte por la bilis y se excretan por la orina. El máximo efecto tras la administración oral se produce a las 2-4 horas. La administración intramuscular de los derivados fenotiacínicos se sigue de un efecto rápido a los 15-20 minutos que es máximo a los 30-60 minutos. Tienen una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas a las cuales se unen en un 85-90 por 100. La vida media de eliminación oscila entre 18 y 40 horas dependiendo de factores genéticos, de la edad del paciente y de la administración conjunta con otros fármacos que también se metabolicen en el hígado. Uno de los problemas que plantea el tratamiento con antipsicóticos en la práctica clínica es la falta de correspondencia entre los niveles plasmáticos y el efecto antipsicótico, lo que impide alcanzar la dosis eficaz de fármaco teniendo como punto de referencia un dato objetivo de laboratorio. Esto se debe a la gran cantidad de metabolitos activos que tienen muchos de estos fármacos. Por tanto, el ajuste de dosis tiene que basarse en la respuesta clínica del paciente.

Los antipsicóticos son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_2, de tal forma que el grado de afinidad *in vitro* que tienen por estos receptores se corresponde con su potencia terapéutica *in vivo*. Esta correspondencia entre afinidad y potencia clínica no se observa con otros tipos de receptores. Además de ser antagonistas D_2, la acción antipsicótica también se ejerce por otros mecanismos, lo que explicaría que la clozapina sea un potente antipsicótico teniendo una acción antagonista D_2 muy débil. Es muy probable que otros receptores dopaminérgicos, D_1, D_3, D_4, así como receptores serotoninérgicos también participen en el mecanismo de acción antipsicótica.

Indicaciones. Las fundamentales en Pediatría son la esquizofrenia, el autismo, el trastorno de tics o síndrome de Gilles de la Tourette, el trastorno bipolar y los trastornos de conducta. Los antipsicóticos mejoran los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, disminuyen la inquietud y agitación, mejoran el insomnio y los tics y aminoran los trastornos del comportamiento, especialmente la agresividad e impulsividad. En el autismo infantil reducen la inquietud, la ansiedad, las estereotipias y los trastornos del sueño, con una mejor calidad de vida para el paciente y para la familia. El haloperidol y la pimozida están especialmente indicados en los trastornos de tics.

Respecto a los *antipsicóticos atípicos*, aún hay pocos estudios en los niños. La clozapina está indicada en la esquizofrenia resistente y se debe prestar especial atención al efecto adverso de la agranulocitosis con controles sanguíneos semanales. Se han descrito tasas de mejoría del 56% de este grupo de pacientes. La risperidona es eficaz en el tratamiento de los síntomas psicóticos, el autismo, los tics y los trastornos del comportamiento. Los efectos adversos más destacados son el aumento de peso y de la prolactina. La olanzapina es eficaz en el tratamiento de los síntomas psicóticos, los trastornos de conducta y el trastorno bipolar, y se caracteriza por el aumento de peso como efecto adverso. En cuanto a la ziprasidona, los estudios en niños indican que es eficaz en el tratamiento de los tics cuando se compara con placebo. Los efectos adversos más comunes son sedación e insomnio, pero es preciso estudiar muestras más amplias de pacientes.

Para *dosis de antipsicóticos* véase el capítulo 27.12.

Los *efectos adversos* más frecuentes de los antipsicóticos típicos son los síntomas extrapiramidales: reacciones distónicas, rigidez y acatisia (sobre todo con los antipsicóticos de alta potencia) y los síntomas anticolinérgicos como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento. La tioridazina ha sido retirada del mercado por prolongar el tiempo de conducción cardíaca, lo que también sucede con la pimozida y otros antipsicóticos, recomendándose realizar controles del ECG antes y durante el tratamiento. En el Cuadro 22.12.4 se resumen los efectos adversos y su probable mecanismo.

Cuadro 22.12.4. Reacciones adversas de los antipsicóticos

Bloqueo de receptores	*Efecto clínico probable*
Muscarínicos	Visión borrosa Sequedad de boca Taquicardia sinusal Estreñimiento. Retención urinaria Trastornos de la memoria. Sedación
Histamínicos H	Sedación. Somnolencia Aumento del apetito y del peso Hipotensión
Adrenérgicos α_1	Hipotensión postural, mareo Taquicardia refleja Sedación
Adrenérgicos α_2	Bloqueo del efecto hipotensor de la clonidina y α-metildopa
D2 del sistema nigroestriado	Síntomas extrapiramidales
D2 del sistema túbero-infundibular	Hipersecreción de prolactina

Antidepresivos

Los antidepresivos comprenden un grupo heterogéneo de fármacos que son eficaces en el tratamiento de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos. Se clasifican en antidepresivos tricíclicos, otros antidepresivos e IMAO. Los tricíclicos se caracterizan por tener una estructura química similar. Los otros antidepresivos tienen diferentes mecanismos de acción e incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, entre otros. Por último, los IMAO actúan inhibiendo la monoaminooxidasa de forma reversible o irreversible; su empleo en los niños y adolescentes es muy limitado por el tipo de efectos adversos. En este capítulo se abordan los tricíclicos y, brevemente, los ISRS.

Antidepresivos tricíclicos. Los antidepresivos tricíclicos se administran por VO, se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal y se metabolizan en el hígado, bien por demetilación que da lugar a metabolitos activos (desipramina, nortriptilina), por hidroxilación, dando lugar a compuestos parcialmente activos, o por conjugación con el ácido glucurónico, dando lugar a compuestos inactivos. Los tricíclicos son altamente lipofílicos y tienen gran afinidad por las proteínas plasmáticas. Su metabolismo depende en gran medida de factores individuales de tipo genético y dependientes de la edad. Aproximadamente el 5% de la población, son metabolizadores lentos. Actúan inhibiendo la recaptación de noradrenalina y de serotonina desde la sinapsis hacia la neurona presináptica. Un potente inhibidor de la noradrenalina es, por ejemplo, la desipramina, metabolito de la imipramina, y un potente inhibidor de la serotonina es la clomipramina.

Indicaciones. Los antidepresivos tricíclicos están indicados en el tratamiento de la depresión, la ansiedad de separación, el trastorno de estrés postraumático, la enuresis, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el TDAH cuando no responde a los estimulantes o hay tics asociados que empeoran con los estimulantes. La eficacia de los antidepresivos tricíclicos en la depresión de los niños y adolescentes no tiene la consistencia observada en los adultos (véase cap. 22.5). La eficacia terapéutica oscila entre el 50 y el 80%, siendo muy importante ajustar la dosis y el tiempo de administración. La clomipramina es eficaz en el TOC. Una vez establecido el diagnóstico y antes de comenzar el tratamiento, debe hacerse la exploración clínica y determinar el pulso, TA, peso, talla, hemograma, función hepática y ECG. La elección del fármaco se hace en función de las características del paciente, respuesta a tratamientos previos, eficacia en otros familiares y experiencia del médico.

La *dosis de antidepresivos* tricíclicos es de 2,5 mg/kg/día a 5 mg/kg/día, comenzando por una inferior de 0,5-1 mg/kg/día, que se va aumentando de forma paulatina en función de la respuesta terapéutica y de los efectos adversos. Si, transcurridas 4-6 semanas, no hay mejoría, quiere decir que el fármaco no es eficaz. La dosis total se reparte en dos tomas al día. Como pauta general, el tratamiento con imipramina se comienza con una dosis de 10-25 mg/día, que se aumenta cada 5 días hasta los 100-150 mg/día. Con la nortriptilina se empieza con 10 mg/día y se aumenta cada 5 días hasta los 50-75 mg/día, y la clomipramina se comienza con 25 mg/día y se aumenta hasta 100 mg/día en los niños pequeños y 150 mg/día en los mayores, pudiendo llegar a los 200 mg/día en el trastorno obsesivo en los adolescentes.

Los *efectos adversos* más frecuentes son sedación, sequedad de boca, mareo, sudoración, temblor y agitación, pero los más importantes son los cardiovasculares: taquicardia, arritmias, prolongación de los intervalos PR, QRS y QT, bloqueos y, el más grave de todos, la muerte súbita. Están contraindicados en casos de hipersensibilidad y alteraciones de la conducción cardíaca.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los ISRS comprenden la fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina y citalopram. En los niños empezaron a utilizarse en la década de los 1980 y, en España, la sertralina está específicamente aprobada para el tratamiento del TOC en niños y adolescentes. La gran ventaja es la facilidad de administración mediante una dosis al día y la ausencia de efectos cardiotóxicos. No obstante, ha surgido la polémica del posible aumento de las ideas de suicidio en las primeras fases del tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Los ISRS tienen una vida media larga que permite su administración en una única dosis excepto en el caso de la fluvoxamina, que la tiene más corta y se recomienda repartirla en dos dosis. Como su nombre indica, su mecanismo de acción consiste en inhibir de forma selectiva la recaptación de la serotonina con aumento de la cantidad de serotonina en la hendidura sináptica.

Otros psicofármacos. Hay que mencionar todavía los agentes alfa-adrenérgicos como la clonidina y la guanfazina, y los estabilizadores del ánimo. Estos últimos mejoran las oscilaciones del humor del paciente, estando indicados en el trastorno bipolar, que se caracteriza precisamente por la alternancia de fases de depresión con otras de manía o exaltación. Los principales estabilizadores son: el litio, valproato, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina y topiramato.

Como consideración final, la psicofarmacología ha tenido un desarrollo espectacular en los últimos años y, probablemente, va a seguir teniéndolo en los venideros. En niños y adolescentes, se observa una tendencia al aumento de la investigación pero, por desgracia, los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y los ensayos clínicos aún son escasos. La psicofarmacología pediátrica debe ser un tema fundamental en la formación de los estudiantes de pediatría y de los pediatras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 276-83.
- Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK et al. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: A comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 50-6.
- Davanzo PA, McCracken JT. Mood stabilizers in the treatment of juvenile bipolar disorder. Advances and controversies. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2000; 9: 159-82.
- Findling RL, McNamara NK, Branicky LA et al. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 509-16.
- Frazier JA, Biederman J, Tohen M et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11: 239-50.
- Greenhill LI, Vitiello B, Fisher P et al. Comparison of increasingly detailed elicitation methods for the assessment of adverse events in pediatric psychopharmacology. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 12: 1488-96.
- Mardomingo MJ. Antidepresivos. En: Mardomingo MJ, Rodríguez-Ramos P, Velasco A. Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos, 1997. p. 101-40.
- Mardomingo MJ. Antipsicóticos. En: Mardomingo MJ, Rodríguez-Ramos P, Velasco A. Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos 1997. p. 61-100.
- Mardomingo MJ. Psiquiatría del niño y del adolescente: Método, fundamentos y síndromes. Madrid: Díaz de Santos, 1994.
- Mardomingo MJ. Tratamientos con psicofármacos. Lo visible y lo invisible. En: Mardomingo MJ. Psiquiatría para padres y educadores. Ciencia y arte. 2ª ed. ampliada. Madrid: Editorial Narcea, 2003. p. 195-212.
- Mardomingo MJ, Rodríguez-Ramos P, Velasco A. Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos, 1997.
- Martin A, Kaufman J, Charney D. Pharmacotherapy of early-onset depression. Update and new directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2000; 9: 135-57.
- Martin A, Scahill L, Charney DS, Leckman JF (ed). Pediatric Psychopharmacology. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmachol* 2000; 49: 303-12.
- Michelson D, Allen AJ, Busner J et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1896-901.
- Rodríguez-Ramos P. Estimulantes. En: Mardomingo MJ, Rodríguez-Ramos P, Velasco A. Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos, 1997. p. 189-236.
- Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: A pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 292-9.
- Toro J, Castro J, García M et al. Psicofarmacología clínica de la infancia y la adolescencia. Barcelona: Masson, 1998.
- Wilens T, Pelham W, Stein M et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: interim 12-months results from a long term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 424-33.

22.13 Retraso mental

M. Cruz-Hernández, D. Cruz-Martínez

El antiguo término de oligofrenia fue desplazado en los últimos años por los de retraso mental, subnormalidad mental, deficiencia mental, minusvalía y discapacidad psíquica. El más apropiado sería el de déficit o retraso intelectual de acuerdo con un concepto psicométrico, posible de objetivar mediante pruebas adecuadas, con las que se obtiene el grado de inteligencia o desarrollo psicomotor del niño. Aquí se adopta el término de retraso mental por ser el más difundido internacionalmente (*mental retardation*). El interés actual para el pediatra general está centrado en primer lugar en la detección de los grupos de riesgo para este frecuente trastorno (2,5%), incluido dentro de la patología social; en segundo lugar, en el diagnóstico precoz individual de los retrasos de este tipo, que es una de las finalidades de la moderna Pediatría, que ofrece interesantes orientaciones para un tratamiento precoz de las posibles anomalías; en tercer lugar, en el estudio de las causas biológicas u orgánicas del retraso mental, uno de los capítulos más apasionantes de la Pediatría clínica, con la importancia de los factores perinatales, genéticos y metabólicos, que son parte importante de la Pediatría preventiva. De esta forma, es evidente que las distintas vertientes de la Pediatría quedan bien ilustradas en este capítulo. Por ello, para algunas cuestiones será preciso recordar lo expuesto en diversas afecciones genéticas, neonatológicas, metabólicas o endocrinológicas. En cambio, al pediatra con acreditación en paidopsiquiatría o neuropsiquiatría infantil le corresponderá profundizar en el diagnóstico psicológico y en el tratamiento especializado del retraso mental, seleccionando para ello los métodos más adecuados en cada paciente.

DEFINICIÓN

Puede sintetizarse como "una pérdida de potencial cognitivo con evidente incapacidad para adoptar soluciones eficientes a los problemas".

En realidad *retraso mental* alude a que el problema ocurre en el período de desarrollo, de modo que el niño está más retrasado en las adquisiciones que deficiente en sus capacidades, lo que suele significar, aparte cierto eufemismo, un trastomo menos grave. No obstante, el retraso mental debe incluir, tanto una inteligencia deficiente, como una incapacidad para aprender. El conjunto de *procesos cognitivos* comprende la incorporación de nueva información (aprendizaje), el almacenamiento de los mismos (memoria) y, finalmente, su aplicación para resolver problemas. La *inteligencia* es la habilidad para aprender y comprender las experiencias y resolver los problemas de forma eficiente y adecuada. *Desarrollo cognitivo* es el proceso de adquisición y utilización de nuevos conceptos para ir ampliando la información del mundo circundante. En síntesis, retraso, evidente y mensurable, que aparece en la edad pediátrica (antes de los 18 años de edad) y que trastorna la conducta adaptativa.

El retraso mental, según el DSM-IV (4ª ed., revisión 2000) se sujeta a los siguientes *criterios diagnósticos*:

A. Disminución significativa de las funciones intelectuales. CI de 70 o menos según una prueba correctamente valorada y apropiada a la edad.
B. Deficiencias o dificultades asociadas en las funciones adaptativas, considerando la edad y el medio sociocultural, al menos en dos áreas, comunicación, convivencia en el hogar, autocuidado, relaciones sociales e interpersonales, utilización de los recursos comunitarios, progreso adecuado en la escuela, trabajo, diversión, salud y seguridad.
C. Aparición antes de los 18 años.

En muchos estudios es situado el *promedio* estadístico del cociente intelectual (CI) entre 90 y 110. Más arriba están los "mejores que el promedio" (110-119), "superiores" (120-129) y muy superiores, superdotados o genios (más de 130 o más de 140 para algunos). Por debajo del 90 están los "inferiores al promedio" (80-89), los "límites o *border-line*" (70-79) y, finalmente, los "deficientes" (menos de 70). Por tanto, se considera que existe un retraso intelectual cuando la puntuación alcanzada en los test (véase diagnóstico) se encuentra al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media. Es decir, un CI inferior a 70 obtenido en un test con una media de 100 y una desviación de 15 (WISC-R).

CLASIFICACIÓN

Cada niño retrasado presenta peculiaridades individuales que dificultan su encasillamiento en grupos homogéneos. Las clasificaciones de mayor interés son: a) la *etiológica*, útil para prevenir y tratar precozmente algunos casos concretos, pero insuficiente para el pronóstico e indicación psicopedagógica, porque la misma causa puede dar lugar a cuadros diferentes; y b) la *psicométrica o psicopedagógica*, basada en los niveles de inteligencia, valorados con pruebas psicométricas y en lo que cabe conseguir de estos niños con los métodos psicopedagógicos disponibles. Permite agruparlos, según las aptitudes, con un posible mejor aprovechamiento de las enseñanzas escolares y profesionales. La problemática aumenta por la tendencia a buscar una denominación no ofensiva o peyorativa. Por ello se ha ido pasando de anormal a subnormal y luego de discapacitado a disminuido, así como de deficiencia a retraso (véase cap. 25.4).

El *Mental Health Act* aconsejó suprimir los términos de idiocia, imbecilidad y debilidad mental (correspondientes a oligofrenias de tercero, segundo y primer grado, respectivamente), considerando suficientes en la práctica dos clases: a) *subnormalidad grave* con CI inferior a 40, donde el paciente será incapaz de conseguir independencia social, y b) *subnormalidad* con CI superior a 40, en la cual el niño es susceptible de tratamiento. La "Asociación Americana para la Deficiencia Mental" (Grossman, 1983) propuso 5 grupos: *limítrofes o borderline* (CI 70-85), *leves* (CI 55-70), *moderados* (CI 40-55), *graves* (CI 25-40) y profundos *o gravísimos* (CI menor de 20-25). La clasificación más aceptada según el DSM-IV revisado es: *retraso mental leve:* CI 50-55 a 70; *moderado* CI 35-40 a 50-55; *grave* CI 20-25 a 35-40; *profundo* CI menor de 20-25. Los leves corresponden a los "educables" de otras clasificaciones. Educable significa la posibilidad de adquirir conocimientos escolares con una enseñanza o educación especial. Los más próximos al CI de 70 pueden llegar al final de la escolaridad, con unos conocimientos equivalentes a la enseñanza primaria. Los más cercanos al CI de 50 únicamente conseguirán un mínimo de lecto-escritura. Muchos pueden llegar a comunicarse verbalmente de forma adecuada en las situaciones corrientes de la vida y a realizar trabajos que le permitan una cierta independencia económica. Los moderados y graves comprenden los "no educables", es decir, incapaces de adquirir conocimientos escolares, pero, en cambio, pueden conseguir una cierta independencia personal en el aseo y necesidades primarias, aprender a protegerse de los peligros más corrientes, relacionarse aceptablemente con los familiares conocidos e incluso cooperar en actividades o trabajos sencillos.

Factores modificadores de este esquema general son: la inestabilidad del CI, mala aplicación de la prueba y errores, trastornos o deficiencias sobreañadidos (motores, sensoriales), ambiente familiar desfavorable o inadecuada actuación psicopedagógica hasta la ausencia de tratamiento. Por ello, en cada caso debe hacerse una *descripción detallada*, agregando al CI, el perfil psicométrico, rasgos de personalidad y conducta, funciones motoras y psicomotrices y posibles factores biológicos, socioculturales o familiares.

Se constata un predominio de varones de 2: 1 en el retraso mental leve, acentuándose la diferencia hasta 5:1 en el retraso mental grave; esto es debido ante todo al retraso mental relacionado con el cromosoma X, en especial el síndrome de cromosoma X frágil. Se ha estimado que, hasta un 2,5-3% de la población, puede tener retraso mental, pero posiblemente la cifra es más alta de la real, al tener distintos supuestos diagnósticos.

ETIOLOGÍA

Para el pediatra es útil una primera distinción, según sea un retraso mental con etiología orgánica o no. Dado que son muchos los factores etiológicos, interesa recordar los más frecuentes. Dejando aparte el retraso de causa desconocida, que viene a ocurrir en un quinta parte de los casos, destacan las cromosomopatías alrededor del 20% y las enfermedades genéticas, que representan otro 20%. Le siguen las malformaciones cerebrales, enfermedades degenerativas y metabolopatías, que serían otro 20%. El resto se reparte casi a partes iguales entre infecciones congénitas, patología perinatal, trastornos postnatales y retraso mental familiar.

Se describen varios centenares de formas etiológicas. En ocasiones es difícil llegar a conocer la etiología específica, sobre todo en los niños menos afectados, pero la mayoría de las veces se puede relacionar con factores prenatales, perinatales y postnatales. Este enfoque etiológico conlleva la doble ventaja de una actuación profiláctica y terapéutica precoz, que sería la solución ideal del problema.

Entre las causas de *deficiencia mental orgánica* hay que evocar en primer lugar las genopatías. En unos casos se tratará de *anomalías congénitas del metabolismo*. A su vez, dentro de éstas hay que pensar en *aminoacidopatías*, como fenilcetonuria, homocistinuria, leucinosis, histidinemia, hiperglicinemia, hipermetioninemia, triptofanuria, o síndrome de Lowe. Junto a las anteriores deben destacarse las *lipidopatías connatales* y, a la cabeza de ellas, las variantes nerviosas de las enfermedades de Gaucher y Niemann-Pick. Pueden ser también leucodistrofias, metacromáticas, gangliosidosis, lipoidosis o trastornos debidos a las deficiencias de beta-lipoproteína y alfa-lipoproteína. Son conocidos los efectos de la *patología de los carbohidratos* sobre el SNC. Ejemplos son la galactosemia, glucogenosis, todos los trastornos acompañados de hipoglucemia y, junto con ellos, las mucopolisacaridosis. Existen otros errores congénitos del metabolismo con deficiencia mental: acidosis láctica y metilmalónica, hiperamoniemia, hiperuricemia, etc. Algunas *endocrinopatías genéticas* pueden conllevar deficiencia mental, como ocurre con los trastornos de la hormonogénesis tiroidea y de las paratiroides. En los *síndromes polimalformativos* ha sido puesta de manifiesto la determinación genética (véase cap. 3.10) y, en algunos, una cromosomopatía. Es suficiente mencionar los síndromes de Prader-Willi, Cornelia De Lange, Rubistein-Taybi, Cockayne, Costello, Silver-Russell, Smith-Lemli-Opitz o anemia de Fanconi. Igual carácter hereditario puede ser detectado en las facomatosis y en algunas malformaciones aisladas del SNC.

Junto a las genopatías, deben destacarse las *cromosomopatías*. Han perdido importancia relativa los síndromes autosómicos específicos, aun-

que la trisomía 21 (síndrome de Down) es todavía la causa más frecuente de retraso mental grave. De las trisomías 13 y 18 se conocen actualmente formas atenuadas o parciales, siendo el fenotipo menos característico. Igual se puede decir del síndrome de Lejeune o deleción del brazo corto del par 5. Entre los *síndromes gonosómicos* con fenotipo femenino hay que destacar el cuadro triple X y algunos casos, pero rara vez, de síndrome de Turner. Con fenotipo masculino destacan el síndrome de Klinefelter, síndrome XXXY y cromosoma X frágil.

Las *embriopatías y fetopatías* conservan su interés como causa de lesión del SNC y, por tanto, de retraso mental. El lugar dejado por la rubéola congénita y la sífilis puede ser ocupado por nuevas infecciones, como el SIDA pediátrico de transmisión vertical, aunque la afectación del SNC no parece congénita sino posterior. Infecciones prenatales por citomegalia, herpes, listeriosis y toxoplasmosis no deben ser olvidadas. En algunas ocasiones las embrio-fetopatías pueden ser de origen tóxico por plomo, mercurio, alcohol, drogas. También por trastornos endocrino-metabólicos, en especial la diabetes materna, las afecciones del tiroides la carencia de hiero y trastornos nutricionales diversos.

Las *causas perinatales y neonatales* han perdido importancia como ocurre con la encefalopatía neonatal (véase cap. 2.14), hiperbilirrubinemia, hemorragia intracraneal, traumatismos obstétricos, enfriamiento y todo lo que conlleve un sufrimiento perinatal del cerebro. Los progresos en este grupo han sido evidentes pero no pueden ser olvidadas estas causas. A las citadas hay que anteponer el RN pretérmino y de bajo peso.

Factores *post-natales precoces* conducen al retraso mental. Pueden ser mencionadas las encefalopatías epilépticas, como el síndrome de West, trastornos metabólicos de presentación tardía, endocrinopatías, como el hipotiroidismo, las complicaciones encefálicas de vacunaciones e infecciones diversas; síndromes de hipoxia consecutivos a neumopatías, aspiraciones o cardiopatías; intoxicaciones como las de mercurio, plomo o monóxido de carbono; traumatismos craneoencefálicos y el síndrome de carencia afectiva, lo mismo que la malnutrición energético-proteica.

Acerca de la influencia de los *factores psicológicos ambientales* (socioculturales y familiares), parece bien establecido que existe una correlación positiva entre las categorías socioprofesionales y los CI medios de los niños procedentes de ellas, encontrándose más deficientes mentales en las clases más inferiores. El CI medio es menor en el ambiente rural que en el urbano y está más dudosamente en razón inversa del número de hermanos, con incidencia algo mayor de minusválidos mentales en las familias numerosas, aunque en la experiencia personal predominan más en hijos únicos, ya que algunas causas prenatales van ligadas a la hipofertilidad voluntaria o involuntaria.

La inteligencia está determinada por factores genéticos y ambientales, es decir, que es *multifactorial*; lo que resulta difícil es valorar hasta qué punto influye el ambiente en esa determinación y cuál es la responsabilidad de los factores genéticos. De hecho, todavía no se ha identificado el gen responsable del "genio", ni el gen responsable de la "locura" y las objeciones que surgen a ese mecanismo posiblemente deriven en parte de las distintas propiedades y funciones que componen la inteligencia y que no pueden ser valoradas por una simple prueba que mida el CI. El principal núcleo del problema son las *implicaciones sociales*: la eficacia profiláctica y terapéutica dependerán del grado en que el retraso mental esté sujeto a factores genéticos poco modificables o a los ambientales, sobre los que cabe más posibilidad de influir. Sería preferible hablar de retraso mental poligénico, equivalente en la práctica a retraso mental socio-cultural.

CLÍNICA

Deben considerarse los aspectos que dependen del déficit intelectual, los signos físicos y morfológicos asociados y las manifestaciones derivadas de la personalidad, conducta y trastornos psicopatológicos.

Síntomas de déficit intelectual. Varían en función de la edad del niño y de la gravedad o grado de retraso. En el RN lo que más llama la atención es un posible síndrome dismórfico; en los 4 primeros meses de vida una posible alteración de la visión y oído y, sobre todo, la falta de interacción con la madre y familiares; entre los 6-18 meses resalta el retraso psicomotor; entre 2 y 3 años, la pobreza o inexistencia del lenguaje; entre 3-5 años, las dificultades en la motricidad fina (dibujo), retraso del lenguaje y problemas de conducta; a partir de los 6 años, o sea, en la edad escolar, destacan el retraso en las tareas propias de la escuela, déficit de atención, cambios de humor y signos de ansiedad. Estos datos se obtienen de los familiares, de la escuela y de la observación de la conducta del niño. Comprenden, desde un estado de vida vegetativa con la persistencia de reflejos primarios y otras alteraciones neurológicas, en los casos más graves, hasta los niños afectos de retraso escolar, sin que hayan llamado la atención en ningún otro aspecto. En casi todos los casos hay un *retraso psicomotor o de las adquisiciones* del niño en la primera infancia (véase cap. 22.3), como mantener la cabeza, quedarse sentado, deambulación y locución. También suele existir retraso en el control de esfínteres y realizaciones prácticas, tales como autoalimentarse, vestirse y asearse. Otros datos hacen referencia a dificultades en los juegos: en el uso de los juguetes, no saben jugar solos, mayor o menor torpeza en la coordinación dinámica general (grandes movimientos) y en la manipulación fina; no entienden las reglas de los juegos más elementales y no comprenden bien las órdenes. En definitiva, el comportamiento general es como el de un niño de menor edad. En todos los casos existe una mayor o menor dificultad para la adquisición del lenguaje. Aparte dificultades prácticas o articulatorias, el niño tarda en percibir el significado diferencial de la voz humana, con la consiguiente falta de interés por estos sonidos y de la necesaria motivación para repetirlos por imitación. A veces el grado de afectación del lenguaje no se corresponde con el CI por la interferencia de factores genéticos, ambientales o por la naturaleza de la lesión cerebral. En términos generales, en el retraso profundo no se llega a adquirir el lenguaje. En los graves es rudimentario. En los moderados, es simple y defectuoso. En los leves a veces es aparentemente normal y pasa inadvertido el retraso, lo mismo que los grados mínimos de alteración motora.

Ojeada previa. La apariencia del niño con retraso mental depende de una serie de factores, tales como la edad, el CI, el grado de afectación motriz y malformaciones asociadas. En muchos casos, sólo con ver la cara, la forma de moverse, manipular y hablar, se puede sospechar la anormalidad. En otros, el aspecto del niño es normal, incluso puede confundir a primera vista, si se trata de un niño parlanchín y "vivaracho", o bien posee una considerable cantidad de conocimientos memorísticos. En general, cuanto menor es el CI, más llamativo es su aspecto. Muchas enfermedades con déficit intelectual presentan signos, que facilitan el diagnóstico etiológico o sindrómico. Cuando hay malformaciones que no pueden incluirse en ningún cuadro conocido, al menos orientan sobre el origen prenatal de la subnormalidad. Estos síntomas son variados y numerosos. Destacan los trastornos neurológicos. Interesan, no sólo los síntomas mayores o evidentes como todos los de la parálisis cerebral infantil, sino también los *signos neurológicos mínimos*, denominados también signos blandos (*soft signs*). Su observación por el pediatra, psicólogo o pedagogo, permitirá sospechar una disfunción orgánica cerebral en el origen de un eventual retraso de adquisiciones. Se observará, por ejemplo: dificultad para discriminar el lado derecho del izquierdo ("toca con la mano izquierda el oído derecho"); incapacidad de realizar movimientos de supinación y pronación en la muñeca, con las manos juntas por las palmas; imposibilidad en el niño mayor de 6 años de recordar cuatro números; o de copiar sencillos dibujos (un redondel para los tres años de edad, una cruz a los tres y medio años, un triángulo a los cinco o seis y un rombo a los siete); aparición de movimientos coreiformes cuando permanece con las manos extendidas; en un niño de seis años o más, dificultad para saltar o andar a "pata coja"; problemas para conseguir golpear rápidamente un dedo (el dedo medio de la mano derecha) sobre la otra mano.

Síntomas generales en la anamnesis. Dejando aparte los datos familiares y ambientales, son importantes las anomalías durante la gestación, el parto y el nacimiento. Después se anotarán los problemas de alimentación, datos de crecimiento y desarrollo o tolerancia a las vacunas. Se puede destacar la aparición de *convulsiones* que, en el período perinatal, pueden orientar hacia una deficiencia mental por encefalopatía neonatal (véase cap. 2.14), hipoglucemia, hiperamoniemia, enfermedad de orina

de jarabe de arce o acidosis (arginosuccínica, isovalérica, láctica, metilmalónica, propiónica). Las convulsiones de aparición más tardía pueden ser propias de otras metabolopatías como glucogenosis, fenilcetonuria, citrulinemia, hiper beta-alaminemia, hiperlisinemia, hiperornitinemia, lipoidosis o enfermedad de Menkes. Puede tratarse, además, de encefalopatías epilépticas, encefalomiopatía mitocondrial, la distrofia neuroaxonal y las secuelas de los trastornos perinatales (véase cap. 23.3). En ocasiones llama la atención un *síndrome emetizante*: los vómitos repetidos son frecuentes en lactantes nerviosos, pero también son propios de los síndromes de hipertensión intracraneal y algunas metabolopatías: leucinosis intermitente, hiperglicinemia, hiperlisinemia, hipervalinemia, todos los tipos de hiperamoniemia e hiperacidosis láctica.

Inspección general. En raras ocasiones se apreciará en este momento el olor típico que desprende el enfermo, por ejemplo, el olor a ratones de la fenilcetonuria, el olor de pies sudados de la acidemia isovalérica, el olor a jarabe de arce o miel de caña en leucinosis y el olor a malta o cerveza en el síndrome de malabsorción de la metionina (véase cap. 12.4). Más frecuente es el hallazgo de trastornos del crecimiento. Predomina la *baja talla*, como ocurre en el síndrome de Prader-Willi, en el hipotiroidismo, en el hipocrecimiento psicosocial, en el leprechaunismo, en las mucolipidosis y mucopolisacaridosis, lo mismo que en los de Cockayne, Cornelia De Lange, Rubistein-Taybi y Seckel. El *hipercrecimiento* es propio del síndrome de Klinefelter, lo mismo que en la homocistinuria, algunos cuadros malformativos como aranodactilia y el gigantismo cerebral. Se prestará atención a posibles *alteraciones cutáneas*: las facomatosis puede ir acompañada de deficiencia mental. Por ello, las conocidas manchas color café con leche pondrán en la pista de una neurofibromatosis o de otros trastornos, sin olvidar los nevus acrómicos de la esclerosis tuberosa y las telangiectasias de la ataxia-telangiectasia y de la enfermedad de Bloom. La *hipertricosis* es propia del hipotiroidismo, el enrojecimiento malar de la homocistinuria, el eccema puede aparecer en la fenilcetonuria, la fotosensibilidad en la mala absorción del triptófano, la sinofridia en el síndrome de Cornelia De Lange, el xeroderma pigmentoso en el síndrome de Sanctis y la hiperqueratosis palmar y plantar en los síndromes de Werner y Shäfer.

La inspección puede poner de manifiesto *conducta motora anormal* propia de la parálisis cerebral espástica o discinética; si bien predominan los síndromes atenuados con predominio de los trastornos psicológicos y poco relieve de los síntomas neurológicos. Ejemplo de encefalopatía con *coreoatetosis* es la hiperuricemia (Lesch-Nyhan). La *ataxia*, además del cuadro de ataxia-telangiectasia, puede verse en el síndrome de Cockayne, enfermedad de Hartnup, hiperamoniemia, leucodistrofia, Marinesco-Sjögren y triptofanuria (véase cap. 23.14).

Anomalías de la cara y cráneo. Serán anotadas con especial interés. En ocasiones puede encontrarse una *facies peculiar*, como ocurre en cromosomopatías (Down, Lejeune, Turner y cromosoma X frágil) y síndromes diversos (Albright, Apert, Cornelia de Lange, Gilford, Laurence-Moon, Prader-Willi, Robinow, Rubistein-Taybi, Seckel, Sotos, Williams). La presencia de *macrocefalia* debe obligar a descartar un hematoma subdural (el origen puede estar en el maltrato), hidrocefalia, megaencefalia (a veces familiar), síndrome de Costello y mucopolisacaridosis entre otros procesos. A veces hay *alteraciones del cabello*. Un cabello rubio puede formar parte del síndrome de fenilcetonuria; mechones blancos pueden existir en la esclerosis tuberosa; aspecto canoso precoz en la ataxia-telangiectasia; friable y nudoso en la enfermedad de Menkes; fino y escaso en la homocistinuria y, finalmente, una alopecia marcada, puede poner en la pista de acidosis congénita.

Examen clínico. A nivel del tórax puede descubrirse un soplo característico de cardiopatía correspondiente a varios síndromes con retraso mental. La *exploración abdominal* puede mostrar hepatoesplenomegalia (acidurias congénitas, galactosemia, glucogenosis, lipoidosis, mucopolisacaridosis). En la *exploración del aparato locomotor* destaca la *semiología de la mano*: pulgar grueso del síndrome de Rubistein-Taybi, surco de los cuatro dedos y clinodactilia (Down), hipoplasia (síndrome de Fanconi), mano en garra (mucopolisacaridosis), mano corta (hipotiroidismo, pseudohipoparatiroidismo), acromicria (Prader-Willi), polidactilia (Ellis-Van-Creveld). Se prestará atención al *examen de los genitales*. Ejemplo de deficiencia mental con *hipogenitalismo* son los síndromes de Aarskog, Klinefelter, Laurence-Moon, Meckel-Gruber, Noonan, Prader-Willi, Rothmund-Thomson, Rubistein-Taybi, Sanctis, Seckel y Opitz. También puede aparecer *hipergenitalismo*, como la macrorquia en el síndrome del cromosoma X frágil y las diversas encefalopatías acompañadas de pubertad precoz.

Personalidad, conducta y trastornos psicopatológicos. En la organización y estructuración de la personalidad del niño deficiente, en las características de su afectividad, en la conciencia que va adquiriendo de sí mismo, su forma de comportarse y el carácter de sus relaciones interpersonales intervienen diversas circunstancias dependientes, unas del propio niño (heterocronía, tolerancia a las frustraciones, etiología), y otras del ambiente familiar, escolar y social. *Heterocronía* significa velocidad de crecimiento diferente en los distintos sectores del desarrollo psicofísico. En este caso quiere decir, por ejemplo, que un niño afecto de 8 años de edad mental no es superponible o asimilable a un niño normal o término medio de 8 años, porque la distancia entre la edad mental y la edad cronológica crea una estructura y un sistema de equilibrio particulares. En el niño deficiente también existe un retraso en el nivel de *tolerancia ante las frustraciones*. De la misma forma que un niño más pequeño, tratará de satisfacer sus impulsos de manera inmediata y total, ante la dificultad de captar la conveniencia de satisfacciones sustitutivas o diferidas. Sus inadecuadas respuestas son fuente de nuevas frustraciones, que dificultan adquirir respuestas adecuadas y progresar, formándose en su lugar pautas de *conductas perseverantes* (balanceo, movimientos cefalógiros y autoagresivos, manipulaciones de diversas partes del cuerpo, pica). Según la respuesta, ante la ansiedad generada por las constantes frustraciones, aparecerán diversos *trastornos de conducta*: agresividad, violencia, negativismo, pasividad, sumisión o retraimiento. La *etiología* influye en el cuadro psicológico del deficiente, como es lógico.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS CON DÉFICIT INTELECTUAL

Entre ellos cabe destacar el síndrome de Down (véase cap. 3.7), el síndrome de falta de atención con hiperactividad (véase cap. 22.10), el síndrome de Rett y el síndrome del cromosoma X frágil (véase cap. 3.9). Todos son expuestos en otras partes de la obra, por lo que sólo se describe aquí el síndrome de Rett.

Síndrome de Rett. Es causa frecuente de deficiencia mental en niñas. La incidencia se calcula en 1 por 150.000 nacidas vivas, considerando un mecanismo genético dominante ligado al X por mutación *de novo*, siendo letal para los varones. Se ha indicado un discutible punto frágil en el brazo corto del cromosoma X. Más segura es la identificación de la mutación del gen MECP2, positiva en el 95% de las niñas afectas. La *patogenia* estribaría en un defecto de los neurotransmisores, con actividad disminuida de los sistemas noradrenalinérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos. Otras hipótesis han postulado un defecto múltiple de carboxilasas biotino-dependientes, similar al déficit de biotinidasa, pero la vitamina B_8 no mejora el proceso. Otros trastornos metabólicos con hiperamoniemia o defecto de los hidrocarbonados no han sido confirmados.

El *cuadro clínico* presenta una fase inicial evidente entre 6 y 18 meses con detención del desarrollo psíquico, limitación del interés por el juego y pérdida de comunicabilidad, lenguaje y del contacto ocular. En una segunda fase se produce un deterioro neuropsíquico rápido durante un período de uno a cuatro años con grave afectación del estado mental, síndrome regresivo evidente, hasta llegar a la deficiencia mental grave; aparición de estereotipias y manifestaciones autísticas; pérdida de la habilidad y uso fino de las manos, conservando la motilidad más gruesa; apraxia, temblor y ataxia; afectación del estado general; microcefalia, posibles síntomas respiratorios (hiperventilación, apneas, cianosis, respiración irregular). La tercera fase es de tipo estacionario y comprende, por término medio, de los cuatro a los seis años de edad, con relativa estabilidad de la sintomatología citada, agregando convulsiones y trastornos motores groseros. Hay un último período de deterioro motor tardío, pasa-

dos los 7 años, donde se aprecia: facies fija, inexpresiva, invalidez, paresias de extremidades, escoliosis, caquexia y retraso del crecimiento con pubertad normal. El *diagnóstico*, aparte todo lo mencionado, cuenta con la normalidad del desarrollo psicomotor en los primeros meses, ausencia de atrofia óptica y de retinopatía precoz y, sobre todo, los movimientos estereotipados en manos (frotar, palmadas, lavarse). En LCR hay aumento de endorfinas. Para el *tratamiento* han sido ensayados los fármacos bloqueantes de los receptores opiáceos, pero únicamente parecen aliviar los trastornos respiratorios y algo la conducta.

DIAGNÓSTICO

Se debe detectar el retraso mental lo más pronto posible, estableciendo si es un trastorno aislado o bien forma parte de un síndrome congénito o adquirido. A su vez los puntos clave para el *diagnóstico precoz* son: a) observación por parte de los padres; b) inclusión del niño en un grupo de riesgo (véase cap. 22.3); c) controles de salud periódicos. El diagnóstico lo orienta el pediatra y se basa en las características clínicas anteriormente descritas y en los datos obtenidos mediante una historia clínica, muy detallada, que haga referencia al desarrollo psicomotor del niño, al ambiente familiar y socio-cultural, embarazo, parto, período neonatal y enfermedades, accidentes o posibles intoxicaciones del niño. Sospechada el retraso mental, la confirmación se obtendrá mediante una correcta *exploración psicológica* que, de preferencia, realizará un psicólogo clínico. La apreciación del déficit de habilidades psicomotrices y de adaptación puede realizarse desde el nacimiento. En la *escala de Brazelton* se parte de la observación de la conducta del neonato (*neonatal behavioral assessment scale*), aplicable desde el tercer día de vida. Evalúa la conducta del RN en una situación de interacción niño-madre-examinador. Incorpora al estudio de los reflejos la descripción de los estados de conciencia. Considera al RN en términos de competencias. Valora su mejor ejecución. Pretende predecir el desarrollo cognitivo, psicológico y social. Consta de 37 ítems conductuales y 18 reflejos, que se agrupan en diferentes *cluster* o subtest: habituación, orientación, regulación del estado motor, excitabilidad y variabilidad de estados, estabilidad del sistema nervioso vegetativo y reflejos. Permite organizar un programa de estimuloterapia temprana.

La *capacidad intelectual* general se expresa en un cociente intelectual (CI) o en cociente de desarrollo (CD). Se obtiene, en una exploración individualizada mediante pruebas estandarizadas de desarrollo, en los primeros años de vida. Las *escalas de Gesell y Brunet-Lezine* miden diversos aspectos de la conducta: motricidad, lenguaje, coordinación visomanual y sociabilidad. Sus resultados se expresan en forma de edad de desarrollo (ED) y cociente de desarrollo (CD). Este CD representa la relación existente entre ED dividida por EC (edad cronológica) y multiplicado por cien. Un CI o CD de 70 o inferior define la *capacidad intelectual por debajo del promedio*. Dado que las pruebas utilizadas se mueven dentro de un error probable de más o menos 5 puntos aproximadamente, el intervalo de 65-75 expresaría el límite inferior a la media en capacidad intelectual. Sin embargo, la inclusión o exclusión de un CI/CD de este intervalo en la categoría del retraso mental dependerá de la existencia o no de déficit en el funcionamiento adaptativo. La capacidad adaptativa está influenciada por las características de la personalidad, grado de motivación y oportunidades vocacionales y sociales. Existen escalas para cuantificar la *capacidad de adaptación*: escala de adaptación de Vineland, escala de la Sociedad Americana del Retraso Mental, y la de medida del desarrollo psicosocial de Hurting y Zazzó. Cuando no se dispone de ellas, el juicio clínico es definitorio considerando la edad, trayectoria y conocimientos culturales. Son especialmente útiles para la valoración de los 30 primeros meses de edad las "escalas Bayley de desarrollo infantil" (BSID), que proporcionan una escala mental, de psicomotricidad, y un registro del comportamiento del niño. Los resultados se expresan en puntuaciones típicas o índices de desarrollo (ID). Las "escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad" miden diferentes conductas cognitivas y motoras entre 30 meses y 8 años de edad. Consta de 6 escalas que se sintetizan en una evaluación cognitiva (habilidades verbales, perceptivo-manipulativas y numéricas) que proporciona un índice general cognitivo (IGC), una escala de motricidad y otra de memoria. En edades ulteriores se aplican las llamadas pruebas de inteligencia y de madurez mental (Terman-Merrill-LM, WISC-R). Se expresan con términos equivalentes de edad mental (EM) y cociente intelectual (CI). El lenguaje, como función simbólica superior, frecuentemente está alterado en la deficiencia mental. Aunque su desarrollo y trastornos se van apreciando con las pruebas psicométricas de evaluación global, existen técnicas específicas para evaluar distintos aspectos: test de vocabulario de Peabody, aptitudes psicolingüísticas de Illinois, listas fonéticas de Quillis, test del lenguaje de Borell-Maisonny. Para más datos, véase el capítulo 22.1 de Exploración psicológica.

Las pruebas de CD o de CI se deben interpretar en el contexto de una exploración pediátrica amplia y complementarse con pruebas de evaluación neuropsicológica: gnosias visuales (percepción y memoria visual), gnosias auditivas (percepción y memoria auditivas), somatognosia (esquema corporal), praxias constructivas, praxias grafomotrices, lectura, escritura y cálculo. Cuando sea posible se distinguirá si existe *deficiencia mental disarmónica o armónica*. Se trata de una diferencia interesante ya que, no sólo cambia la presentación clínica, sino el pronóstico y el tratamiento. En las deficiencias disarmónicas existe un grado no paralelo de alteraciones, sea de la insuficiencia intelectual, sea de trastornos instrumentales (predominio de problemas de lenguaje, dispraxias), otras veces por asociación de trastornos psicológicos (ansiedad, por ejemplo) o bien deficiencias disarmónicas por alteración neurótica, por ejemplo, fobias, obsesiones e incluso histeria. Por el contrario, en las deficiencias armónicas parecen afectarse todas las áreas de una forma paralela.

Comorbilidad psiquiátrica. El retraso mental en sí mismo no es un trastorno sindrómico psiquiátrico, pero su existencia incrementa el riesgo de tales trastornos. En el conocido estudio epidemiológico de la Isla Wigth, se determinó que el 30% de los niños con CI inferior a 70 padecían algún trastorno psiquiátrico estudiado a través de los padres; el porcentaje se eleva al 42% cuando los niños se evalúan a través de la información suministrada por sus maestros. Tradicionalmente se han confundido los síntomas propios de determinados trastornos comórbidos con manifestaciones propias de retraso mental o de algunos tipos de retraso. Ello ha supuesto importantes errores terapéuticos. En suma, cualquier trastorno psiquiátrico puede darse en un niño o un adolescente con retraso mental. La *depresión mayor* se ha detectado en un 15%. Careciendo de lenguaje suficiente, el diagnóstico debe establecerse en función de las manifestaciones observables: tristeza o irritabilidad, reducción de intereses, fatiga, pérdida o aumento de peso, insomnio o somnolencia, agitación o lentitud locomotora. Dado su carácter más manifiesto y perturbador, un *trastorno maníaco* es mucho más fácil de observar, siempre y cuando la excitabilidad propia del cuadro no se confunda con una agitación propia del retraso. Alrededor de un 13% desarrollan algún trastorno psicótico, incluyendo el *autismo* y la *esquizofrenia*. En el retrasos grave y profundo, especialmente de niños de muy corta edad, se hace con frecuencia difícil el diagnóstico diferencial con el autismo. El trastorno con *déficit de atención con hiperactividad* y el *trastorno obsesivo compulsivo* suelen diagnosticarse con la misma frecuencia que en la población sin retraso.

Diagnóstico etiológico. Debe establecerse lo más tempranamente posible de cara a un posible éxito terapéutico. De aquí la puesta en marcha de diversos métodos de *screening* para errores congénitos del metabolismo en RN, mediante los cuales se identifica en orina o en plasma la presencia anómala de aminoácidos o de hidratos de carbono, que permiten una inmediata acción terapéutica, lo mismo que el diagnóstico prenatal en células fetales obtenidas por amniocentesis o por biopsia corial. La *ecografía* sistemática durante la gestación permite el diagnóstico prenatal de defectos anatómicos importantes o calcificaciones intracraneales en la citomegalia, toxoplasmosis, esclerosis tuberosa, neuroangiomatosis y otras (véase cap. 3.5). Igualmente, el laboratorio es indispensable para el diagnóstico etiológico de endocrinopatías.

Son muy numerosos los *análisis y exámenes complementarios* que pueden ser solicitados para un mejor estudio de un paciente afecto de retraso. Dada su complejidad, deben ser seleccionados de acuerdo con la sintomatología clínica asociada. El *EEG* será obligado cuando existan antecedentes o sospecha del trastorno paroxístico o claramente comicial o bien del lenguaje. En general, un 8% de los niños con retraso mental presentan alteración del EEG. Será completado con los *potenciales evo-*

cados (visuales y auditivos); *TC* o *RM* están indicados ante signos de esclerosis tuberosa, macrocefalia, convulsiones focales, hipertensión intracraneal o sospecha de malformación del SNC. Hasta un 20% no presentan ninguna alteración, ni siquiera en el estudio anatomopatológico. Los *análisis serológicos* para infecciones prenatales interesan si se comprueba en el lactante o RN hepatoesplenomegalia, exantema petequial, coriorretinitis, sordera, microftalmía, microcefalia o calcificaciones intracraneales; el *cariotipo* ante la asociación de la deficiencia mental con anomalías de genitales, malformaciones múltiples o signos de sospecha de cromosomopatía; el *aminograma plasmático y urinario* ante síntomas asociados evocadores de aminoacidopatía (véase cap. 2,4); estudio de los *mucopolisacáridos* o enzimas correspondientes cuando el paciente muestre rasgos dismórficos faciales o generales propios de las mucopolisacaridosis; análisis de *sustancias reductoras en orina* ante la sospecha de galactosemia; determinación de *plomo*, *cinc* o *cobre* en síndromes que hacen pensar en su intoxicación o trastorno metabólico; el *ácido vanilmandélico* en orina ayuda a diagnosticar la disautonomía; la *uricemia* elevada ante un grave cuadro de agresividad y mutilaciones inicia el diagnóstico de enfermedad de Lesh-Nyhan; *lactato y piruvato en sangre* interesan ante una deficiencia mental acompañada de mioclonías y crisis de acidosis, y el estudio de *enzimas lisosomiales* en leucocitos o fibroblastos cutáneos en graves síndromes de trastornos neurológicos, oculares y morfológicos.

Falsa deficiencia mental. Es el aspecto principal del *diagnóstico diferencial* del retraso mental. Una causa no excesivamente rara son las anomalías sensoriales, sobre todo cuando no son detectadas precozmente y no se aplican los posibles recursos de tratamiento. Pueden pasar desapercibidas las anomalías de *audición*, unas veces por hipoacusia de conducción, según sucede en las enfermedades de Hunter, otras veces sordera de percepción, cuyo ejemplo clásico es la CMV y la rubéola congénita, pero igualmente puede asociarse a otros síndromes, como los de Cockayne, Klippel-Feil, Waardenburg y Goldenhar. En todos estos casos la hipoacusia agrava la deficiencia mental o la simula. No hay que olvidar que algunas enfermedades congénitas causantes de deficiencia mental van acompañadas, por el contrario, de *hiperacusia*. Tal sucede en gangliosidosis GM1, Krabbe, deficiencia sulfito-oxidasa y Tay-Sachs. Como trastorno adquirido hay que mencionar la panencefalitis esclerosante subaguda, relacionada con el virus del sarampión. Alguna vez el síntoma inicial ha sido el bajo rendimiento escolar. De ahí el interés de aplicar los métodos de *screening* sobre posibles deficiencias auditivas, practicando en el lactante y párvulo las pruebas confirmatorias pertinentes, como otoemisiones y potenciales evocados.

Con los *trastornos de la visión* sucede algo parecido en cuanto a la agravación y simulación del retraso mental. Pueden ser puramente funcionales, pero en otras ocasiones se acompañan de trastornos morfológicos descubiertos por la simple inspección clínica o por un examen oftalmológico completo, incluido el fondo de ojo. Disminución de la agudeza visual con opacidad corneal puede darse en la disautonomía familiar (úlceras corneales), mucopolisacaridosis de Hurler y Hunter y síndrome oculocerebrorrenal de Lowe. Más frecuente es la asociación con *cataratas*, es decir, opacidad del cristalino, que puede apreciarse en pacientes con deficiencia mental y diversos trastornos generales: enfermedad de Cockayne (envejecimiento), enfermedad de Conradi (displasia ósea), síndrome de Down, galactosemia, *incontinentia pigmenti*, síndrome de Lowe, enfermedad de Marinesco-Sjögren (ataxia), pseudohipoparatiroidismo, enfermedad de Rothmund-Thomson, rubéola congénita, enfermedad de Steinert (distrofia miotónica) y enfermedad de Werner (trastornos cutáneos). El examen oftalmoscópico puede encontrar *coriorretinitis* en encefalopatías con retraso mental debidas, por ejemplo, a CMV, sífilis congénita o toxoplasmosis. Otras veces el hallazgo será *retinitis pigmentaria*, síntoma no excepcional en el síndrome de Laurence-Moon-Biedl (asociado a obesidad, polidactilia, hipogenitalismo), enfermedad de Cockayne y algunas mucopolisacaridosis, entre otros trastornos. La *mancha roja macular* caracteriza a los graves cuadros denominados clásicamente "idiocia amaurótica", que corresponden a enfermedades congénitas del metabolismo de los lípidos, gangliosidosis generalizada GM1, leucodistrofia metacromática, mucolipidosis, enfermedad de Niemann-Pick y enfermedad de Tay-Sachs. Otras alteraciones oculares acompañantes son el coloboma (síndrome de Fraccaro-Schmid o del ojo del gato); glaucoma (síndrome de Lowe, Sturge-Weber, neurofibromatosis) y ectopia del cristalino (homocistinuria). La actuación precoz del pediatra para detectar estas anomalías sensoriales pueden ser de enorme trascendencia. También aquí los *potenciales evocados* visuales son de gran ayuda diagnóstica.

Otras causas de falsa deficiencia mental son: la hipotonía muscular (véase cap. 24.6) y la hiperlaxitud articular y ligamentosa; la insuficiente estimulación durante la primera infancia que, si es prolongada, puede dejar retraso permanente pero, corregida debidamente, sólo produce un retraso psicomotor transitorio; trastornos motores, en especial parálisis cerebral, que no siempre cursa con retraso mental; dificultades específicas para aprendizajes escolares (véase cap. 22.9) que, debidamente exploradas, muestran problemas muy diversos: dislexia, disgrafía, discalculia, deficiencias perceptivas con trastornos de la organización, estructura temporoespacial y alteraciones de la lateralidad. La exploración psicológica suele ser muy aleccionadora. Afasia y disfasias también requieren exploraciones psicológicas adecuadas. Se deben citar como ejemplos de trastornos relacionables graves: las psicosis infantiles, que incluyen el autismo infantil que, a su vez, puede tratarse de comorbilidad. La inhibición intelectual grave puede, en algunos casos, provocar bloqueos cognitivos que se confundan con la debilidad mental ligera por el pobre rendimiento a nivel escolar y en las pruebas psicométricas. Una exploración psicológica en profundidad se hace aquí indispensable.

En el extremo opuesto de la falsa deficiencia mental está la situación del proceso que, habitualmente, tiene retraso mental, pero no siempre ocurre así. Ejemplos característicos son algunas cromosomopatías, metabolopatías y síndromes malformativos múltiples.

PREVENCIÓN Y EDUCACIÓN SANITARIA

Suponen la lucha contra las causas conocidas de subnormalidad y deben realizarse en el momento en que aquéllas actúan: en el *período prenatal* deben combatirse las infecciones maternas, los trastornos endocrinos de la madre, el empleo de drogas o de radiaciones y los factores nutritivos. En el *momento del parto*, una correcta asistencia obstétrica, que evite tanto el trauma químico de la anoxia como el trauma mecánico, es la mejor profilaxis de lesiones irreparables en el RN. Debe recordarse que fármacos utilizados en el curso del parto, como analgésicos, anestésicos o hipotensores, pueden ser causa de apnea e hipoxia en el RN. En el *período neonatal* se debe prestar especial atención a los grupos de riesgo, como prematuros, RN de bajo peso, procedentes de partos distócicos, los que sufrieron hipoxia o un cuadro de hemorragia intracraneal, en especial si fue considerada grave por las imágenes de ecografía fontanelar. Igualmente, a todo RN cuyo hermano u otro miembro de la familia presente un trastorno del desarrollo, si es procedente de parto múltiple, y cuando hay una historia de amenaza de aborto. En todos estos casos se pondrá en marcha un seguimiento del desarrollo. Lo mismo se hará ante alguno de los síndromes reconocibles al nacer, tales como cromosomopatías, hidrocefalia, microcefalia y tantos otros. Debe prestarse atención a diversos signos distintos del retraso en sí mismo. Por ejemplo, las convulsiones infantiles pueden ser el primer signo de una gran variedad de patología cerebral, mientras que la asimetría del tono muscular puede ser indicativa de parálisis cerebral. En el *período postnatal* la profilaxis se dirige hacia el diagnóstico precoz y tratamiento específico de diversas causas, que actúan en ese momento: endocrinopatías, infecciones, alteraciones metabólicas, quirúrgicas. El RN y prematuro poseen un metabolismo inmaduro y algunos medicamentos son especialmente tóxicos (sulfamidas), por lo que deben evitarse en esta etapa de la vida. El lactante, para su normal desarrollo psicofísico, requiere una alimentación y estimulación adecuado. Tanto un déficit calórico y proteico importante como una carencia de estímulos pueden ser causa de subnormalidad, lo mismo que de retraso en el crecimiento pondoestatural. El pediatra puede conseguir mucho en este sentido mediante su actuación orientadora, educadora y psicoterapéutica a nivel familiar.

Asesoramiento genético

Con frecuencia el pediatra es consultado por los padres sobre el peligro que corren de tener otro hijo retrasado cuando han tenido uno, o sobre

el riesgo de nacer un hijo con una determinada enfermedad genética, que está presente en ellos o en sus familiares. Para poder contestar a estas cuestiones es preciso disponer de: 1) el diagnóstico preciso de la enfermedad; 2) el conocimiento del modo de herencia de esa enfermedad; 3) una buena historia familiar. La posibilidad de detectar heterocigotos para las enfermedades que se heredan de forma recesiva o ligada al cromosoma X mediante nuevos métodos de dosificación enzimática, de sobrecarga metabólica o de otros procedimientos, permite conocer los "portadores" asintomáticos y ofrece la posibilidad de evitar el nacimiento de enfermos mediante un consejo genético cierto.

Existen formas de retraso mental con "riesgo pequeño de recurrencia". Son aquellos casos debidos a factores ambientales, como son la rubéola, toxoplasmosis, CMV o un trauma obstétrico, o a factores genéticos o cromosómicos nuevos, como son la mutación reciente de un gen o la aparición de alteraciones cromosómicas no debidas a anomalías previas (translocación). Cuadros de retraso mental con "mayor riesgo de recurrencia" son los debidos a mutaciones genéticas no recientes o a determinadas alteraciones cromosómicas, que producen un elevado riesgo de recurrencia, especialmente la translocación (véase el capítulo de asesoramiento genético). En el caso particular de que el gen mutado se encuentre en el cromosoma X de la madre, la mitad de los hijos varones presentarán la enfermedad y la otra mitad no, y de las hijas la mitad portadoras y la otra mitad, sanas. Si la madre de un niño afecto de síndrome de Down tiene una translocación la posibilidad de tener otro hijo afecto alcanza hasta 1/5 ó 1/10 mientras, que si el padre presenta la translocación, la posibilidad es inferior a 1/20 (véase cap. 3.7).

Las *indicaciones para la amniocentesis* son amplias pero se debe tomar en consideración la morbilidad del procedimiento (véase cap. 3.5). Se considera especialmente aconsejable cuando existe más de un 1% de riesgo de anormalidad fetal grave, que puede justificar la interrupción del embarazo; si la gestante ha tenido previamente un hijo con una anomalía capaz de ser diagnosticada prenatalmente (Hurler); ante una madre posible portadora de una anomalía con un modo de transmisión ligado al cromosoma X (síndrome de fragilidad X); en el caso de que uno de los progenitores tenga un defecto cromosómico balanceado, como una translocación, si la edad materna está por encima de los 40 años y en los casos en los que la alfafetoproteína sérica está marcadamente elevada.

ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA

El derecho del niño con retraso mental a ser tratado es reconocido por leyes internacionales. La Sociedad de Naciones declaró en Ginebra los derechos del anormal de ser atendido y educado. La ONU señaló en 1959 en la Declaración de los Derechos del Niño que "El niño, física, mental o socialmente en situación de inferioridad debe recibir el tratamiento, la educación y los especiales cuidados que necesite su estado o situación". En el capítulo 1.1 fueron adelantados ya algunos datos y, por encima de cualquier consideración de carácter legal, se encuentran elementales normas de ética y moral profesional que obligan a su cuidado. En el tratamiento deberán intervenir el pediatra y todo un equipo de colaboradores médicos y no médicos, como pedagogos, reeducadores especializados, foniatras, logopedas, psicólogos, asistentes sociales, etc. Debe abarcar la ayuda a la familia, la orientación psicopedagógica, eventual medicación y terapéutica etiológica.

Ayuda familiar. Al pediatra corresponde a menudo la difícil misión de anunciar a los padres que su hijo es discapacitado. Pero no acaba aquí su labor, sino que debe orientar e informarles adecuadamente, teniendo en cuenta las características particulares de cada familia, sus actitudes, personalidad, nivel sociocultural y socioeconómico, exigencias y nivel de aspiraciones. Además, ha de continuar resolviendo los diversos problemas que plantea el niño y su familia en las distintas edades: lactancia, edad preescolar, edad escolar, pubertad y adolescencia, con la ayuda del equipo colaborador. El primer paso en la reeducación del niño deficiente es ofrecer una *buena información* a la familia. Dados los múltiples aspectos que deben ser abarcados, el profesional más capacitado para ello es, en efecto, el pediatra, si bien debe tener adecuada preparación y seguir normas correctas, para no caer en frecuentes errores, como dar una visión demasiado pesimista o, por el contrario, engañar con un pronóstico evolutivo excesivamente bueno.

Lo inesperado del diagnóstico conlleva una intensa reacción emocional por parte de los padres. En los retrasos ligeros y moderados el diagnóstico suele esperar, a veces hasta iniciarse la preescolaridad, o incluso la escolaridad (lo que no debiera ocurrir nunca). Los padres pueden haber estado sospechando y temiendo el retraso con anterioridad, La escuela quizás haya contribuido a tales sospechas. Esto puede facilitar la futura adaptación de los padres al diagnóstico, pero su ansiedad y su incertidumbre pueden ir aumentando progresivamente.

El pediatra debe informarles del diagnóstico, especialmente en los casos de RM grave y profundo. La forma de hacerlo suele ser trascendental. Debe tomarse un tiempo suficientemente largo para hablar del tema con los padres, ha de informarles tranquila y completamente, debe responder a todas sus preguntas y asumir empáticamente sus ansiedades. No hay que evitar los aspectos negativos del pronóstico, pero tampoco inducir catastrofismos inmotivados. Por intenso que sea el caso, los padres nunca deben sacar la impresión de que no hay nada que hacer para que el niño mejore.

Ante el diagnóstico se supone que los padres pueden deprimirse. Lo habitual es que exista una reacción de tristeza, probablemente un trastorno adaptativo, pero no una depresión mayor propiamente dicha. También puede darse una negación de esta reacción depresiva y, en su lugar, encontrar sentimientos de hostilidad y reivindicación que pueden ser proyectados sobre el personal sanitario, o bien, actitudes de indiferencia y dejadez. Se ha observado que no hay diferencias significativas en la psicopatología de padres de niños con retraso y sin retraso. Necesitan tiempo de adaptación, un tiempo en el que debieran ser supervisados y apoyados por el pediatra y en su caso, el psicólogo o psicopedagogo que se responsabilice del niño. La adaptación es más lenta cuando los padres, conscientes de que "algo le pasa" al niño, solicitan una consulta psiquiátrica en busca de posibles problemas emocionales del pequeño. Estas situaciones pueden ser yatrogénicas si alargan el período ansiógeno y retrasan el abordaje específico del auténtico problema del niño. En ciertos casos ésta es una manera de mitigar la ansiedad negándose a sí mismos la existencia del RM. Una vez establecido y aceptado el diagnóstico, la ansiedad parental puede concretarse en sentimientos de culpa (genética o educativa), sentimientos que es preciso combatir a través de las explicaciones del profesional. Posteriormente, la ansiedad se suscitará por la necesidad imperiosa de "hacer el máximo posible" para solucionar el problema del niño y, progresivamente, por el temor y la incertidumbre ante lo que será su futuro. La aceptación del diagnóstico supone un proceso que se desarrolla a lo largo del tiempo y que en buena medida se irá amoldando a las vicisitudes de la relación con los profesionales asistenciales.

El sistema asistencial pediátrico, pedagógico y psiquiátrico, va a determinar, en la mayoría de los casos, el sano o anormal encarrilamiento de esta situación. Pero otras circunstancias también son influyentes, como los factores de riesgo psicosocial; también le será más fácil asumir el problema a las familias de niveles socioeconómicos medios y altos que a las de recursos bajos. El apoyo que la madre reciba de su círculo social también cuenta positivamente. No existe un prototipo de familia o de funcionamiento familiar propio del RM. Es frecuente la utilización de un modelo teórico de funcionamiento familiar, el "ABCX doble". Este modelo indicará que la reacción crítica inicial (X) es una función de ciertas características específicas del niño (A), mediadas por los recursos internos y externos de la familia (B) y por la percepción del niño que tiene la familia (C). Todas estas características, además, pueden evolucionar a medida que el niño se hace mayor.

En cualquier caso, la familia del niño con RM precisa de muy diversos apoyos que el clínico debe suministrar o aconsejar los mecanismos para conseguirlos. Algunos están relacionados con el *mantenimiento físico* del niño: dietas, tratamientos, equipos especiales. Otros conciernen al *apoyo psicológico y emocional* que se infiere de todo cuanto ya se ha expuesto: orientación en la crianza y educación del niño, adiestramiento en autonomía, socialización. Es preciso asegurar su *acceso a la enseñanza o educación especial y a actividades sociales y de ocio* adecuadas. Y, especialmente, la familia debe tener asegurado el apoyo en la *transición a la etapa adulta del niño*.

MÉTODOS PSICOPEDAGÓGICOS

Tienen como objetivo estimular y obtener el máximo rendimiento posible de las aptitudes del niño, actuando a nivel familiar o institucional, siendo común a ellas la estimulación precoz (estimuloterapia):

Psicopedagogía familiar

El punto de partida es orientar a los padres para que tengan una idea real del problema de su hijo y un conocimiento de los cuidados especiales que requiere. Nunca se debe adoptar una actitud pesimista, que conduzca al nihilismo terapéutico. Sin falsas promesas, el pediatra ha de procurar que los padres acepten a su hijo tal y como es y se sientan serenamente interesados y dispuestos a llevar a la práctica las normas educacionales que favorezcan al máximo los aprendizajes y eviten las conductas inadecuadas, destacando: a) tener siempre presentes las dificultades del niño en la comprensión y en la realización de las cosas más elementales. Así no se cansarán de las necesarias repeticiones y valorarán los pequeños progresos, que deben ser sistemáticamente elogiados. b) Se enseñarán los puntos que al niño interesen en cada momento, procurando hacerlo siempre en el mismo orden, para crear hábitos que faciliten la repetición correcta. c) Evitar situaciones, personas o cosas que puedan ejercer efectos desfavorables (excitación, pérdida de atención). d) Ser siempre amables y cariñosos, pero sin caer en la sobreprotección. e) Demostrar confianza en la capacidad de progreso del hijo y solicitar su cooperación en las tareas sencillas. f) Connotar positivamente otros recursos o aspectos de la personalidad, que se consideren adecuados. g) Recordar que el afecto debe recibirlo por sí mismo y no por la imagen del hijo ideal, si no padeciese el trastorno; en caso contrario se generarán sentimientos ambivalentes (véase cap. 25.4).

El niño progresivamente estará más seguro de sí mismo, lo que facilitará el aprendizaje de *actividades elementales* (control de esfínteres, vestirse, desnudarse, asearse, alimentarse). Más adelante le irán enseñando las *tareas domésticas* (arreglo de la casa, cocina, costura, bordado, compras), el significado de las señales de tráfico, el uso de los *medios de locomoción* y, en general, todas las cosas y sucesos de la ciudad, el campo y la playa. Se le debe *hablar despacio*, pronunciando bien y asociando la palabra a la cosa concreta cuando la mira, la toca, la huele, se la lleva a la boca y la ingiere, para favorecer la adquisición y desarrollo del lenguaje. Se recordará la *importancia del juego* en la vida del niño y sus dificultades en el deficiente intelectual. Por ello se le debe proporcionar y enseñar los juguetes adecuados a sus intereses, edad y nivel mental, fomentando en lo posible el juego cooperativo con otros niños.

Para suprimir o atenuar los *trastornos de comportamiento*, a menudo la mayor preocupación de los padres y motivo de la consulta, se les debe instruir en los siguientes puntos: evitar las situaciones que los provocan (frustración, aburrimiento, falta de comunicación); aprender a detectar los inicios de tales conductas para suavizarlas o desviar la atención del niño sobre algo que le resulte interesante; proporcionarle objetos adecuados para sustituir la conducta problema por una actividad lúdica constructiva (tocar el tambor, dar patadas a una pelota, etc.); establecer unos límites amplios, pero definidos, para las restricciones o castigos, es decir, reprimir o castigar únicamente lo más inaceptable, pero de forma constante, con serenidad y firmeza; ignorar el resto de conductas inadecuadas con las que habitualmente obtiene la atención de los familiares; elogiarlo y acariciarlo cuando se comporta aceptablemente. Hay que insistir en la posibilidad de que los padres y, especialmente, las madres, reciban *ayuda psicológica* cuando la deficiencia mental del hijo no ha podido ser asimilada y las relaciones quedan perturbadas a pesar de los consejos recibidos o bien si despierta un trastorno psicopatológico propio.

Estimuloterapia e intervención temprana

Consisten en proporcionarle al niño deficiente, lo antes posible, la estimulación cualitativa y cuantitativamente necesaria para favorecer la maduración de su sistema nervioso y desarrollo psicomotor, evitando al mismo tiempo las deformaciones físicas, posturas y hábitos inadecuados que obstaculizan su progreso. Los fundamentos son los siguientes: las influencias ambientales producen modificaciones de los parámetros electrofisiológicos, bioquímicos e histológicos de la maduración del SNC. Los estímulos producen cambios de la excitabilidad de la corteza cerebral y descargas de las áreas motoras. Esta reacción a los estímulos constituye el sustrato de la actividad sensitivo-motriz. De aquí que la estimulación sea esencial para la maduración de los sistemas neuronales. La llegada sucesiva y simultánea de aferencias a los distintos analizadores corticales, junto a las reacciones que producen, determinan la integración sensorial y la formación de sistemas de integración especializados. Esta actividad madurativa se ve interferida cuando hay una alteración cerebral o aferencial. Con la estimulación precoz se pretende paliar o compensar dicha interferencia.

Los etólogos han llegado a la conclusión, por vía experimental, de que las estimulaciones son "necesidades primarias" para los animales. Asimismo, las observaciones directas de carencias afectivas precoces y los estudios retrospectivos y catamnésicos ponen de manifiesto que los niños necesitan para su normal desarrollo, además de los imprescindibles cuidados y aporte nutritivo suficiente, las estimulaciones cualitativa y cuantitativamente adecuadas que constituyen ese complejo fenómeno llamado "afecto" o "amor materno". Cuando, como ocurre en el síndrome de Down, la deficiencia mental se detecta en el RN y se acompaña de cierto grado de hipotonía, se comprueba un retraso madurativo caracterizado por una especial debilidad o pobreza y excesiva prolongación de los reflejos arcaicos (orales, posturales, de prensión), que no dejan la huella suficiente y retrasan la aparición de las siguientes pautas de conducta (control cefálico, manipulación), las cuales pueden verse, además, interferidas por la instauración de conductas inadecuadas, como la succión de la lengua, manipulación de sus propias manos y rituales motores, que dificultan la conexión con el entorno y el conocimiento de su propio cuerpo. La conducta anómala del niño provoca otra conducta, también anómala, de sus familiares (poca o inadecuada estimulación), que dificulta todavía más el progreso del niño, con lo que se cierra el círculo vicioso. En estos casos, la *estimulación precoz* debe actuar sobre el RN discapacitado y su familia, para favorecer la maduración del primero y evitar las conductas anómalas de ambos. Cada escuela tiene su propia *metodología*, pero en todas se comienza con la evaluación del nivel madurativo y de desarrollo, análisis y descripción detallada de la naturaleza de las deficiencias y sus consecuencias y establecimiento de unos objetivos concretos. A continuación se propone un programa de estimulación para alcanzar dichos objetivos: aplicar al niño y enseñar a los familiares los procedimientos que proporcionen las necesarias experiencias de movimientos, posturas y estimulaciones táctiles, auditivas y visuales, repetir los ejercicios varias veces al día en sesiones de corta duración, control periódico y frecuente de los progresos y de la actitud y eficiencia de la familia, insistiendo, modificando o agregando nuevos ejercicios y establecer otros objetivos cuando se han conseguido todos o la mayoría de los anteriores. La práctica de la estimulación precoz en la subnormalidad mental es reciente y algunas técnicas están todavía en fase experimental. Los primeros resultados estadísticos se han obtenido con niños afectos de síndrome de Down, debido a la posibilidad de hacer un diagnóstico precoz y la mayor facilidad para conseguir un grupo de control. El CI medio alcanzado por los niños estimulados parece superior al de los no estimulados. Asimismo, mejoraría la estructuración de su personalidad y la conducta de los padres.

Psicopedagogía institucional

Consiste en la asistencia del niño a escuelas especiales para subnormales y escuelas-talleres, sea en régimen de internado o en forma ambulatoria, evitándole las exigencias y competiciones a las que está sometido en clases normales, con el consiguiente fracaso y escaso aprovechamiento. En estos centros especiales, con personal especializado y entrenado, no se le exige al niño más de lo que puede rendir, si bien se le estimula a su constante desarrollo y superación, mediante felicitaciones y recompensas por pequeños logros. Posteriormente pasan a clases preparatorias en donde practican trabajos normales previos para el aprendizaje de una determinada actividad o profesión. Pero existen indudables desventajas: los niños menos afectados están rodeados de otros, inferiores a ellos, de los que a veces aprenden gestos y maneras más inadecuadas. Además, el niño y las personas conocidas se dan cuenta del lugar en donde está, es decir, el de los disminuidos, con las consiguientes repercusiones sobre la imagen que se va formando de él mismo. Se perturba la necesaria reinserción social de estos niños, que han permanecido hasta

la edad adulta en un ambiente protegido, controlado y comprensivo. La dificultad es doble: su inserción laboral y el trato que reciban en un ambiente menos preparado humanamente para la comprensión de estos muchachos. La deficiencia mental implica la necesidad de organizar programas educativos que contribuyan a su rehabilitación o mejoría. Estos programas se han de basar en un previo análisis funcional de la conducta del niño en su ambiente natural. Se basa en planteamientos neoconductistas. Se hacen registros de conducta y de las consecuencias derivadas de ellas, lo que permite organizar reforzadores de conductas adaptativas e inhibidores de las incorrectas. El análisis del potencial de aprendizaje y de la manera de aprender (simultánea o sucesiva) en una situación programada es fundamental. Así, es posible organizar estrategias educativas encaminadas a conseguir, no sólo el aprendizaje de diversas materias, sino las habilidades de anticipación y para planificar y cuestionar sus acciones. Se recordará que en la evolución del retraso mental influyen de manera determinante, tanto los factores biológicos con su posibilidad de control, como el nivel sociocultural, estructura familiar y programas educativos aplicados. En el momento actual se considera que la educación del deficiente mental moderado o leve debe realizarse en un *sistema de integración con niños normales*, en las mismas aulas, aunque con programas especiales y recibiendo las ayudas psicopedagógicas necesarias, si bien esto no siempre es posible o adecuado. El concepto de formación profesional ocupacional puede aplicarse, no sólo a chicos normales con déficit de escolarización, sino también al deficiente mental leve. Los talleres de formación profesional especial son adecuados para los deficientes moderados. Un aspecto a cuidar en todo caso es el de la vinculación de la familia con el medio escolar.

Tratamiento farmacológico. Es útil en las formas endocrinas y metabólico-genéticas. Es teóricamente posible *a nivel genético*, a nivel enzimático y a nivel metabólico. El tratamiento a nivel genético constituye el ideal terapéutico. Si se pudiese modificar el código genético del ADN nuclear se conseguiría corregir la base misma donde radica la alteración de las enfermedades metabólicas genéticas. La mayoría de los *tratamientos enzimáticos* se encuentran en fase de estudio con algunos progresos evidentes. Los trasplantes de órgano, como medio de aportar al organismo los sistemas enzimáticos de que carece, han sido realizados en algunas metabolopatías. La terapéutica a *nivel metabólico* es prácticamente la única posible en el momento actual. En aquellos trastornos del metabolismo en los que el acúmulo de diversos productos es el responsable de los efectos nocivos, el tratamiento se orienta principalmente hacia dos direcciones: una, evitar o reducir el sustrato que se metaboliza deficientemente como, por ejemplo, suprimir la galactosa en la galactosemia o reducir la fenilalanina en la fenilcetonuria y, la otra, eliminar los productos cuyo acúmulo es tóxico mediante fármacos que aceleran su excreción como, por ejemplo, la penicilamina en la enfermedad de Wilson. En los diversos procesos del metabolismo en los que el defecto de síntesis es el responsable de los efectos nocivos, el tratamiento se realiza administrando la sustancia defectuosamente formada como, por ejemplo, la tirosina en los trastornos de la hormonosíntesis tiroidea.

Tratamiento inespecífico. Entre los cuidados médicos comunes, la *alimentación* ha de ser variada, completa y suficiente pues, en los niños subnormales, son frecuentes los errores groseros en la dietética e incluso ha sido propuesta la hipernutrición global o parcial (suplementos continuos de vitaminas y oligoelementos) como recurso útil en los retrasos mentales, procurando evitar la obesidad. Deben tratarse adecuadamente los trastornos digestivos y nutritivos agudos y crónicos, tan habituales en estos niños (anorexia, bulimia, polidipsia, diarrea, deshidratación, desnutrición), así como extremarse las medidas de higiene corporal en evitación de complicaciones sépticas. No se olvidarán las vacunaciones preventivas y la profilaxis de los frecuentes accidentes. Deben tratarse adecuadamente los procesos respiratorios agudos, de elevada incidencia en estos pacientes. Estos cuidados médicos mejoran el estado general y la seguridad en sí mismo del niño, con lo que indirectamente favorecen los aprendizajes y el desarrollo de la personalidad.

Tratamiento de los trastornos neurológicos y psicológicos. Es importante ya que, según es sabido, son bastante frecuentes y contribuyen a un peor pronóstico. En las formas graves, la presencia de síndromes neurológicos (convulsiones, parálisis, espasticidad, temblor) es casi constante y su tratamiento, imprescindible (véase el capítulo de Parálisis cerebral). También son frecuentes los trastornos emocionales y de conducta, que hacen buscar un posible acceso a una institución cerrada, aspecto no fácil en la actualidad. En estos casos la moderna psicofarmacología ofrece algunas posibilidades terapéuticas, si bien las dosis inadecuadas pueden exacerbar los síntomas conductuales y hacer al niño más irritable o bien producir sobresedación, empeoramiento del aprendizaje y efectos extrapiramidales (temblor, rigidez y discinesia). Los tranquilizantes menores están especialmente indicados en la ansiedad, para disminuir la irritabilidad o agresividad, cuando hay contracturas, convulsiones, discinesias y atetosis por su acción miorrelajante. Los pacientes con síntomas depresivos, inhibición psicomotriz, psicastenia, apatía e indiferencia afectiva pueden mejorar con antidepresivos, con las precauciones habituales. El trabajo sobre las alteraciones de la dinámica familiar puede ocupar un lugar fundamental cuando existan trastornos de conducta.

Papel del paidopsiquiatra. Según la *American Academy of Child and Psychiatry*, las funciones para el paidopsiquiatra en el retraso mental, salvo orientaciones personales, se limitaría a la asistencia especializada en los casos que lo requieran, como es la prevención de trastornos mentales mediante su diagnóstico precoz y proporcionar un conveniente apoyo emocional al niño y a su familia. Le corresponderían también tareas de enseñanza e investigación, así como aprendizaje de habilidades que pueden se útiles, tanto para la asistencia del retraso mental, como para la práctica de la paidopsiquiatría en general.

Incremento del rendimiento intelectual. Se han propuesto gran cantidad de recursos y fármacos con la finalidad de mejorar la actividad cerebral y conseguir un mayor rendimiento intelectual. Unos son activadores de la circulación cerebral por su acción vasodilatadora y otros estimulantes biológicos de la función cerebral por formar parte de la composición o ciclo metabólico de la neurona. Los más conocidos son: vitaminas, en especial del grupo B, coenzimas y derivados de la B_6 y B_{12} y E en grandes dosis. Oligoelementos: el más utilizado es el cinc. Aminoácidos, tales como el triptófano, la arginina y citrulina, la serina, glutamina y asparragina. Ácido gammaaminobutírico o GABA, presente en grandes cantidades en el SNC, donde se forma a partir del ácido glutámico, dando origen por oxidación al ácido gamma-beta-hidroxibutírico, GABOB. Precursores de aminas biógenas: el 5-hidroxitriptófano da lugar, por decarboxilación, a la 5-hidroxitriptamina o serotonina, de la que se han encontrado niveles bajos en sangre de niños trisómicos y fenilcetonúricos. Administrando derivados de 5-hidroxitriptófano a estos pacientes se ha comprobado una mejoría de la hipotonía muscular.

Integración. Un peligro que acecha al niño con retraso mental es su marginación. Por ello, una consideración básica es hacer todo lo posible para que alcance una integración, primero en el núcleo familiar, luego en la escuela y, más adelante, en la comunidad. Se deben preparar de forma adecuada a los padres, a otros familiares, a los maestros y a todos los responsables de sus cuidados recibiendo, no sólo instrucción, sino las ayudas necesarias, con la finalidad de que, en su día, el niño retrasado pueda ser un adulto con un trabajo apropiado a sus competencias. El segundo principio básico, en cierto modo relacionado con el anterior, es que la asistencia tiene que ser llevada a cabo por un equipo multidisciplinario. De esta manera el niño, su familia y el pediatra que le atiende, reciben el apoyo especializado del psicólogo, paidopsiquiatra, neurólogo, logopeda, fisioterapeuta o asistente social, pedagogo e incluso del cirujano.

Evolución y pronóstico. Debe ser enfocado en un sentido amplio, recordando la evolución en cuanto a la vida, la repercusión en otros miembros de la familia y la morbilidad destacada en cada paciente. Lo más difícil de establecer suele ser el pronóstico funcional evolutivo, es decir, las posibilidades de educación (potencial académico o instrucción escolar) para la adquisición de actividades habituales que permitan vestirse, tomar el alimento, baño y aseo, posibilidad de viajar y, finalmente, la orientación y posibilidad laboral. Es bueno aconsejar que no se fije la

atención excesivamente en el pronóstico lejano, ya que suele angustiar, pensando que el deficiente llegará algún día a no contar con la ayuda de los padres. Es preferible fijarse metas más cortas. No obstante, hay algunos puntos básicos que pueden ser adelantados. Si el niño tiene un nivel de CI a nivel de *deficiencia profunda*, salvo cambios evolutivos imprevistos, se puede decir que la instrucción escolar será prácticamente nula; las actividades habituales necesitarán dependencia de otras personas (en algunas de ellas puede ser suficiente); que para viajar necesitará transporte especial y ayuda; y que la capacidad laboral es muy limitada o mínimamente manual. Ante un paciente con CI de tipo grave se puede decir que la instrucción escolar permitirá solamente leer y escribir con mucha ayuda y excepcionalmente, para las actividades habituales será entrenable parcialmente, por ejemplo, podrá llegar a vestirse y lavarse; podrá viajar, pero no solo; tendrá capacidad laboral, para trabajos controlados y con largo entrenamiento. Un paciente con CI de *deficiencia moderada* llegará en el potencial académico hasta primero o segundo curso de educación básica primaria; las actividades habituales pueden ser posibles todas, si no hay problemas de conducta; podrá viajar con ayuda o vigilancia; la capacidad laboral llegará hasta trabajos no competitivos y siempre con aprendizaje especializado. En la *deficiencia mental leve* la instrucción escolar alcanzará, por término, medio hasta quinto curso de instrucción básica o enseñanza primaria; en las actividades habituales podrá ser plenamente independiente, siempre que se sigan pautas correctas de educación; la capacidad de viajar llega a la independencia, igualmente con instrucciones apropiadas; desde el punto de vista del trabajo, puede ser empleado y practicar tareas moderadamente competitivas. Los *borderline*, finalmente, en potencial académico sobrepasarán el sexto grado de primaria y más, si superan algunas deficiencias concretas; la actividad individual es plenamente independiente y pueden tener toda clase de amistades y relaciones, con las advertencias propias en los primeros años; para las actividades habituales, lo mismo que para viajar, pueden ser prácticamente normales y, por último, en su nivel de trabajo llegarán a elegir entre un amplio abanico de posibilidades, si bien aquí la selección psicotécnica y la ayuda de psicoterapia, para vencer frustraciones, son especialmente necesarias.

La *esperanza de vida media* tiende a ser próxima a la habitual, pero siempre algo inferior, aunque no tanto como antiguamente. Es cierto que existe una mayor morbilidad derivada de trastornos de la alimentación, de la deglución, de la nutrición o respiración, lo mismo que más infecciones, pero la medicina actual tiene recursos curativos y preventivos. Lo mismo se puede decir para los trastornos asociados o secundarios, como algunas malformaciones y frecuentes defectos ortopédicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4ª ed. Revisada. Washington, 2000.
- Bueno M. Deficiencia mental. En: Gómez MR et al. Neurología y neuropsicología pediátrica. Jaén, Ed. Instituto de Estudios Giennenses, 1995. p. 1365.
- Casado D. La atención temprana en España. Jalones de su desarrollo organizativo. www.Genysi. Nov. 2005.
- Cruz-Hernández M, Ballesta F. Deficiencia mental asociada a anomalías cromosómicas. En: Bueno M et al. Deficiencia mental. Barcelona: Ed. Espaxs, 1990. p. 47.
- Cruz-Hernández M, Gila A, Teruel G. Deficiencia mental. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona: Ed. Espaxs, 1994. p. 1788.
- Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D et al. American College of Medical Genetics. Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468-77.
- Gadia C, Tuchman R, Rotta N. Autism and pervasive developmental disorders. *J Pediatr* 2004; 80: 83-94.
- Galán E, Carbonell JM, Sáez J et al. Estudios genéticos en el retraso mental. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 496-504.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhander S et al. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606-10.
- Pando-Moreno M, Aranda-Beltrán C, Amezcua-Sandoval MT et al. Estimulación temprana en niños menores de 4 años de familias marginadas. *Rev Mex Pediatr* 2004; 71: 273-7.
- Percy A. Rett syndrome: genetic horizons. *Eur J Pediatric Neurol* 2000; 4: 95-6.
- Santiago BM, Ruiz SJ, Pijoan ZJ et al. Desarrollo intelectual en el segundo año de la vida en niños sanos lactados de forma natural frente a los lactados artificialmente. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 630-6.
- Shapiro BK, Batshaw ML. Mental retardation. Current Pediatric Therapy 17. Filadelfia: Saunders, 2002.
- Shapiro BK, Batshaw ML. Mental retardation. En: Children with Disabilities. 5ª ed. Baltimore: Brookes Pb, 2002.
- Stromme P, Hayberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation. A population based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 76-86.
- Tamura T, Goldenberg RL, Hou J et al. Cord serum ferritin concentration and mental psychomotor development of children at five year of age. *J Pediatr* 2002; 140: 165-70.
- Tamura T, Goldenberg RL, Chapman VR et al. Estado nutricional en folato de las embarazadas y desarrollo intelectual psicomotor de sus hijos a los 5 años de edad. *Pediatrics* (Ed esp.) 2005; 60: 155-60.
- Toro J. Retraso mental. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1665.

SECCIÓN 23. NEUROPEDIATRÍA

23.1 Exploración neurológica

M. Castro-Gago, E. Fernández-Álvarez

La finalidad del examen neurológico es determinar si el estado funcional del sistema nervioso (SN) del niño sometido a examen es normal y, si esto no fuese así, poder dar respuesta a las siguientes preguntas: ¿qué tipo de trastorno tiene?, ¿cuál es el grado del defecto?, ¿cuáles son las estructuras que causan el trastorno? Para muchos médicos, el examen neurológico es difícil y poco comprensible. Sin embargo, en realidad es sencillo, fácil (aunque requiere sentido común y paciencia) y profundamente revelador. Todo ello a condición de que se conduzca según una sistemática y se aplique durante el mismo una disciplina mental que permita una lectura del significado del resultado de cada prueba. De nada o de muy poco sirve reconocer la existencia de una parálisis o una anomalía en los reflejos si no conducen a una conclusión lógica acerca de las funciones perturbadas. Para ello, es aconsejable tener en cuenta algunos principios o normas elementales.

Principios básicos

a) El examen se ha de apoyar en una historia clínica clara y comprensible, lo más detallada posible, y debe focalizarse de acuerdo con las orientaciones diagnósticas que ésta formule. Es útil una pausa entre la anamnesis y el examen, destinada a evaluar críticamente las ideas que ha sugerido la primera y marcar en qué campos la exploración ha de ser más minuciosa. La valoración de los signos es diferente si, por ejemplo, se trata de un lactante del que la madre refiere que no mueve una pierna tras una inyección intramuscular, que si es un niño con una historia sugerente de espasmos en flexión. En el primero de los casos, el médico destinará muy poco tiempo al estudio de la audición, mientras que en el segundo destinará una parte importante del tiempo a examinar la piel en busca de manchas hipocrómicas y a valorar el nivel de desarrollo psicomotor. Un examen no puede ser nunca idéntico a otro. Según los datos aportados por la historia, en unos casos ocupará mucho tiempo el estudio de un área concreta y en otros será breve y destinado a una valoración general.

b) El médico se esforzará al máximo en conseguir una colaboración adecuada por parte del niño. Es preciso que, desde el primer momento, éste se sienta en un ambiente cálido. No se le separará de la madre. Todo contacto con él será cariñoso y suave. No habrá estridencias ni entradas bruscas de enfermeras. Mientras los padres conversan con el médico, al niño se le proporcionarán juguetes (si tiene edad para entretenerse por sí mismo). Además de la importante información que proporcione la observación de la actividad espontánea, se crea una sensación de familiaridad muy útil. Las primeras maniobras de la exploración irán camufladas en forma de juego, en el que muchas veces el examinador entra en el mismo compitiendo con el niño a ver quién lo hace mejor: lanzando una pelota, el explorador podrá observar la marcha; con unos cubos de cartón o madera, la actividad manual; con una muñeca, los movimientos oculares, etc. Al mismo tiempo, se establecerán las bases de una sintonía afectiva que favorecerá el desarrollo del examen. Por ello, las exploraciones que el niño pueda interpretar como agresivas (sensibilidad, por ejemplo), deben posponerse para el final. Igualmente al desnudarlo, a menos que se trate de un lactante. En el lactante y RN, el examinador se convierte preferentemente en un observador que presta atención a la reacción del niño ante diferentes pruebas, estímulos, etc. El examen neurológico de un niño que chilla, hay que sujetarlo, etc., tiene un valor restringido. En el protocolo del examen, por tanto, debe constar el grado de colaboración obtenido para poder valorar adecuadamente su fiabilidad.

c) Los hallazgos de la exploración clínica deberán correlacionarse en la mente del clínico como algo vivo, con el fin de elaborar una figura lógica, que se corresponda con un trastorno funcional específico. Si no se logra esta figura, deberá pensarse que, o bien los conocimientos son insuficientes, o bien el examen es imperfecto, o bien hay algo atípico en el proceso estudiado. Cualquiera de estas situaciones ha de ser un acicate para repetir el examen. Para construir esta figura lógica, es preciso valorar, no sólo los signos patológicos, sino también la ausencia de otros signos: la ausencia de un signo puede ser tan importante como su presencia. Por ejemplo, la falta de trastornos de sensibilidad es un dato importante en una parálisis de tipo distal en contra del diagnóstico sindrómico de compresión medular.

d) El diagnóstico neurológico, como el pediátrico en general (véase cap. 1.4), es un proceso lógico deductivo: comienza con la anamnesis y se completa con el examen, precisando para su confirmación de las exploraciones complementarias y, en ocasiones, de la evolución. Cuando uno reconsidera sus errores diagnósticos ha de reconocer que, en su gran mayoría, han sido debidos a anamnesis o exploraciones clínicas insuficientes o incorrectas, y raramente a conclusiones erróneas del examen adecuado. Las anotaciones han de ser escuetas, concretas y que no se presten a dobles interpretaciones. Aquellas situaciones para las que no se disponga de un término preciso, bien definido y ampliamente aceptado, deberán ser descritas con detalle.

e) Es importante la profunda diferencia existente entre el examen neurológico del niño y del adulto. La neurología infantil no es una aplicación pura y simple a la infancia de los métodos y técnicas de la neurología del adulto. El valor localizador de los signos es menos preciso que en el adulto. Los datos deben ser siempre comparados con los hallazgos normales para su edad y no con los patrones propios del adulto: por ejemplo, una respuesta cloniforme del reflejo aquíleo en un lactante de un mes puede ser normal, mientras que siempre es patológica en el adulto; la ampliación del polígono basal, que tiene lugar en el niño normal a los 13-14 meses al iniciar la marcha sin apoyo, no será considerada como una manifestación patológica del sistema cerebeloso o de la sensibilidad profunda. En muchas ocasiones, especialmente en las afecciones progresivas del SNC, las primeras manifestaciones de la enfermedad consisten en una detención o una lentitud de esta maduración de funciones. El examen de maduración es una pieza clave en la exploración neurológica del niño, tanto más importante cuanto menor sea su edad.

INSPECCIÓN

Se recomienda empezar por la observación externa del niño. Una larga lista de síndromes que cursan con retraso mental se asocian a diversas dismorfias (véanse caps. 3.10 y 22.12).

Cráneo

Su exploración comporta: medida del tamaño; configuración; examen de fontanelas y suturas; percusión y auscultación.

Tamaño. El tamaño del cráneo es un índice bastante aproximado del volumen de su contenido (normalmente encéfalo y LCR). Su crecimiento es lento a partir del año de vida y prácticamente se estaciona a los 5 años. El método más simple (y, por tanto, más utilizado), aunque imperfecto, para determinar el tamaño craneal es la medida de su perímetro máximo (PC) o circunferencia occipito-frontal con una cinta métrica plástica no distensible. Al nacer oscila entre 34-36 cm y al año, entre 46-48. Es preciso tener en cuenta que, de estos 10-11 cm que crece en el primer año, 7-9 tienen lugar en los seis primeros meses. Se considera habitualmente

aumento anormal del PC (*macrocefalia*) cuando éste supera las 3 DS, aunque algunos autores se contentan con 2 DS. Si existen dudas acerca de su normalidad, es útil comparar el PC con el perímetro torácico, talla y peso del niño. No existe variación racial o geográfica en el tamaño del cráneo, aunque sí variaciones familiares que deben ser tenidas en cuenta. La medición periódica del PC ha de ser una rutina esencialmente en los 2 primeros años de vida. Concretamente, es muy importante en los casos de valores límite. Si la curva de crecimiento en sucesivas mediciones corre paralela a lo normal (ya ligeramente aumentada, ya disminuida), carece de significado patológico, siempre y cuando el resto del examen sea normal. Por el contrario, aun dentro de los valores considerados como normales, una curva anormalmente ascendente es sospechosa de enfermedad. En la *valoración clínica de una macrocefalia*, se deberá tener en cuenta: a) el tamaño craneal familiar; en ocasiones, la macrocefalia puede ser una condición genéticamente determinada sin significado patológico; b) la curva de crecimiento del PC (en casos dudosos, más importante que la cifra escueta del PC); c) la forma del cráneo; d) la existencia de otros signos acompañantes (aumento de la circulación venosa, nistagmus, fenómeno de la puesta de sol) (véase Fig.3 en Lámina de color XV). Cuando el PC presenta una disminución de -3 DS se habla de *microcefalia*.

Configuración. Tiene tanta importancia en el cráneo como su tamaño y su significación es diferente según la misma. En una *macrocefalia* puede hallarse: mayor agrandamiento del eje anteroposterior con abombamiento frontal (hallazgo sugestivo de hidrocefalia); mayor o únicamente abombamiento de un hemicráneo (posible colección unilateral, tumor hemisférico o rara hidrocefalia univentricular por bloqueo del agujero de Monro); mayor abombamiento del eje biparietal, sugestivo de colección bilateral. Si el tamaño del cráneo es normal o bien existe una microcefalia, las deformidades obedecen generalmente a una *craneosinostosis*. Es un error muy frecuente la creencia de que las craneosinostosis cursan con marcada microcefalia. Exceptuando los raros casos de craneosinostosis en que están afectadas todas o la mayor parte de las suturas, en la gran mayoría el PC puede ser inferior a lo normal, estar dentro de los límites de la normalidad o incluso mayor. En las craneosinostosis, la forma del cráneo indica qué suturas están prematuramente cerradas (véase capítulo 23.2): el alargamiento del diámetro antero-posterior y estrechamiento de la bóveda (escafocefalia), son típicos del cierre precoz de la sutura sagital; el aplanamiento antero-posterior y con ensanchamiento o no del eje biparietal (braquicefalia) corresponden a sinostosis precoz de la sutura coronal; el cráneo triangular con base en occipucio (trigonocefalia) es por cierre anormal de la sutura metópica. Es frecuente encontrar en niños, por lo demás normales, aplanamiento frontal de un lado y occipital contralateral, dando forma de rombo al cráneo. Esta anomalía (plagiocefalia) carece habitualmente de significado patológico y va ligada a actitudes posicionales de la cabeza (tortícolis, dormir con la cabeza ladeada en el mismo sentido o boca arriba). Se puede ver, por esta razón, en lactantes con hipotonía o poco estimulados. Rara vez se aprecian abombamientos craneales circunscritos a una zona, que hacen pensar en colecciones líquidas extracerebrales (frecuentemente, quistes aracnoideos) o la llamada poroencefalia "souflante". Si el abombamiento es blando puede corresponder a quiste leptomeníngeo o defecto óseo congénito.

Fontanelas. En su exploración se habrá de determinar: a) *tamaño*, que varía ampliamente. Al nacimiento, la medida del diámetro de la fontanela bregmática (anterior) es de 2 cm, incrementándose durante los 3 primeros meses hasta 2-4 cm. Habitualmente, a los 10 meses el 72% de niños tienen cerrada esta fontanela y, a los 2 años, el 98%. La fontanela lambdoidea es más pequeña y, en condiciones normales, no puede palparse más que durante el primer mes de vida. Se pueden palpar, cuando están agrandadas, otras fontanelas, como la pterigoidea y occipito-temporal. Su presencia tiene el mismo significado que el agrandamiento de la bregmática y lambdoidea. No hay diferencias, en el niño normal, de tamaño y edad de cierre de las fontanelas en relación con el sexo, perímetro cefálico o edad ósea, pero la valoración clínica del tamaño de la fontanela debe hacerse conjuntamente con el tamaño del cráneo (Cuadro 23.1.1). b) *Tensión y latido de la fontanela*. Normalmente, durante los primeros meses de vida, estando el niño tranquilo, la fontanela "late". Con el llanto presenta cierto abombamiento, por lo que no habrá de valorarse su tensión cuando el niño llore. Aumento de tensión se encuentra en las meningitis, colecciones subdurales, hidrocefalia, hipertensión endocraneal benigna, tumores y, en general, todo proceso que determine aumento de la presión intracraneal (agudo o crónico). Puede estar deprimida en la deshidratación, atrofia cerebral en el curso de meningitis, así como en el postoperatorio de una hidrocefalia tratada con derivación.

Cuadro 23.1.1. Valoración clínica de las fontanelas

Fontanelas agrandadas (bregmática > 4 cm diámetro)	
• PC agrandado	• PC normal
– Hipertensión endocraneal subaguda o crónica	– Sin significado patológico
– Hidrocefalia	– Hipotiroidismo
– Hematoma subdural	– Progeria
– Hidrocefalia externa benigna	– Hipofosfatasia
– Tumor	– Disostosis cleidocraneal
	– Picnodisostosis
Fontanelas pequeñas	
• PC normal	• PC reducido
– Craneosinostosis simples	– Atrofia cerebral
– Sin valor patológico	– Craneosinostosis complejas y sindrómicas

PC: perímetro cefálico.

Suturas. Se palparán sus bordes. Éstos pueden estar ensanchados en las mismas condiciones que determinan aumento del tamaño de las fontanelas. Su engrosamiento debe hacer sospechar la posibilidad de craneosinostosis. Los huesos del cráneo pueden estar acabalgados. En ausencia de otros signos en el RN, esto carece de significado patológico (véase cap. 2.1) pero, en el lactante pequeño, indica una disminución del contenido intracraneal. La causa más frecuente es el tratamiento derivativo en una hidrocefalia importante, pero puede hallarse en una atrofia cerebral aguda, ya sea tras un proceso infeccioso (encefalitis), ya por una encefalopatía metabólica.

Percusión y auscultación del cráneo. Se aplica el oído directamente sobre la región temporal de un lado, mientras se golpea con el pulpejo del dedo índice o medio la región temporal contralateral. La *diástasis de las suturas* (signo de hipertensión endocraneal) puede dar lugar a un sonido anormal definido como "olla de cascada" (*signo de Mac Ewen*). En el niño menor de un año, este sonido es engañoso. A partir del año y, cuanto mayor sea el niño, más valor tiene. Ciertas lesiones vasculares (malformaciones arteriovenosas de la arteria cerebral media o de la vena de Galeno, angiomas, tumores muy vascularizados), pueden producir un *soplo audible*. Los lugares de elección para la auscultación son las órbitas y la fontanela lambdoidea, y se oyen mejor con el diafragma del fonendoscopio. Sin embargo, y especialmente entre los 8-14 años, puede auscultarse un murmullo intracraneal sin significado patológico. La *transiluminación*, en boga hace unos años, ha quedado desplazada por la ecografía craneal.

Piel y mucosas. Deberá destinarse unos minutos al examen detenido de la piel. Dado su origen germinativo común con el SN, este tejido puede dar, a veces, una información muy útil y en ocasiones, por sí solo, orientar el diagnóstico. Las anomalías cutáneas más comunes en las enfermedades neurológicas se resumen en el Cuadro 23.1.2 y las del cabello en el Cuadro 23.1.3. De los angiomas planos "vinosos" tiene especial importancia clínica el que se ve en el síndrome de Sturge-Weber (véase cap. 23.24). El angioma plano medial en región lumbosacra puede superponerse a otros defectos como lipoma, pilosidad, fístula ciega y se asocia, frecuentemente, a disrafismo espinal, "espina bífida oculta". No tiene importancia el pequeño angioma plano en nuca o párpado del RN y lactante (véase cap. 2.1). Las manchas hipocrómicas han de ser buscadas atentamente en todo niño con crisis epilépticas de etiología desconocida y muy especialmente si se trata de espasmos en flexión (véase Fig. 7 en Lámina de color XV). En el lactante, dado el color pálido de su piel, pueden ser difíciles de observar. En caso de dudas, pueden evidenciarse con una lámpara de rayos ultravioleta (*lámpara de Wood*). Si, por exposición al sol, la piel próxima está más pigmentada, se evidencian fácilmente.

Cuadro 23.1.2. Manifestaciones cutáneas de enfermedades neurológicas

Signo	*Enfermedad*
Adenoma sebáceo mejillas	Esclerosis tuberosa
Angioma vinoso (trigémino)	Síndrome de Sturge-Weber
Angioma vinoso (extremidades)	Síndrome de Klippel-Trenaunay
Angioqueratoma difuso	Enfermedad de Fabry Fucosidosis Sialidosis
Dermatitis eccematosa	Fenilcetonuria
Fotosensibilidad	Síndrome de Cockayne
Hemangioma cavernoso	Síndrome de Riley-Smith
Hiperpigmentación	Incontinentia pigmenti (síndrome de Bloch-Sulzberger)
Hipopigmentación	Tricopolidistrofia Síndrome de Chediak-Higashi Síndrome de Rud Síndrome de Sjögren-Larssen
Lentigos	Síndrome Leopard
Manchas "café con leche"	Neurofibromatosis tipo 1
Manchas hipocrómicas	Esclerosis tuberosa Hipomelanosis de Ito
Nevus sebáceo	Síndrome de Jadasshon
Nevus pigmentado gigante	Melanosis neurocutánea
Nódulos subcutáneos	Neurofibromatosis tipo 1 Enfermedad de Farber Xantomatosis cerebrotendinosa
Exantema de mejillas	Dermatomiositis Homocistinuria
Telangiectasias (conjuntiva, pabellón auricular y codos)	Ataxia-telangiectasia

Cuadro 23.1.3. Alteraciones del cabello en enfermedades neurológicas

Signo	*Enfermedad*
Alopecia frontal y occipital	Síndrome de Hallerman-Streiff
Alopecia	Síndrome oro-facial-digital Déficit de biotina
Cabello escaso, friable, claro	Homocistinuria
Cabello rubio, áspero	Fenilcetonuria
Fragilidad capilar (*monilethrix*)	Aciduria argininosuccínica
Hipertricosis	Síndrome de Cornelia de Lange
Mechón blanco	Síndrome Waardenburg
Pili torti	Enfermedad de Menkes
Pelo áspero	Neuropatía con axones gigantes

SISTEMA MOTOR

A través de este sistema es movilizado el cuerpo en el espacio y sus diferentes partes entre sí. Asimismo, permite luchar contra la gravedad, emitir sonidos, dirigir los ojos en la dirección conveniente, etc. Hay muchas variedades de movimiento: voluntario consciente, voluntario inconsciente, involuntario, reflejo. En la actividad nerviosa se admite una jerarquía de niveles: un nivel medulomuscular (el inferior), otro extrapiramidal y, el más elevado, piramidal o corticomedular. Todos ellos actúan coordinados por el sistema cerebeloso. Por ello queda dividido con fines didácticos el examen del sistema motor en seis diferentes apartados, teniendo en cuenta que éstos se imbrican entre sí y, aunque artificialmente separados en esta exposición, su valoración debe hacerse con los datos obtenidos del análisis de conjunto. Son: 1) tono muscular; 2) reflejos; 3) fuerza; 4) coordinación; 5) marcha y 6) movimientos anormales.

Tono muscular

Al explorar el tono muscular (TM) se prestará atención a sus tres propiedades semiológicas: a) extensibilidad o máxima elongación pasiva que se puede obtener de un músculo o grupo muscular. Dicho en otras palabras: la mayor longitud que se puede obtener de un músculo alejando sus inserciones; b) pasividad o grado de resistencia que se obtiene al movilizar pasivamente una articulación (para algunos autores esta propiedad es la que refleja más adecuadamente el tono muscular) y c) consistencia o resistencia a la palpación del músculo. Se habla también de tono "activo, "pasivo" y "postural" para entender el estado de tensión muscular de base durante una acción muscular (activo), en reposo (pasivo), o en el mantenimiento de una postura (postural).

Extensibilidad. Su examen se lleva a cabo realizando un movimiento articular lento en el sentido opuesto al que tendría lugar si se contrae voluntariamente el músculo o grupo muscular que se explora. Así, por ejemplo, para examinar la extensibilidad de los flexores del codo se procederá a una extensión del antebrazo sobre el brazo; si se pretendiera examinar los extensores, se procedería a la maniobra inversa (flexión del antebrazo sobre el brazo). Debe tenerse en cuenta que estas maniobras reflejan, no sólo la contracción activa y resistencia elástica de los músculos, sino también la de los ligamentos articulares; igualmente, carecen de utilidad en las articulaciones que de por sí tienen un grado de movilización limitada, como las vertebrales. Para el examen de la extensibilidad en las extremidades inferiores son útiles las siguientes maniobras y medidas: ángulo poplíteo: extensión máxima de la pierna sobre el muslo cuando éste está, a su vez, en máxima flexión sobre el abdomen. Este ángulo varía con la edad: en el primer mes es aproximadamente de 80 grados, a los 6 meses de 120 grados, 180 a los dos años. A partir de los 15 años, vuelve a decrecer. Ángulo de los aductores: máxima separación que se puede obtener con los músculos manteniendo las piernas en extensión; al mes es, aproximadamente, de 30 grados y aumenta progresivamente hasta alcanzar los 160 hacia el primer año. Ángulo de flexión dorsal del pie: máxima aproximación que se obtiene al flexionar dorsalmente el pie, intentando hacer contactar el dorso del pie con el borde tibial. Valora la extensibilidad de la musculatura posterior de la pierna (grupo aquíleo). Examen de los extensores de la pierna sobre el muslo (cuádriceps): se procede a intentar contactar el talón con las nalgas.

En las extremidades superiores se utilizan: prueba de la bufanda: se pasa el antebrazo por delante del cuello (como una bufanda). Aproximación de los codos a la espalda. Flexión y extensión de la muñeca. A nivel cervical y del tronco, aunque menos demostrativas, son útiles: rotación máxima de la cabeza hacia los lados (como si se quisiera que el mentón contactase con el hombro). Inclinación del tronco hacia los lados buscando el contacto del hombro con la cadera correspondiente; como es lógico, esta última prueba está prácticamente limitada al lactante. Todos estos exámenes únicamente tienen significado semiológico cuando se apartan claramente de la normalidad; si se aprecia una asimetría evidente entre los miembros de uno y otro hemicuerpo o bien entre extremidades superior e inferior homolaterales. Una diferencia discreta debe valorarse con cautela, teniendo en cuenta los restantes datos que suministra la exploración (pasividad, reflejos, actividad espontánea).

Pasividad. El músculo normal siempre ofrece un cierto grado de resistencia a su movilización pasiva, aun en condiciones de máxima relajación voluntaria. Para examinar la pasividad, el examinador moviliza las articulaciones del sujeto observando, al mismo tiempo, la "facilidad" con que obtiene el movimiento deseado o, dicho en otras palabras, la "resistencia" que, involuntariamente, se ofrece al mismo, más fácil en los músculos de las extremidades que en los del tronco. En el niño puede ser difícil obtener la adecuada relajación muscular. El segmento que se explora es movilizado, primero de manera lenta, y luego a diferentes velocidades.

En las *extremidades superiores* se estudiarán los siguientes segmentos: a) muñeca: el examinador mantiene con una mano el antebrazo inmóvil y con la otra flexiona dorsal y ventralmente la mano mientras se observa la resistencia que se opone; a través del antebrazo se transmite un movimiento de balanceo a la mano (se observa la amplitud del movimiento

Cuadro 23.1.4. Características de la hipotonía según el nivel lesional

Nivel	*Pasividad*	*Extensibilidad*	*Consistencia*	*Reflejos*
Cerebral	A	N	N/D	A+++
Neurona periférica	A+++	A+++	D	D
Muscular	N	N/D	N/D	N/D

A: aumentado; D: disminuido; N: normal.

conseguido). b) Antebrazo: con éste flexionado unos 90º a nivel del codo se provocan movimientos de pronación y supinación; esta maniobra puede hacerse simultáneamente con ambos antebrazos, con lo que se puede apreciar mejor las asimetrías. c) Codo: movimientos de flexión y extensión del codo a través del antebrazo. d) Hombro: movimientos de giro a través del antebrazo o brazo; en el lactante es posible examinar la pasividad de la extremidad superior suspendiendo al niño, horizontalmente, por el tórax comparando el balanceo provocado en ambas extremidades.

En las *extremidades inferiores* se aplican maniobras similares: el balanceo del pie se consigue a partir de la pierna y el de la pierna a partir del pie; la pasividad de la porción proximal de las piernas se estudia fácilmente en el lactante y párvulo, sosteniéndolo en el aire por la cintura, al tiempo que se le sujeta una pierna y se le imprime un balanceo rítmico a la otra. En el escolar, sentado en el borde de la mesa de exploración, se le hace balancear las piernas; normalmente este balanceo se interrumpe tras 4-6 oscilaciones; cuando hay un aumento de la pasividad, la oscilación es más prolongada mientras que, si hay una disminución, es menor; cuando es debido a una espasticidad el movimiento es brusco e irregular. Esta maniobra requiere una actitud pasiva por parte del paciente, por lo que generalmente sólo es aplicable en el escolar. f) A nivel cervical, es útil la prueba de la caída de la cabeza; con el paciente en decúbito supino, se coloca una mano bajo la nuca y se le levanta la cabeza unos 30 cm; luego, bruscamente, se suelta; normalmente la cabeza vuelve a golpear la mano inmediatamente pero, si hay rigidez extrapiramidal, tarda en caer debido a que ésta afecta predominantemente la musculatura flexora cervical.

Miotonía. Consiste en una dificultad para suprimir la contracción: al paciente le cuesta relajar el músculo una vez realizada una contracción intensa. El problema se agrava con el frío. Se solicita al paciente que cierre con fuerza el puño y, a continuación, que lo abra de prisa. Se apreciará que la mano se abre lentamente como si estuviera enganchada con goma de pegar. Lo mismo ocurre si cierra fuertemente los ojos.

Valoración de los trastornos del tono muscular. De las tres propiedades del tono, la más característica del fenómeno llamado *hipotonía* es el aumento de la pasividad. Para algunos autores, el tono muscular es la resistencia del músculo al estiramiento pasivo, concepto restrictivo de esta función, pero que tiene un sentido práctico evidente. El Cuadro 23.1.4 esquematiza las características de la hipotonía según su origen (véase cap. 24.6). Son procesos que cursan con *miotonía*, la distrofia miotónica, miotonía congénita y la condrodistrofia miotónica (Schwartz-Jampel). La *hipertonía* está producida generalmente por lesiones de los sistemas piramidal (espasticidad) o extrapiramidal (rigidez). Dadas sus relaciones con los reflejos, las características diferenciales de estos dos tipos de hipertonía serán estudiados a continuación de éstos.

REFLEJOS

Son respuestas motrices involuntarias a estímulos sensitivos. Están divididos en: a) reflejos de estiramiento, y b) reflejos cutáneos.

Reflejos de estiramiento. Todo músculo estriado reacciona con una contracción cuando sufre un estiramiento; en condiciones de normalidad, sólo un número limitado de estos músculos son útiles para la exploración de su reflejo de estiramiento, bien porque no sea factible aplicarle un estiramiento eficaz e individual, bien porque su contracción no pueda ser

Cuadro 23.1.5. Niveles segmentarios para los principales reflejos de estiramiento

Reflejo	*Nivel segmentario*
Maseterino	Nervio trigémino
Bicipital	C5-C6
Tricipital	C6-C8
Braquiorradial	C5-C6
Del cuádriceps (rotuliano, patelar)	L2-L4
Tríceps sural (aquíleo)	L4-S2
Reflejo de Rossolimo	S1-S2

detectada por el médico. Cuando se explora un reflejo es preciso evocar, tanto los nervios aferentes y eferentes, como el nivel medular en que tiene lugar su sinapsis. Los reflejos de estiramiento se exploran provocando su elongación breve y brusca al percutir su tendón con el martillo, con intensidad suficiente para conseguir dicho estiramiento, pero no tanto como para producir dolor, no sólo porque puede enmascarar la respuesta provocando una contractura, sino porque un estímulo muy intenso puede determinar una respuesta en músculos diferentes al explorado. Es aconsejable que el martillo sea de goma blanda. Para obtener una respuesta óptima, es conveniente que el paciente esté relajado, ya que la contracción de los antagonistas o la tensión muscular pueden bloquear o disminuir significativamente la respuesta; el músculo cuya respuesta se explora no debe hallarse en una posición de acortamiento o distensión máxima, sino intermedia; en el lactante puede buscarse la posición óptima partiendo, por ejemplo, de la rodilla, de una máxima flexión y extendiendo lentamente la pierna mientras se percute periódicamente hasta llegar a la posición óptima en la que el reflejo se obtenga con más facilidad. Se deberá observar la rapidez y vigor de la respuesta, la duración de la contracción y si, además, responden otros músculos (contralaterales o alejados); en algunos casos la hiporreflexia se manifiesta únicamente como una breve contracción muscular si llegar a producir movimiento articular: es útil acostumbrarse a colocar una mano sobre la masa del músculo que se explora con el fin de percibir dicha contracción, ya que ésta puede escapar a la vista.

El *reflejo patológico* aparece cuando hay una alteración en cualquiera de los siguientes niveles: a) el huso muscular (receptor, raro); b) el nervio sensitivo encargado de transmitir la información al centro; c) las neuronas intermediarias o las vías superiores que influyen sobre ellas; d) la motoneurona efectora o su axón (nervio); e) la placa motriz; f) el músculo efector. En el Cuadro 23.1.5 se representan los niveles segmentarios de los principales reflejos de estiramiento. No debe considerarse abolido un reflejo sin haber ensayado previamente "maniobras de refuerzo" para conseguir que el músculo explorado esté en una contracción ligera y sostenida. Por ejemplo, para explorar el reflejo del cuádriceps, con el paciente echado, se le dice que presione suavemente con la planta del pie contra el abdomen del examinador, o bien la clásica maniobra de hacer fuerza con los dedos de las manos entrelazados o subir y bajar un brazo mientras se exploran los reflejos del otro. Un golpe suave sobre la masa muscular antes de explorar el reflejo también puede ser útil.

Aunque el número de reflejos de estiramiento descritos es muy grande, para el clínico es únicamente preciso familiarizarse con un número limitado: *maseterino* (reflejo muscular de la mandíbula, reflejo mandibular): con la boca sermiabierta se coloca el pulgar en el mentón y sobre él se golpea con el martillo. La respuesta es una contracción de los maseteros y temporales que llevan al cierre de la boca. Está abolido en las lesiones nucleares o nerviosas del trigémino. Su respuesta es exagerada en las lesiones supranucleares de las vías corticotrigeminales (incluso puede hallarse clonus). *Bicipital:* antebrazo flexionado en ángulo recto a nivel del codo. Se coloca el índice (en niños pequeños) o el pulgar (mayores) sobre el tendón del bíceps y el examinador percute sobre su propio dedo. La respuesta es una flexión y, en ocasiones, ligera supinación del antebrazo. *Tricipital:* el antebrazo está flexionado formando un ángulo de 120 grados con el brazo. Se percute directamente sobre el tendón del músculo tricipital a nivel de su inserción en el olécranon. La respuesta consiste en la extensión del antebrazo sobre el brazo. *Braquiorradial:* ante-

brazo flexionado en ángulo recto y en semipronación. Debe percutirse la apófisis estiloides del radio. La respuesta es la flexión y supinación del antebrazo. En el niño y tanto más cuanto más joven, frecuentemente se asocia la flexión de los dedos de la mano. *Reflejo del cuádriceps (rotuliano o patelar):* con el paciente sentado, las piernas han de estar péndulas o bien entrecruzadas. Con el paciente echado se pasa el brazo izquierdo por debajo de la rodilla para conseguir una semiflexión de la pierna. Si el niño es pequeño, se apoya la planta de su pie contra el examinador formando la pierna un ángulo de 120 grados con el muslo. Este último sistema permite percibir el impulso de la respuesta muy claramente. Se percute sobre el tendón del cuádriceps por debajo de la rótula. La respuesta consiste en la extensión de la pierna sobre el muslo. *Reflejo del tríceps sural (aquíleo):* se obtiene percutiendo sobre el tendón de Aquiles cerca de su inserción en el calcáneo. Con el paciente en decúbito supino, se coloca el pie en semiflexión dorsal y rotación externa y la rodilla en semiflexión. En el lactante puede hacerse colocándolo en decúbito prono y en el niño mayorcito, si existen dificultades para obtenerlo echado, debe colocársele de rodillas de espaldas al examinador, dejando salir los pies por el borde de la mesa de exploración. La respuesta consiste en una ligera flexión plantar del pie. *Reflejo de Rossolimo:* útil en el lactante. El examinador golpea suavemente con el pulpejo de sus dedos los pulpejos de los dedos del pie del niño. En los casos de hiperreflexia determina la flexión de los dedos.

Un reflejo puede ser patológico por defecto en la respuesta (*hiporreflexia*) o abolido (*arreflexia*). No se puede afirmar que haya una abolición de un reflejo si, además de la técnica habitual de exploración, no se ha procedido a un examen en condiciones de reforzamiento (véase antes). Una disminución de la respuesta cuando es generalizada y no se acompaña de otras anomalías neurológicas carece de valor patológico. Incluso, aunque raros, se observan pacientes con arreflexia generalizada sin ninguna otra manifestación anormal del sistema nervioso y que, por lo tanto, han de considerarse como normales. Es preciso insistir en que la asimetría tiene mayor significado patológico que el tipo de respuesta, si es generalizada.

El exceso de respuesta o *hiperreflexia* va desde una ligera exaltación al policinetismo. En este último caso, el estiramiento tendinoso da lugar a contracciones repetidas debidas a una autoalimentación del reflejo. La exageración de la respuesta se caracteriza por: 1) viveza, brusquedad y amplitud excesiva de la respuesta. En algunos casos, el contacto del martillo provoca una respuesta inmediata, dando la impresión de que el martillo ha imantado la extremidad (fenómeno que aparece muy claramente en el reflejo braquiorradial). 2) Aumento del área de obtención del reflejo (área reflexógena). Es una de las circunstancias que han hecho describir como diferentes a reflejos obtenidos en lugares inhabituales. Así, por ejemplo, puede obtenerse el reflejo del cuádriceps percutiendo, con la pierna extendida, sobre el borde superior de la rótula (erróneamente denominado reflejo suprapatelar); en este caso se observa una elevación brusca de la rótula (a veces con clonus). 3) Difusión de la respuesta en músculos o grupos musculares habitualmente no implicados en la misma, que debe valorarse con cautela en el niño y, especialmente, en el lactante, el cual presenta normalmente una difusión de la respuesta que, si se tratase de un adulto, debería considerarse como anormal. En el neonato y en el lactante se observan a menudo respuestas asociadas. La más frecuente es una contracción de los aductores del muslo contralateral (reflejo aductor cruzado). Si bien en el lactante no tiene, por sí solo, un significado patológico, es siempre un signo de sospecha de espasticidad y una de las manifestaciones más precoces del síndrome de Little (véase cap. 23.12), por lo que deberá controlarse su evolución y la asociación de otros signos de este proceso (retracción de aductores, marcha en tijera). Con la excepción de aquellos casos en que la hiperreflexia es muy llamativa, una valoración comparativa es indispensable.

Clonus. Es la sacudida rítmica de un músculo como consecuencia de un estiramiento brusco y sostenido del mismo. Es una forma patológica del reflejo de estiramiento. En casos de una gran hiperreflexia puede presentarse de forma espontánea y conseguirse al menor estímulo. El *clonus rotuliano* se obtiene manteniendo constantemente desplazada la rótula hacia abajo y se manifiesta como un movimiento rítmico ascendente de la misma. Puede obtenerse también con la pierna en extensión percutiendo con el martillo sobre el dedo índice colocado en el borde superior de la rótula. El clonus aquíleo es explorado manteniendo el pie en flexión dorsal. Más raramente se puede obtener clonus de los dedos y de la mandíbula.

Inversión de los reflejos. La circunstancia paradójica de que al explorar un reflejo se obtenga una contracción de los antagonistas se ha denominado "inversión del reflejo". Este fenómeno se da cuando coinciden dos circunstancias: a) lesión central que provoca hiperreflexia y b) lesión periférica que causa arreflexia del músculo explorado. Así, al percutir sobre el tendón del tríceps braquial en lugar de la extensión del antebrazo sobre el brazo, se obtiene su flexión, es el llamado "reflejo paradójico del tríceps". En este caso concreto, el fenómeno indica lesión del arco reflejo del reflejo tricipital con conservación del bicipital y por ello el estímulo repercute en este último provocando su respuesta.

Contracción idiomuscular. La percusión sobre la masa muscular da lugar, normalmente, a una respuesta directa del músculo por estimulación mecánica. Se le denomina también "irritabilidad miotática". No debe confundirse con los reflejos de estiramiento. Está disminuido o ausente en las miopatías (véase cap. 24.7).

Reflejos cutáneos. Son producidos por estimulación de la piel o mucosas. A diferencia de los reflejos de estiramiento, no están provocados por la elongación muscular. En clínica los más útiles son: a) *reflejo corneal.* El contacto de una torunda de algodón con la córnea provoca el cierre de los párpados. Para evitar que esta respuesta sea debida a la visión del algodón (reacción visual-palpebral), se le indicará al niño que dirija la mirada hacia el lado contrario al ojo que se explora. La vía sensitiva va a través de la rama oftálmica del trigémino (V par) y la motriz por el facial (VII par). La respuesta es doble: cierre del ojo estimulado (reflejo directo) y del contralateral (reflejo consensual). Esto permite diferenciar si la lesión es del V o del VII par. En el primer caso no hay reacción directa ni consensual. En el segundo, la respuesta es únicamente consensual. b) *Reflejos abdominales.* Se exploran con el paciente en decúbito supino, procurando que la musculatura abdominal esté relajada. Puede utilizarse una cerilla de madera, un llavín o un depresor lingual también de madera, partido de tal forma que ofrezca algún fragmento puntiagudo. No es conveniente usar objetos extraños y mucho menos agujas que puedan atemorizar al niño. Se estimulará rozando la piel del abdomen desde los lados hasta la línea media. El estímulo no ha ser doloroso para evitar una reacción de defensa ni tan intenso como para provocar el reflejo miotático de los músculos abdominales. Los reflejos abdominales han sido subdivididos en: superior (epigástrico), medio (umbilical) e inferior (hipogástrico). Todos ellos consisten en la contracción de los músculos abdominales homolaterales con desviación de la línea alba y del ombligo hacia el área estimulada. En niños obesos o con cuadros abdominales agudos no se obtienen, pero son constantes en los bien musculados. c) *Reflejo cremastérico.* Consiste en la elevación del testículo dentro de las bolsas cuando se estimula la piel de la porción supero-interna del muslo. Precisa que los testículos hayan descendido a las bolsas. Hidrocele, varicocele y orquitis o epididimitis, bloquean la respuesta. d) *Reflejo plantar.* Será comentado al hablar del signo de Babinski. e) *Reflejo anal.* El pinchazo o contacto con la piel o mucosa en la región perianal provoca la contracción del esfínter externo. Este reflejo, llamado "anal superficial", debe distinguirse del "esfinteriano anal" provocado por la introducción de un dedo enguantado y que consiste en la contracción del esfínter interno.

Reflejo plantar y signo de Babinski. En el niño normal, la estimulación con un objeto duro de la planta del pie provoca la flexión plantar de los dedos. La forma ideal para valorar esta reacción es con el paciente en decúbito supino y la pierna extendida. El estímulo debe partir del talón, seguir el borde externo del pie y continuar a través de las articulaciones tarso-falángicas. Es necesario que el estímulo no sea doloroso a fin de evitar reacciones voluntarias de retirada que pueden enmascarar la respuesta. Ésta puede abolirse si el pie está frío o la pierna flexionada por la rodilla. En ciertas deformidades del pie (por ejemplo, pies cavos de la enfermedad de Friedreich), la respuesta no es valorable por la dorsiflexión permanente del dedo (*pseudoBabinski*). En caso de afectación de la

vía piramidal, provoca una respuesta consistente en la dorsiflexión marcada del dedo gordo y separación de los restantes dedos (*signo de Babinski*). Sin embargo, el reflejo plantar y el signo de Babinski no son los únicos tipos de respuesta a la estimulación plantar. Ésta puede consistir únicamente en la extensión de los dedos sin afectar especialmente al dedo gordo: reflejo plantar en extensión (que debe diferenciarse con el signo de Babinski en el que la dorsiflexión del dedo gordo es muy evidente), o bien en movimientos de los dedos que no llevan a flexión ni extensión clara: plantar indiferente. Puede no obtenerse ningún tipo de respuesta (reflejo plantar abolido). A veces se obtienen falsas respuestas en ausencia de lesión piramidal, como ocurre, por ejemplo, en atetosis o corea por la hipercinesia o cuando el músculo flexor corto del dedo gordo está paralizado por una lesión periférica. Por el contrario, lesiones extensas pueden mantener el dedo gordo en actitud permanente de extensión (Babinski espontáneo). Puede obtenerse en coma, sueño profundo, anestesia, etc. El significado patológico de estas respuestas ha de valorarse con suma cautela, comparando entre sí la reacción de ambas extremidades y repitiendo el examen en diferentes condiciones.

Se han descrito otras formas de obtención de la dorsiflexión de los dedos del pie en lesiones del sistema piramidal. Tienen menos valor que el signo de Babinski. Son útiles cuando la planta del pie no puede ser estimulada o cuando hay dudas en la respuesta. Las más importantes son: 1) *signo de Chaddock:* estimulación similar a la usada para el reflejo plantar, pero por debajo y alrededor del maléolo externo. 2) *Signo de Oppenheim:* presión intensa (algo dolorosa) con el pulgar e índice sobre la superficie anterior de la tibia desplazándose lentamente de arriba abajo. 3) *Signo de Gordon:* apretando fuertemente sobre los músculos de la pantorrilla. Nunca debería utilizarse el término de "Babinski negativo". Existe o no existe, pero no puede ser "negativo". Cuando la respuesta es atípica, debe describirse.

Valoración de los reflejos cutáneos. Tienen, además de un arco reflejo medular semejante al de los profundos, un segundo arco cortical. Los impulsos aferentes ascienden por la médula y tronco hasta el lóbulo parietal cerebral y los impulsos eferentes descienden por la vía piramidal o en íntima conexión con ella. Este largo trayecto los hace muy vulnerables a lesiones medulares. Así, una disociación entre reflejos superficiales y profundos (abolición de superficiales con exageración de profundos) tiene un significado importante de lesión piramidal, aunque la normalidad de los reflejos superficiales no la excluye. En los reflejos abdominales, la presencia de uno o dos de ellos (p. ej., el superior) con ausencia del restante o restantes, señala el nivel de afectación medular. Lesiones medulares de D9-D12 cursan con abolición de los reflejos abdominales medios o inferiores y por encima de D6, con abolición de todos ellos. El significado del reflejo plantar y del signo de Babinski ya ha sido mencionado al tratar los mismos.

RIGIDEZ Y ESPASTICIDAD

La *hipertonía* presenta características diferentes cuando es debida a alteración de las vías piramidales y cuando lo es de las extrapiramidales. A la primera se la denomina "espasticidad" y a la segunda, "rigidez", si bien esta división no es correctamente aplicada en algunos casos. Así, por ejemplo, se llama "rigidez de descerebración" a un estado que, según sus bases fisiopatológicas, debería denominarse "espasticidad descerebrada".

Espasticidad. Se caracteriza por: resistencia asimétrica, de predominio extensor, a los movimientos pasivos en las extremidades inferiores y flexor y pronador en las superiores, repercutiendo en el tono postural con tendencia a la flexión de la extremidad superior y extensión de la inferior (típica actitud hemipléjica); la resistencia al movimiento pasivo es más acentuada si éste es rápido; afecta preferentemente a la musculatura de las extremidades; la resistencia es mayor al iniciar el movimiento: al llegar a un cierto grado cede bruscamente (*fenómeno de la navaja de muelle*); se acompaña de hiperreflexia y, frecuentemente, de signo de Babinski; puede haber una abolición o disminución de los reflejos superficiales y, si la espasticidad es acusada o prolongada, determina retracción de los músculos afectos y, finalmente, contracturas fijas.

Rigidez. En este caso, el trastorno queda definido por: la resistencia a los movimientos pasivos es homogénea, tanto para los flexores como para los extensores (tubo de plomo); no varía con los movimientos rápidos ni se relaja bruscamente al llegar a un punto; puede notarse a lo largo de la movilización una discontinuidad del movimiento conocida con el nombre de "rueda dentada"; afecta, tanto a la musculatura de las extremidades, como a la del tronco; no se acompaña de hiperreflexia ni signo de Babinski.

Rigidez de descerebración. La sección (anatómica o funcional) del tronco cerebral por encima de la protuberancia, provoca un cuadro de espasticidad, caracterizado por: extensión exagerada de las cuatro extremidades con las superiores además en hiperpronación con flexión de los dedos; hiperextensión del tronco con opistótonos; hiperreflexia "de estiramiento" con clonus y signo de Babinski. Aunque generalmente, cuando se instaura, es una condición estable que finaliza bien con la muerte del paciente, bien con la resolución de la causa, a veces puede ser paroxística, en cuyo caso es frecuente una interpretación errónea como crisis comiciales. Por los estudios experimentales se conoce que la lesión debe localizarse entre el cuerpo cuadrigémino anterior (folículo superior) y las vías vestibulares. La sección de éstas provoca una abolición del cuadro. En la clínica se instaura cuando hay un estrangulamiento del mesencéfalo causado por la tienda del cerebelo, hecho que ocurre en meningitis basilares, tumores de fosa posterior, hidrocefalia, hipertensión endocraneal brusca, etc. No debe confundirse con la rigidez por decorticación, en la cual las extremidades superiores están en flexión y aducción por desconexión fisiológica entre la corteza y las estructuras cerebrales subcorticales. Se observa en las fases terminales de procesos desmielinizantes, como leucodistrofia metacromática y adrenoleucodistrofia (véase cap. 23.25).

FUERZA

Al examinar la fuerza, no hay que limitarse a la valoración de la potencia de una contracción muscular. Ésta es únicamente una faceta. Deberá prestarse atención a la fatigabilidad, grado y tipo de movimiento y variación de la potencia ante los ejercicios repetidos. La disminución de fuerza puede ser generalizada o localizada. Si la alteración es discreta, se denomina "paresia" y, si es importante, "parálisis". Cuando afecta a un hemicuerpo, hemiparesia o hemiplejía, si afecta a las extremidades inferiores, paraparesia o paraplejía y, al afectar únicamente una extremidad, monoparesia o monoplejía. Cuadriplejía o tetraplejía son sinónimos: indican debilidad muscular en las cuatro extremidades. El examen de la fuerza se inicia valorando la actitud y actividad espontáneas del paciente. Un brazo que permanece pegado al tronco, utilización preferente o única de una mano para coger objetos, pueden orientar hacia una paresia discreta, en ocasiones ignorada por la propia familia. Cuando la afectación es importante, son los mismos padres los que alertan acerca de la localización del déficit. La valoración de la fuerza puede hacerse de varias formas, pero la más difundida es la *escala de la British Medical Association*: 0: ningún tipo de contracción muscular apreciable. 1: indicios de contracción (visuales o por palpación del músculo) pero sin movimiento de las articulaciones. 2: movimiento de articulación aunque no vence la gravedad. 3: movimiento articular completo que vence la gravedad. 4: movimiento articular completo que vence la gravedad y resistencia. 5: movimiento normal.

Una maniobra clásica para valorar la fuerza de la musculatura de la cintura pelviana es la *maniobra de Gowers*. Los niños con debilidad a ese nivel pasan de la posición de echado en supino a la de pie de una manera peculiar: primero giran a prono y luego se enderezan apoyándose con las manos en las rodillas (trepan por las rodillas). Esta segunda parte de la maniobra es indicativa de defecto de fuerza proximal pero, en el niño menor de 3 años, la primera parte, es decir, girar de supino a prono no es patológica, pero es sospechosa de defecto motor leve cuando lo hace un niño mayor de esa edad (véase cap. 24.6).

La *atrofia muscular* es difícil de apreciar en el lactante por el abundante panículo adiposo que la puede camuflar. Se puede ver en la lengua en atrofias espinales, donde aparece "arrugada" y geográfica. También es asequible a la palpación el pectoral. En el niño mayor puede objetivarse la pérdida de masa muscular, especialmente si ocurre a nivel de la

cintura escapular (deltoides, supra e infraespinosos). Si la atrofia es unilateral o asimétrica es más fácilmente valorable. Las *fasciculaciones* son contracciones de fibras musculares aisladas que no llegan a producir movilización articular. Se aprecian como leves ondulaciones vermiformes subcutáneas. Como ocurre en la atrofia muscular, no son visibles en el lactante excepto en la lengua. Son características de las atrofias espinales. *Hipertrofia muscular de consistencia gomosa* puede verse en gemelos, cuádriceps crural y deltoides en la distrofia muscular de Duchenne, así como en la miotonía congénita.

Valoración clínica de los trastornos de fuerza. A menudo cuando el niño o, más frecuentemente los padres, se quejan de debilidad muscular, no existe en realidad disminución de la potencia muscular. "Cansancio", "debilidad" y "fatiga" son términos de uso popular atribuidos a debilidad muscular pero, que en realidad, indican astenia, apatía o depresión. Por el contrario, la auténtica pérdida de fuerza suele pasar, a menos que sea aguda, fácilmente desapercibida por el paciente o sus familiares. Ante un paciente con debilidad muscular, se deberá intentar dar respuesta a las siguientes preguntas referentes a la pérdida de fuerza: ¿es aguda o de aparición y progresión lenta?; ¿es generalizada, segmentaria o localizada? Y, si es generalizada, ¿es de predominio proximal o distal?; ¿hay o no atrofia muscular?; ¿los reflejos de estiramientos son normales o están disminuidos, abolidos o aumentados?; ¿hay trastorno de la sensibilidad?

COORDINACIÓN

Implica la ejecución de un movimiento con exactitud y con el menor gasto posible en energía y tiempo. Es una función que realiza fundamentalmente el cerebelo. Para ello precisa recibir información de la posición de las extremidades y del grado de contracción de los músculos, lo cual realiza a través de las terminaciones propioceptivas de los husos musculares, tendones y articulaciones que le llegan por las vías espinocerebelosas. Precisa, asimismo, información vestibular, táctil y visual. Del cerebelo parten vías eferentes que van, por una parte, al cerebro con conexiones previas en los núcleos del tronco cerebral (rojo, olivar) y, por otra, a la médula, también con conexiones en los mismos núcleos del tronco. A la falta de coordinación se le llama ataxia (véase cap. 23.14).

Examen de la coordinación. Se hace por segmentos. En las *extremidades superiores*, las maniobras más útiles son: 1) *prueba dedo-nariz:* se indica al paciente que extienda el brazo a la altura del hombro y que, lentamente, lo dirija a tocarse la punta de la nariz. Se hará con ojos abiertos y cerrados. Esta última situación permite determinar si el defecto es debido a una alteración en la información que sobre la posición de la extremidad debería llegar al cerebelo. Prescindiendo de la ayuda de la visión, la única fuente de información acerca de la posición de la extremidad en el espacio es la propioceptiva. En una lesión cerebelosa, el dedo sobrepasa su objetivo, corrige en exceso y, tras varias tentativas, acaba alcanzando la nariz (*dismetría*). En un defecto de las vías propioceptivas, el dedo alcanza la nariz únicamente buscándola en el espacio. La prueba puede dificultarse haciendo que el sujeto toque con su índice el dedo del examinador, luego la nariz y, finalmente, vuelva a tocar el dedo del examinador. 2) *Movimientos alternos con las manos:* el niño, sentado, golpeará alternativamente con la palma y dorso de la mano sus muslos en un movimiento rápido de pronación y supinación; se observarán la rapidez y exactitud del movimiento y, obviamente, si hay clara asimetría. 3) *Marionetas:* explora igual que el ejercicio anterior y el siguiente la *disdiadococinesia* (*diadocos* = sucesivo) o defecto en la inervación recíproca de agonistas y antagonistas; hay una incapacidad para interrumpir una acción y seguir inmediatamente con la opuesta; en posición de "manos arriba", se le enseñará el movimiento rápido de pronosupinación de las manos, que el paciente no puede ejecutar al ritmo normal. 4) *Fenómeno del rebote de Gordon-Holmes:* con el paciente sentado, el examinador le ordenará que haga fuerza para flexionar el antebrazo sobre el brazo contra la resistencia de la mano del examinador. Cuando el niño esté ejerciendo una fuerza claramente apreciable se le dejará ir el brazo. Se verá si éste frena el movimiento de flexión o si el antebrazo se dispara incontroladamente. El examinador, con el otro brazo, protegerá la cara del sujeto para evitar que se la golpee. Estas pruebas únicamente pueden aplicarse cuando el niño es capaz de colaborar. En el pequeño hay que limitarse a observar cómo se lleva un objeto o cuchara a la boca, cómo introduce un aro en un palo, o quizás el ejercicio más fácil: cómo tapa con su capuchón un bolígrafo.

En las *extremidades inferiores*, el número de pruebas es menor: 1) con el niño echado se le indica que dé una patada, primero con una pierna, luego, con la otra, a la mano del examinador, situada a unos 40-50 cm del plano del lecho. 2) Prueba talón-rodilla: en posición decúbito supino se indica que con el talón el paciente toque su rodilla contralateral y vaya descendiendo lentamente hacia el pie siguiendo el borde de la tibia. En el examen de la coordinación es esencial la marcha.

MARCHA

A partir de los 3-4 años, el niño sin trastorno camina prácticamente sin darse cuenta, pues este movimiento es uno de los más automatizados. Al caminar, el peso del cuerpo se carga alternativamente en una y otra extremidad inferior, asociándose a un balanceo de la pelvis. Es preciso familiarizarse con la observación de la marcha del niño para poder apreciar defectos finos. El primer paso es decirse "este niño no anda bien" y luego analizar dónde está el defecto. Se dispondrá de un espacio donde el niño pueda andar holgadamente al menos diez pasos. Primero se hará ir y volver, sin instrucción alguna, 2-3 veces, luego se le hará andar de puntillas, de talones, sobre el borde externo de los pies, en "tándem" (un pie delante de otro siguiendo una línea), saltando alternativamente sobre un pie y, finalmente, a la carrera. No es posible describir aquí los variados tipos de marcha, pero sí los más significativos en patología neurológica. *Marcha hemipléjica:* la mano del lado afecto tiende a permanecer pegada al tronco y en ligera semiflexión del antebrazo sobre el brazo. La rodilla se flexiona con dificultad y el pie está rotado hacia dentro apoyando su punta. El zapato se desgasta por la punta y el borde externo. En ocasiones, para compensar el equinismo se desarrolla un genu recurvatum, el cual puede ser la anomalía más aparente. Si el defecto es ligero, puede ser únicamente evidente a la carrera, la cual siempre exagera el trastorno. *Marcha en tijera:* es característica de la tetra o paraparesia espástica. Por la hipertonía de los aductores, las piernas tienden a entrecruzarse. Las rodillas "chocan" al caminar. Las piernas se desplazan hacia delante con sacudidas rígidas y llamativos movimientos de las caderas. *Marcha atáxica:* ampliada la base de sustentación separando las piernas, el atáxico se desplaza como el marino por la cubierta de un barco, balanceándose. Oscila hacia delante y los lados. El tronco está inclinado hacia delante. Algunos niños persiguen de esta manera titubeante, con movimientos bruscos, su eje de gravedad. Parece que van a caerse y, curiosamente, lo hacen mucho menos de lo que parecería lógico. *Marcha dandineante o anadeante* (*dandy*, en inglés = pato): es propia de las miopatías aunque la puede producir cualquier proceso que curse con debilidad de la cintura pelviana. Hay una hiperlordosis lumbar. El paciente se bambolea lateralmente.

Movimientos involuntarios anormales. Véase el capítulo 23.13.

PARES CRANEALES

Nervio olfatorio (I par). Su examen es muy difícil en el niño y prácticamente imposible en el lactante. Su interés es escaso. Deben utilizarse sustancias con las que el niño esté familiarizado como un perfume, chocolate, etc. Se evitarán alcohol, cloroformo, amoníaco, vinagre, que tienen una acción irritativa sobre el trigémino. La pérdida de olfato (*anosmia*) es rara pero puede observarse en hidrocefalia, meningitis, fracturas de base del cráneo o malformaciones (holoprosencefalia).

Nervio óptico (II par). La semiología de la visión es tratada en el capítulo 26.1, recordando aquí el interés del reflejo pupilar fotomotor, la acomodación, la agudeza visual, la campimetría y el fondo de ojo.

Nervio motor ocular común (III par). Nervio patético (IV par). Generalmente son explorados, junto con el VI par o motor ocular externo,

en cuanto a su función motora (movimientos directos de ojos y párpados). Aparte de los distintos actos motores, se tomará nota de los reflejos pupilares y las funciones parasimpáticas (pupila).

Nervio trigémino (V par). La rama motora inerva los músculos masticadores (masetero, temporal y pterigoideo). La lesión de esta rama causa, en el lado afecto, disminución de la contracción de los músculos masetero y temporal, la cual se puede apreciar por palpación de los mismos cuando el paciente cierra firmemente la boca; a la apertura de la boca, desviación de la mandíbula inferior hacia el lado afecto (por acción de los pterigoideos externos contralaterales); dificultad de mover la mandíbula inferior hacia el lado sano. Si es una lesión central (cortical), únicamente produce signos cuando es bilateral por cuanto, como ocurre con la rama superior del facial, la inervación es doble (directa y cruzada). La rama sensitiva transmite los impulsos sensitivos de la cara. Su examen se rige por los principios para la sensibilidad (véase después). El trigémino participa en dos reflejos de interés: reflejo corneal y maseterino. Las principales causas de lesión del V par son: glioma del tronco, siringobulbia, polirradiculoneuritis y fracturas del cráneo.

Nervio facial (VII par). Si el trigémino es el nervio "sensitivo" de la cara, el facial es el motor. Únicamente posee un pequeño fascículo de fibras sensitivas que recogen la sensibilidad del conducto auditivo externo y del gusto de los dos tercios anteriores de la lengua, denominado nervio intermedio de Wrisberg. Por el nervio facial discurren, asimismo, fibras secretoras para glándulas lacrimales y salivales (excepto la parótida). Para explorar el nervio facial es útil seguir el siguiente orden: observación atenta de la actividad espontánea facial prestando atención a la existencia de asimetrías en la abertura palpebral, los surcos nasogenianos, desviación de la comisura bucal al hablar, sonreír o en el llanto; observación del grado de contractura al cierre de los párpados. En las paresias discretas las pestañas del lado afecto emergen más que en el sano; acción de silbar, dirigir la boca hacia los lados, "enseñar los dientes"; contractura del músculo superficial del cuello. Con estas pruebas, se puede llegar a las siguientes conclusiones: la motilidad está afectada unilateralmente por igual tanto en la porción superior (palpebral), como en la inferior (bucal): corresponde a una afectación del núcleo (protuberancia) o del tronco nervioso (parálisis periférica); la motilidad está afectada única o predominantemente en la porción inferior (bucal): corresponde a una lesión por encima del núcleo (parálisis central). Esta diferencia se debe a que las fibras corticales que llegan a la región nuclear que inerva la porción superior provienen, tanto del hemisferio contralateral, como del homolateral (cruzada y directa). Motilidad afectada bilateralmente: es propia de una lesión bilateral que generalmente es periférica (véase cap. 23.23).

Una forma peculiar de afectación de la motilidad facial es la debida a aplasia o *hipoplasia del músculo depresor del ángulo oris*. Este defecto congénito se manifiesta durante el llanto. En vez de desplazarse hacia abajo todo el labio inferior, sólo lo hace el lado sano. No debe ser confundido con una parálisis facial por trauma obstétrico. Tras una parálisis facial periférica, puede quedar como secuela una *contractura* que puede conducir a una errónea impresión de paresia facial del otro lado. Se asocia en casos graves a espasmos faciales constituidos por contracciones repetitivas, espasmódicas, clónicas y a veces tónicas, de la musculatura facial en el lado de la lesión. Más frecuentemente se aprecia el signo de Marín Amat: contracción del párpado del lado sano de la lesión al hacer el gesto de silbar. Se trata de una sincinesia facio-facial en la que la contracción del orbicular de los labios provoca la del orbicular de los párpados. No debe confundirse con el *signo de Marcus Gunn*, en el que la abertura de la boca determina la elevación del párpado (sincinesia congénita entre el VII y el III pares).

La rama sensitiva del facial tiene poco interés y es de difícil examen. La zona del conducto auditivo externo, cuyas sensaciones recoge el facial (a través del nervio intermediario de Wrisberg) está, asimismo, inervada por el trigémino, nervio faríngeo y 2º y 3er nervios cervicales, lo que obliga a ser cautos en su valoración. El sentido del gusto en los 2/3 anteriores de la lengua es conducido por el facial pero el examen es difícil. Puede usarse algodón empapado en agua azucarada o sal y aplicarlo en la porción distal de la lengua.

Nervio auditivo (VIII par). La valoración selectiva de la función auditiva y de la función vestibular es una parte importante de la exploración neurológica. Los RN normales dejan brevemente de succionar cuando se hace sonar una campanilla pero, después de varios estímulos, las pausas desaparecen porque se produce una habituación; sin embargo, los que tienen anomalías neurológicas no se habitúan. Los lactantes con audición normal giran la cabeza hacia la fuente de un sonido (campanilla, sonajero, palmada, etc.) y, hacia los 3 meses de edad, miran en la dirección de la fuente del sonido. Los niños con mala audición suelen tener crisis de irritabilidad y alteraciones del lenguaje. Los factores de riesgo que indican la necesidad de pruebas para valorar la audición (otoemisiones acústicas, potenciales evocados del tronco del encéfalo) durante los primeros meses de vida incluyen los antecedentes familiares de sordera, la prematuridad, asfixia grave, utilización de fármacos ototóxicos en el período neonatal, hiperbilirrubinemia, anomalías congénitas de la cabeza o del cuello, meningitis bacteriana e infecciones congénitas por rubéola, toxoplasmosis, herpes y CMV. La preocupación de los padres suele ser un indicador fiable de afectación de la audición y demanda una valoración formal de la función auditiva (véase cap. 16.4).

La función vestibular puede evaluarse mediante la *prueba calórica*. Se introduce con una jeringa alrededor de 5 mL de agua helada en el conducto auditivo externo con la cabeza del paciente elevada 30 grados con respecto a la horizontal. En los pacientes obnubilados o comatosos con una función intacta del tronco del encéfalo, existe una rápida desviación de los ojos hacia el lado del estímulo. En el paciente despierto, en estado de alerta, se utiliza una cantidad menor de agua helada (0,5 mL). Su introducción produce un nistagmo con el componente rápido en dirección opuesta a la del laberinto estimulado. La ausencia de respuesta implica una disfunción grave del tronco del encéfalo y del fascículo longitudinal medial. Si la exploración otoscópica revela una rotura de la membrana timpánica, la prueba no debe realizarse.

Nervio glosofaríngeo (IX par). Recoge la sensibilidad del tercio posterior de la lengua (fibras gustativas) y de la mucosa de la rinofaringe e inerva los músculos constrictores de la faringe y estilofaríngeo. Se explora tocando la pared posterior de la faringe con un depresor lingual. Su respuesta es una contractura rápida de la faringe asociada generalmente a náusea.

Nervio vago o neumogástrico (X par). Es el nervio motor del velo del paladar y faringe. A través de los ganglios simpáticos envía fibras vegetativas a la mayoría de las vísceras abdominales. Su lesión provoca una parálisis del velo del paladar que se manifiesta con trastornos de deglución y voz nasal. A la exploración se aprecia una desviación de la úvula hacia el lado sano cuando el paciente dice "aah". La afectación de su rama denominada recurrente induce una parálisis de la cuerda vocal del mismo lado.

Nervio espinal (XI par). Inerva los músculos trapecio y esternocleidomastoideo. El primero se explora pidiendo al niño que encoja los hombros contra resistencia y el segundo indicando que gire la cabeza hacia un lado y luego hacia el otro, y comparando el resalte muscular.

Nervio hipogloso (XII par). Inerva la musculatura de la lengua. Su lesión se manifiesta por atrofia de la hemilengua correspondiente. Al protruirla se desvía hacia el lado paralizado. Las lesiones de estos últimos pares craneales son raras, acompañan a hemiparesias contralaterales en los tumores del tronco cerebral, donde no es raro que la afectación de estos pares sea bilateral.

SENSIBILIDAD

La información que se obtiene no es directa, sino es transmitida por el paciente; por ello es una de las exploraciones más difíciles en el niño. Se procurará dejarla para el final del examen. En muchas ocasiones, es preciso repetirla en diferentes sesiones antes de tener la seguridad de que los datos obtenidos son fiables.

Sensibilidad superficial y profunda. La primera comprende: tacto, dolor y temperatura. La sensibilidad profunda abarca: sentido de posición, vibratoria y dolor de estructuras profundas (músculos, ligamentos). Para el *examen de la sensibilidad* se precisan: torundas de algodón (táctil), alfiler o ruedecita con clavitos alrededor (dolor), tubos de ensayo con agua caliente y fría (térmica), juego de diapasones (vibratoria). La técnica para los diferentes tipos de sensibilidad superficial es idéntica, variando únicamente el instrumento de exploración. Es imprescindible que el niño colabore, esté tranquilo y relajado. Se le explicará previamente qué se le va a hacer y se le taparán los ojos con un trapo o la misma madre con sus manos. Ante todo se debe asegurar que el niño comprende lo que se le va a pedir. A lo largo del examen se comprobará la fiabilidad de sus respuestas. Por ejemplo sin llegar a tocarle con el algodón se le preguntará si lo nota. Las preguntas serán arrítmicas para que el niño no pueda prever el estímulo o la pregunta. Es aconsejable iniciar el examen por las extremidades inferiores e ir ascendiendo con estímulos simétricos a lo largo del tronco, extremidades superiores, cuello y cara. Si en una zona no percibe o percibe menos el estímulo, se irá de la parte insensible a la sensible marcando con un lápiz dermográfico los límites del área defectuosa.

Para el *examen de la sensibilidad térmica* se apoyarán en la piel los tubos de ensayo caliente y frío aleatoriamente. La *sensibilidad vibratoria* requiere aplicar la base del diapasón sobre las superficies óseas de los tobillos, rodillas, caderas y muñecas. Siempre se hará vibrar el diapasón, pero unas veces se bloqueará previamente y el niño deberá decir si percibe la vibración o no. Se le puede enseñar en qué consiste la vibración aplicándolo, antes de iniciar el examen, sobre los dientes. La *sensibilidad artrocinética* es examinada en el dedo gordo de los pies. Se le indicará que no haga ningún movimiento voluntario con el mismo. Sosteniéndolo por sus bordes laterales, se le desplaza hacia arriba o hacia abajo. El niño deberá señalar correctamente su posición. En las extremidades superiores, el examinador llevará una mano del niño a un punto del espacio y le indicará que vaya a tocarlo con la otra mano. Evidentemente, sin ayuda visual. El examinador tendrá, muchas veces, que contentarse con una apreciación grosera, utilizando tretas como pinchar o tocar en la zona sospechosa de déficit mientras está distraído.

Valoración de los trastornos de sensibilidad. El déficit de sensibilidad es muy útil para determinar el nivel y topografía de una lesión medular. En el niño es difícil que éste participe lo suficiente como para delimitar con precisión una lesión del nervio periférico. En su trayecto desde el receptor periférico hasta el cerebro, las fibras nerviosas que transmiten la sensibilidad se agrupan y reagrupan entre sí, siendo difícil retener en la memoria las relaciones longitudinales y áreas de acción de las diferentes fibras nerviosas sensitivas, así como de las vías motrices adyacentes. Es, pues, aconsejable, ante una situación clínica compleja, recurrir a gráficas y esquemas de los tratados de anatomía y exploración. Aunque los trastornos de sensibilidad se consideran manifestaciones de lesión medular o periférica, la *astereognosia* indica un trastorno cortical. Es frecuente hallarla en la llamada hemiplejía infantil congénita.

Sistema autonómico o neurovegetativo. Este sistema inerva vasos sanguíneos, vísceras, glándulas salivales o lacrimales y la musculatura lisa (véase cap. 23.27). Los reflejos del SNA, que son funciones de los diversos pares craneales, están referidos en ellos. Lo mismo ocurre con los implicados en el sistema visual. Los principales signos de disfunción autonómica se empiezan a obtener de la observación general del paciente: palidez, eritema o cianosis de la piel, sudoración excesiva, disminuida o aun anhidrosis. Diversas pruebas farmacológicas con atropina, histamina, acetilcolina y pilocarpina, son utilizadas para el examen de la función vegetativa (véase cap. 23.27).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Punción lumbar y examen del líquido cefalorraquídeo

El examen del LCR es esencial para confirmar el diagnóstico de meningitis, encefalitis y hemorragia subaracnoidea y, con frecuencia, es útil para evaluar los trastornos desmielinizantes, degenerativos y la presencia de células tumorales en el espacio subaracnoideo. La preparación del paciente es importante para realizar con éxito el procedimiento. Un ayudante con experiencia desempeña un papel fundamental para colocar, sujetar y tranquilizar al paciente. La piel se limpia extensamente con un agente antiséptico y se sitúa al paciente en posición de decúbito lateral o bien sentado con las piernas cruzadas. El médico debe utilizar bata y guantes estériles. Un ayudante mantiene la espalda del paciente flexionada para aumentar los espacios intervertebrales. Los interespacios ideales para la punción lumbar (PL) son L3-L4 o L4-L5, que se determinan dibujando una línea horizontal imaginaria desde una espina ilíaca anterosuperior hasta la otra. La piel y el tejido subyacente se anestesian (véase cap. 27.4) con un anestésico local. A continuación se introduce la aguja biselada de calibre 21 ó 23, de 2,5 a 5 cm, con una guía ajustada, en el plano mediosagital dirigiéndola ligeramente en sentido cefálico. La guía se extrae con frecuencia a medida que la aguja se va introduciendo lentamente para comprobar si fluye el LCR. Cuando la aguja atraviesa la duramadre y entra en el espacio subaracnoideo, se percibe una disminución de la resistencia. Puede colocarse un manómetro y una llave de tres pasos para determinar la presión del LCR. La presión de apertura en posición de decúbito relajada es, por término medio, de 100 mm de agua. La causa más frecuente de elevación de la presión de apertura es el paciente que llora, no colabora y se mueve. La presión se registra de forma más fiable cuando el niño se sitúa cómodamente con la cabeza y las piernas extendidas.

El líquido se recoge en tres tubos, siendo suficiente de 1 a 2 mL en cada uno: el primero para estudio microbiológico, el segundo para estudio bioquímico (glucosa, proteínas) y el tercero para recuento de células y estudio del sedimento. A veces es recomendable recoger un mayor volumen en un cuarto tubo, para determinaciones especiales (IgG, estudio de antígenos, lactato y piruvato). La muestra para microbiología debe procesarse inmediatamente, y lo mismo ocurre para la determinación de glucosa. Una vez recogida la cantidad deseada, se coloca de nuevo el mandril y se retira la aguja. En el lugar de la punción, por espacio de 5 minutos, se aplica compresión oblicua con torunda, desplazando la superficie de la piel de los planos profundos, para facilitar la oclusión del conducto labrado por la aguja, por el que puede fluir LCR.

Las *contraindicaciones* son: 1) sospecha de hipertensión endocraneal debida a una lesión ocupante de espacio en el encéfalo o médula espinal; 2) síntomas y signos de herniación cerebral en un niño con probable meningitis; 3) enfermedad crítica; 4) infección cutánea en el lugar de la PL: y 5) trombocitopenia. En el primer caso se puede producir una herniación transtentorial o de las amígdalas cerebelosas después del procedimiento. La inspección del fondo de ojo para detectar la presencia de edema de papila es obligado antes de proceder a la realización de la PL. En el segundo caso, los síntomas y signos incluyen, al margen de anomalías respiratorias, postura de descerebración o decorticación, una crisis tónica generalizada, anomalías del tamaño y de la reacción pupilar, y ausencia de la respuesta oculocefálica con desviación oculomotora fija de los ojos. Estos niños deben tratarse inmediatamente con los antibióticos intravenosos adecuados y trasladarlos a la unidad de cuidados intensivos para su estabilización y para la realización de estudios de imagen antes de contemplar la posibilidad de una PL. Puesto que el estado clínico de los niños con una meningitis bacteriana no tratada puede deteriorarse rápidamente, la demora de PL y el inicio del tratamiento antibiótico adecuado mientras se esperan los resultados de la TC o RM pueden ser el factor determinante entre la recuperación o las complicaciones graves y la muerte. En el tercer caso, en raras ocasiones, PL se suspende temporalmente, porque el procedimiento puede producir una parada cardiorrespiratoria. En esta situación, se extraen hemocultivos, se administran antibióticos y medidas de soporte y, cuando el paciente está estabilizado, la PL puede realizarse de forma segura en circunstancias más controladas. En la cuarta circunstancia, cuando el examen del LCR es urgente en un paciente con una infección cutánea en el lugar de la PL, está indicada la punción ventricular o en la cisterna magna por un médico experimentado. En el quinto caso, la trombocitopenia, con un recuento plaquetario menor de 20 x 10^9/L, puede causar una hemorragia incontrolada en el espacio subaracnoideo.

El LCR es incoloro como el agua. El LCR turbio se debe a un elevado número de leucocitos o hematíes. El LCR normal contiene hasta 5 leucocitos/mm^3, pero en el RN puede tener hasta 15/mm^3. Las *células*

Cuadro 23.1.6. Principales causas de disociación albuminocitológica en enfermedades neurológicas

Polirradiculoneuritis	Síndrome de Guillain-Barré
Bloqueo medular	Síndrome de Froin
Tumores	Por bloqueo medular Tumor de plexos coroideos
Infecciones	Mononucleosis infecciosa Mielitis necrótica Enfermedades exantemáticas Meningitis tuberculosa Poliomielitis (fase tardía) Toxoplasmosis
Enfermedades toxoalérgicas	Acrodinia, intoxicación Pb Vacunaciones
Enfermedades metabólicas	Porfiria aguda. Leucinosis Enfermedades neurodegenerativas

polimorfonucleares (PMN) siempre son anormales en un niño, aunque en un neonato pueden estar presentes 1-2/mm^3. La presencia de PMN debe despertar la sospecha de un proceso patológico. Un recuento elevado de PMN sugiere una meningitis bacteriana o la fase precoz de una meningitis aséptica. La linfocitosis en el LCR indica una meningitis aséptica, tuberculosa o fúngica, trastornos desmielinizantes, tumores cerebrales o medulares, trastornos inmunológicos incluyendo vasculitis, e irritación química (metotrexato intratecal). La tinción de Gram del LCR es esencial en la investigación de la sospecha de meningitis bacteriana (véase cap. 23.10). Cuando existe la posibilidad de una meningitis tuberculosa o fúngica, se utilizan la tinción ácido-alcohol resistente y la preparación de tinta china. El líquido se coloca en un medio de cultivo adecuado basándose en los hallazgos clínicos y en los de su análisis.

El LCR normal no contiene *hematíes*. La presencia de eritrocitos indica una punción traumática o una hemorragia subaracnoidea. El LCR hemático debe centrifugarse inmediatamente. El sobrenadante de una punción hemática es claro, mientras que, en presencia de una hemorragia subaracnoidea, es xantocrómico. En caso de punción traumática, se observa un aclaramiento progresivo del LCR hemático durante su recogida. La presencia de hematíes crenados no diferencia una punción traumática de una hemorragia subaracnoidea. La xantocromía también puede deberse a hiperbilirrubinemia, carotinemia o una elevación marcada de las proteínas en el LCR.

La cifra normal de *proteínas* del LCR varía desde 10-40 mg/dL en el niño hasta 120 mg/dL en el neonato, y disminuyen hasta el nivel normal de la infancia hacia los 3 meses de edad. Pueden estar elevadas en muchos procesos, incluyendo los trastornos infecciosos, inmunológicos, vasculares y degenerativos, así como en los tumores encefálicos y medulares. En algunas entidades neurológicas existe *disociación albuminocitológica* (Cuadro 23.1.6). Se incrementan después de una punción hemática hasta 1 mg/dL por cada 1.000 mm^3. La elevación de la inmunoglobulina G (IgG), que normalmente representa alrededor de un 10% de las proteínas totales, se observa en la panencefalitis esclerosante subaguda, en la encefalomielitis postinfecciosa y en algunos casos de esclerosis múltiple. Cuando se sospecha el diagnóstico de esclerosis múltiple, deben examinarse en el LCR las bandas oligoclonales.

La concentración de *glucosa* en el LCR es, en los niños sanos, aproximadamente el 60% de la glucemia. Para evitar un falso cociente glucorraquia/glucemia en los casos de posibles meningitis, es aconsejable extraer la muestra de sangre antes de realizar la PL, estando el niño relativamente tranquilo. La *hipoglucorraquia* se observa en las enfermedades meníngeas difusas (especialmente en las meningitis bacteriana y tuberculosa), y en el síndrome de deficiencia en el transportador 1 de glucosa (rara entidad, que habitualmente se manifiesta en el lactante por: crisis epilépticas sin respuesta al tratamiento anticomicial habitual, retraso en el neurodesarrollo, microcefalia adquirida). También puede cursar con cifras bajas de glucorraquia la afectación neoplásica extensa de las meninges, la hemorragia subaracnoidea, las meningitis fúngicas y, en ocasiones, la meningitis aséptica.

El LCR también puede ser analizado en busca de antígenos específicos (p. ej., la aglutinación con látex si se sospecha meningitis) y para el estudio de diversas enfermedades metabólicas, como determinaciones de lactato y piruvato, aminoácidos, ácidos orgánicos, neurotransmisores o sus metabolitos.

Punción subdural. Esta técnica puede estar indicada para establecer el diagnóstico de un derrame o hematoma subdural. Se utiliza una aguja roma, de bisel corto, del calibre 20 y con mandril. Se aborda el espacio subdural por el borde lateral de la fontanela anterior o a lo largo del límite superior de la sutura coronal, a 2-3 cm, como mínimo, de la línea media, para evitar una lesión del seno sagital subyacente. Después de la correspondiente preparación y desinfección del cráneo, incluyendo el afeitado del cabello en la zona de intervención, se coloca al paciente en decúbito supino, firmemente sujeto por un ayudante. Una vez realizada la anestesia local, se hace avanzar lentamente la aguja con su mandril a través de la piel y del tejido subyacente, con un movimiento en "z" hasta atravesar la duramadre, momento en que se percibe una brusca disminución de la resistencia. Hay que evitar que la aguja penetre en la corteza cerebral que, en el lactante, se encuentra aproximadamente a 1,5 cm de la superficie cutánea. Se recoge el líquido subdural, que puede salir a chorro, y se envía para determinación de proteínas, recuento celular y cultivo. El color del líquido puede ser xantocrómico, rojo vivo o de un marrón oleoso (dependiendo de la antigüedad del derrame subdural). Puede estar indicada la realización de una punción subdural bilateral, pues los derrames subdurales suelen ser bilaterales. La cantidad de líquido extraído en cada lado no debe sobrepasar los 15-20 mL, para evitar un hemorragia secundaria al desplazamiento brusco del contenido endocraneal. Al concluir el procedimiento se aplica un apósito estéril y el niño se coloca en posición de sentado, lo que tiende a prevenir la fistulización de líquido por el lugar de la punción.

Punción ventricular. Se utiliza para la extracción de LCR en el tratamiento de la hipertensión endocraneal grave asociada a hidrocefalia cuando fallan las medidas conservadoras. El procedimiento no debe realizarse por pediatras excepto en el caso de que la vida del paciente peligre y no esté disponible un neurocirujano. En el lactante la técnica es similar a la punción subdural. Se sitúa una aguja ventricular de calibre 20 con guía en el borde lateral de la fontanela anterior y se dirige hacia el canto interno del ojo ipsilateral. La aguja se introduce lentamente y la guía se extrae con frecuencia para comprobar si sale LCR. Habitualmente el ventrículo se encuentra a unos 4 cm de la superficie cutánea.

NEURORRADIOLOGÍA

Radiografía de cráneo. Puede demostrar fracturas, craneosinostosis, anomalías congénitas, defectos óseos, calcificaciones intracraneales, signos indirectos de dilataciones quísticas y de acumulaciones subdurales asimétricas y signos de hipertensión endocraneal. La hipertensión endocraneal aguda produce una separación de las suturas, mientras que la erosión de las apófisis clinoides posteriores, el agrandamiento de la silla turca y el aumento de la impronta de las circunvoluciones cerebrales sugieren una hipertensión endocraneal de larga evolución. También es útil para una visión global del marco óseo raquídeo (impresión basilar, disrafismos).

Ecografía craneal transfontanelar. Limitada a los RN y lactantes con la fontanela abierta, es una herramienta diagnóstica de primera línea en estas edades, que permite detectar, entre otros, la presencia de leucomalacia periventricular, hemorragias intracraneales (hemorragia ventricular y su graduación), hidrocefalia, colecciones subdurales (efusión subdural transitoria, empiema subdural, colección subdural crónica), abscesos cerebrales, aracnoiditis, ventriculitis, atrofia cerebral, quistes (ependimarios, porencefálicos y subaracnoideos), infartos hemorrágicos-isquémicos, malformaciones congénitas y tumores endocraneales. Esta técnica también se utiliza de forma intraoperatoria en los niños mayores para colocar derivaciones, localizar pequeños tumores y guiar biopsias con aguja. Por otra parte, el perfeccionamiento del sistema Doppler, derivado

del ultrasonido ha ampliado y complementado sus posibilidades permitiendo un diagnóstico morfofuncional, al conocerse las velocidades de los flujos sanguíneos, los índices de resistencia y de pulsatilidad vasculares cerebrales (Doppler transfontanelar y transcraneal), de gran importancia en edema cerebral, hidrocefalia, hipertensión endocraneal, poliglobulia y malformaciones arteriovenosas.

Tomografía computarizada. TC es un procedimiento diagnóstico importante tanto en caso de urgencia como en los no urgentes. Es una exploración no invasiva, que utiliza rayos X. En los lactantes y en los niños pequeños suele ser necesaria la sedación, porque es imprescindible que la cabeza no se mueva durante la prueba. Suele ser eficaz el pentobarbital, 4 mg/kg IM 30 minutos antes de la prueba, con una dosis suplementaria de 2 mg/kg IM 1-1½ horas después si es necesario. El hidrato de cloral, 50-75 mg/kg VO o rectal, 45 minutos antes del procedimiento, es un método alternativo de sedación. La TC es útil para demostrar malformaciones congénitas cerebrales, incluyendo hidrocefalia y quistes porencefálicos o subaracnoideos, acumulaciones subdurales, atrofia cerebral, calcificaciones intracraneales, hematomas/hemorragias endocraneales, tumores cerebrales, áreas de edema cerebral, infartos y desmielinización. La inyección EV de un medio de contraste radiológico refuerza áreas en las que la permeabilidad vascular está aumentada debido a anomalías de la barrera hematoencefálica y las agrupaciones anormales de vasos sanguíneos de las malformaciones arteriovenosas. A nivel raquídeo permite analizar de forma clara y precisa el espacio discal, el saco dural y el trayecto de las raíces, en particular en región lumbosacra. Es, probablemente, el mejor examen para el estudio de facetas articulares, cuerpo vertebral y ligamento amarillo al obtener una visión muy neta de las estructuras paraespinales.

Resonancia magnética. RM está especialmente indicada en el estudio de alteraciones de la migración neuronal, neoplasias, edema cerebral, enfermedades desmielinizantes, trastornos neurodegenerativos y anomalías congénitas, sobre todo de la fosa posterior y la médula espinal. Puede demostrar pequeñas placas en pacientes con esclerosis múltiple y áreas de gliosis focal o bien pequeñas displasias corticales focales en niños con crisis epilépticas incontrolables. Se utiliza de forma rutinaria para la evaluación de los niños que son candidatos potenciales para cirugía de la epilepsia. Las calcificaciones intracraneales no se detectan con la RM. Las técnicas de inversión-recuperación permiten una mejor resolución y discriminación. El medio de contraste, gadolinio DTPA, es útil en la RM, en especial para el refuerzo de lesiones asociadas a una alteración de la barrera hematoencefálica. En el Cuadro 23.1.7 se muestra comparativamente la eficacia diagnóstica de la TC y de la RM. La RM *espectroscópica* (RME), al margen de la información previa, visualiza en un gráfico los distintos metabolitos que se encuentran en un volumen de tejido cerebral y permite realizar una caracterización cualitativa y cuantitativa de éstos; en segundo lugar es posible seguir la evolución de dichos parámetros en el curso natural de la enfermedad o con la terapéutica apropiada. Los metabolitos básicos identificados a nivel cerebral son la colina, creatina, N-acetil aspartato, mioinositol, glicina o lactato cuando está presente en ciertas patologías como puede ser la isquemia o en las enfermedades mitocondriales. Puede obtenerse espectroscopia de fósforo P31 o de otros elementos como el carbono C13. Es posible su aplicación en la patología tumoral o en procesos desmielinizantes y neurodegenerativos, y permite en ciertas enfermedades un diagnóstico preciso como en la enfermedad de Canavan (acúmulo de N-acetil aspartato) y en la deficiencia cerebral en creatina. La RM *funcional* (RMF) es una técnica no invasiva para la detección y mapeo con alta resolución de los cambios hemodinámicos producidos por la actividad cerebral localizada durante la función cognitiva o sensitivomotora específica. Es útil para la localización prequirúrgica de las funciones cerebrales esenciales, y es muy prometedora para la investigación del desarrollo y de la plasticidad de estas funciones.

Gammagrafía cerebral con radioisótopos. Utiliza un material radioactivo como el Tc^{99}, que se concentra en las regiones en las que se ha alterado la barrera hematoencefálica. Ampliamente usada en el pasado, ha sido desplazada por ecografía, TC y RM.

Cuadro 23.1.7. Comparación entre la TC y la RM

Enfermedad	*RM*	*TC*
• Tumores bajo grado		
– Supratentoriales	+++	++
– Infratentoriales	++++	++
• Tumores alto grado		
– Supratentoriales	++++	++++
– Infratentoriales	++++	++
• Metástasis		
– Supratentoriales	+++	++
– Infratentoriales	+++	+
• Enfermedades desmielinizantes	++++	++
• Traumatismo		
– Craneocerebral	++	+++
– Espinal	+++*	+++
• Vasculitis	+++	±
• Unión cervicobulbar y médula espinal cervical		
– Malformaciones congénitas	++++	+
– Tumores medulares cervicales	++++	±

++++: técnica preferida inicialmente; +++: alto valor diagnóstico; ++: con valor diagnóstico, pero no debe ser considerada como la técnica de preferencia; +: de algún valor diagnóstico, pero otros procedimientos son superiores; ±: de dudoso valor diagnóstico.
*TC es superior para ver las alteraciones óseas, mientras que RM es mejor para demostrar lesiones vasculares y medulares.

Tomografía por emisión de positrones. PET proporciona información del metabolismo y la perfusión cerebral mediante la determinación del flujo sanguíneo, la utilización local de oxígeno y de glucosa, la síntesis de proteínas, y la captación y ligamiento de neurotransmisores. Tiene su indicación fundamental en el estudio de los pacientes que puedan ser candidatos a cirugía de la epilepsia. Con fines científicos se usa, entre otros, en trastornos neurodegenerativos, conductuales, del lenguaje, del aprendizaje y en el autismo.

Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Utiliza el trazador ^{99m}Tc hexametil propilenamina oxima (^{99m}Tc-HMPAO) o bien el ^{99m}Tc etilcisteinato (^{99m}Tc-ECD). Es una técnica sensible y poco costosa para estudiar el flujo sanguíneo cerebral regional. Es particularmente útil para la investigación de los trastornos vasculares cerebrales (LES), así como en la encefalitis herpética, y para la localización de descargas epileptiformes focales; también se puede usar en los trastornos conductuales, del aprendizaje, del lenguaje, en el autismo y para valorar la maduración funcional cerebral.

Angiografía cerebral. Se reserva para el estudio de los trastornos vasculares. El procedimiento requiere anestesia general en la mayoría de los niños, y habitualmente se realiza el estudio de los cuatro vasos (carótidas internas y arterias vertebrales). La angiografía cerebral con técnicas de sustracción es, sobre todo, útil para delimitar las malformaciones arteriovenosas, aneurismas, oclusiones arteriales y trombosis venosas.

Angiorresonancia magnética (ARM). Evita en ocasiones la necesidad de una angiografía invasiva con contraste.

Mielografía. Se utilizaba en el pasado para la demostración de anomalías congénitas, tumores y malformaciones vasculares de la médula espinal. La RM es superior en la mayoría de los casos a la mielografía con contraste y no produce aracnoiditis que, en ocasiones, complicaba la inyección de material de contraste en el espacio subaracnoideo.

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

El EEG proporciona un registro continuo de la actividad eléctrica entre electrodos de referencia colocados sobre el cuero cabelludo. Esta actividad cerebral probablemente deriva de los potenciales postsinápti-

cos de las dendritas de las neuronas corticales. Incluso amplificando esta actividad eléctrica, no se consiguen registrar todos los potenciales, debido a la acción amortiguadora del cuero cabelludo, los músculos, los huesos, los vasos y el líquido cefalorraquídeo. Las ondas del EEG se clasifican, según su frecuencia, en: ondas delta (1-3/s), theta (4-7/s), alfa (8-12/s) y beta (13-20/s). Estas ondas pueden alterarse por muchos factores, como la edad, el estado de vigilia, el cierre de los ojos, los fármacos y los procesos patológicos. Durante el sueño, en el EEG normal aparecen ondas lentas y agudas de alto voltaje (complejos K), y los husos del sueño (ondas regulares de 12-14/s), circunscritas a las regiones centrales. Las alteraciones en la forma de las ondas incluyen las puntas y las ondas lentas. Las puntas son paroxísticas, afiladas y de alto voltaje, y van seguidas de una onda lenta. En la epilepsia aparecen puntas y ondas lentas, aunque algunos sujetos normales también pueden presentar este hallazgo en el EEG. Las puntas focales se asocian con frecuencia a lesiones irritativas, como quistes, tejido cicatricial glial y tumores de crecimiento lento. Las descargas epileptiformes pueden potenciarse con técnicas de activación, como la hiperventilación, la estimulación luminosa intermitente y la privación de sueño. Las ondas lentas pueden ser focales, en cuyo caso hay que pensar en una lesión circunscrita como un hematoma, un infarto, una infección localizada o un tumor; las ondas lentas generalizadas sugieren un proceso difuso, metabólico, inflamatorio o de otra naturaleza.

Registro electroencefalográfico ambulatorio (MEEGA, Holter-EEG). Consiste en registrar el EEG en un pequeño grabador que utiliza un casete convencional de audio. Obtenido el registro se lee en un equipo que lo muestra en una pantalla de TV y, finalmente, se inscriben en papel las partes salientes de él. Su indicación fundamental son los casos de EEG convencional normal y el paciente presenta ataques epilépticos. Al registrar períodos prolongados, incluido el sueño de toda la noche, ofrece la posibilidad de detectar fenómenos intercríticos o ictales que escapan al EEG convencional. El registro crítico confirma el diagnóstico de epilepsia y, en muchas ocasiones, informa sobre el tipo de crisis.

Monitorización vídeo-EEG/poligráfica. Permite tipificar con más precisión la crisis epiléptica y, con ello, indicar un tratamiento médico o quirúrgico específico. Además, puede diferenciar con más seguridad las crisis epilépticas de otros episodios de presentación brusca que pueden confundirse con la epilepsia, incluyendo las pseudocrisis. Esta monitorización cuantifica las descargas durante las crisis y es de ayuda para valorar la eficacia de los diferentes regímenes terapéuticos. Registra simultáneamente los cambios fisiológicos y electroencefalográficos, lo que es muy útil en el RN, en el que la caracterización y tipificación de las crisis puede ser muy difícil.

Magnetoencefalografía (MEG). Detecta los campos magnéticos asociados al flujo de corriente intracelular en las neuronas. La *imagen de fuente magnética* (IFM) es una técnica neurofisiológica avanzada que combina la MEG y la RM para determinar el campo magnético generado por una serie de neuronas. La IFM es, sobre todo, útil para el estudio de pacientes que puedan ser candidatos a cirugía de la epilepsia.

Polisomnografía. Mide los cambios fisiológicos y autonómicos que acontecen durante las distintas fases del sueño. El registro continuo del EEG, EMG facial y de extremidades, electrooculograma, respiración, oxigenometría, frecuencia cardíaca y otros parámetros como tensión arterial, pH-metría esofágica y concentración sanguínea de hormonas, tiene su indicación fundamental en ciertos trastornos del sueño, como las apneas del sueño (véase cap. 16.6), la narcolepsia y los movimientos periódicos del sueño (véase cap. 22.11).

ELECTROMIOGRAFÍA

El EMG registra los potenciales de acción generados por la actividad muscular. Es útil para establecer la diferenciación entre enfermedades de la neurona del asta anterior, del nervio periférico y del propio músculo. También suele ser de ayuda para conocer el pronóstico de una lesión de un nervio periférico y en la selección del músculo más idóneo para la biopsia muscular.

ESTUDIOS DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA

Incluye electrodos estimuladores que se pueden colocar sobre los nervios periféricos para estudiar los tiempos de conducción. La velocidad de conducción nerviosa (VCN) se usa habitualmente para diferenciar en los nervios periféricos un proceso desmielinizante de otro que cursa con degeneración axonal. Cuando en el nervio existe desmielinización, la VCN habitualmente está reducida, mientras que, en la degeneración axonal y en las enfermedades musculares, ésta es normal. También es de ayuda para conocer la distribución de las lesiones en los nervios periféricos.

POTENCIALES EVOCADOS

Un potencial evocado es una respuesta eléctrica que sigue a la estimulación del SNC por un estímulo específico de los sistemas visual, auditivo o sensitivo. Su aplicación clínica en los lactantes y niños ha aumentado espectacularmente en los últimos años. La estimulación del sistema visual mediante un destello luminoso o un estímulo organizado, como un tablero de cuadros blancos y negros, produce *potenciales evocados visuales* (PEV), que son registrados en las regiones occipitales y derivados a un ordenador para calcular su valor medio. Se observan PEV anormales en las lesiones que afectan al sistema visual, desde la retina hasta la corteza visual. Los trastornos neurodegenerativos, como las enfermedades de Tay-Sachs, de Krabbe, de Pelizaeus-Merzbacher, las ceroidolipofuscinosis neuronales y la distrofia neuroaxonal infantil, muestran alteraciones características de los PEV. Las lesiones del nervio y del quiasma óptico también producen anomalías en la respuesta de los PEV. Utilizando estímulos adecuados, los PEV son muy útiles para valorar la función visual en los neonatos de riesgo, y para predecir el pronóstico en los RN a término con asfixia. Los *potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo* (PEAT) pueden utilizarse para determinar de forma objetiva la capacidad auditiva, especialmente en los RN y en niños pequeños que no colaboran, cuando han fracasado las técnicas convencionales para la valoración de la audición. Los PEAT están alterados en muchos trastornos neurodegenerativos infantiles y constituyen una herramienta importante para evaluar a los pacientes con sospecha de tumores del ángulo pontocerebeloso, resultando también útiles para valorar la función del tronco del encéfalo en pacientes comatosos, puesto que la morfología de las ondas no se modifica por los fármacos ni por el nivel de conciencia. No son fiables para predecir el pronóstico y grado de recuperación neurológico. Los *potenciales evocados somatosensitivos* (PESS) se obtienen al estimular un nervio periférico (peroneo, mediano) y registrar la respuesta eléctrica en la región cervical y en la corteza somatosensitiva parietal contralateral. Son útiles para controlar la función medular durante procedimientos quirúrgicos, como en la cirugía de la escoliosis, en la reparación de una coartación aórtica y del mielomeningocele, siendo anormales en muchos procesos neurodegenerativos infantiles y son los potenciales evocados más precisos para emitir un pronóstico neurológico tras una lesión grave del SNC. *Potenciales endógenos:* el más usado es la onda P300, cuya latencia varía en función del tiempo que requiere el sujeto para percibir y categorizar determinado estímulo, con independencia del tipo de estímulo, e incluso puede ser provocado en su ausencia (potencial del estímulo perdido). En la afasia epiléptica adquirida, esta onda muestra cambios en paralelo al estado clínico-electroencefalográfico del paciente, mientras que en el trastorno por defecto de atención con hiperactividad (véase cap. 22.10) están descritas alteraciones que mejoran con la medicación (metilfenidato).

Pruebas psicométricas. Permiten evaluar las funciones cognitivas del niño (véanse caps. 22.1 y 22.13).

Biopsia de tejidos. En ocasiones, al margen de los estudios enzimáticos específicos y genético-moleculares en leucocitos circulantes, la biopsia de tejidos es muy útil para confirmar un proceso degenerativo o meta-

bólico. Se pueden estudiar fibroblastos cutáneos cultivados, músculo, nervio periférico, células de los ganglios entéricos (rectales o del apéndice), terminaciones nerviosas de la piel o de la conjuntiva bulbar y el cerebro. Actualmente, al disponer de técnicas diagnósticas alternativas, las indicaciones absolutas de la biopsia cerebral son muy escasas. Sin embargo, el desarrollo de la biopsia cerebral estereotáxica hace de este procedimiento una alternativa razonable cuando la biopsia de otros tejidos no proporciona la información deseada. Esta técnica es fiable cuando la realiza un cirujano experto, y puede permitir un diagnóstico anatomopatológico inmediato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barker PB, Horská A. Neuroimaging in Leukodystrophies. *J Child Neurol* 2004; 19: 559-70.
- Barkovich AJ. Neuroimagenología pediátrica. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2001.
- Fejerman N, Fernández Álvarez E. Neurología Pediátrica. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997.
- Fernández Álvarez E. Examen clínico neurológico. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona: Espaxs. 1994. p. 1733-46.
- Garduño Hernández F. Exploración neurológica de la cabeza en niños recién nacidos. *Rev Mex Pediatr* 2004; 71: 292-6.
- Gilman S. Imaging the brain. *N Engl J Med* 1998; 338: 812-20.
- Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurology. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Platt JH. Recognizing neurosurgical conditions in the pediatrician's office. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 237-70.
- Rodríguez-García PL, Rodríguez-Pupo L, Rodríguez-García D. Técnicas clínicas para el examen físico neurológico. I. Organización general, nervios craneales y nervios raquídeos periféricos. *Rev Neurol* 2004; 39: 757-66.
- Rodríguez-García PL, Rodríguez-Pupo L, Rodríguez-García D. Técnicas para el examen físico neurológico. II. Función motora y refleja. *Rev Neurol* 2004; 39: 848-59.
- Rodríguez-García PL, Rodríguez-Pupo L, Rodríguez-García D. Técnicas clínicas para el examen físico neurológico. III. Función sensitiva. *Rev Neurol* 2004; 39: 966-71.
- Swaiman KF, Ashwal S. Pediatric Neurology. Principles & Practice. 4ª ed. San Luis: Mosby, 2006.

23.2 Malformaciones del sistema nervioso central

M. Castro-Gago, J.M. Corretger-Rauet

La frecuencia de las malformaciones estructurales del SNC oscila entre el 0,5 y el 5% de RN, según distintos países, épocas y autores, y representan del 10 al 20% de las malformaciones congénitas. En conjunto se estima equivalente al porcentaje de digestivas y cardíacas. Son responsables del 70% de las muertes fetales y del 40% durante el primer año de vida. La complejidad del desarrollo neurológico permite la existencia de múltiples anomalías morfológicas y estructurales. Su clasificación más útil está basada en el estadio evolutivo en el que se han originado, aunque a menudo están imbricados más de uno, condicionando una extensa gama de defectos anatómicos y de manifestaciones clínicas. Los recientes avances en las técnicas de imagen han mejorado sus posibilidades diagnósticas, tanto durante el período prenatal como en el postnatal, y los progresos de la genética molecular han identificado una serie de genes implicados en el neurodesarrollo como los genes *En*, *Wnt*, *Hox*, *Knox*, *Sonic* y *Pax*, circunstancias que posibilitan una mejor comprensión de sus fundamentos fisiopatológicos y, posiblemente, en el futuro mejores medidas preventivas. Aquí son estudiadas las que afectan al encéfalo y cráneo; en el capítulo 23.14 las que cursan con ataxia; en los capítulos 23.21 y 23.22 se refieren las de la médula y en el 23.23 las del sistema nervioso periférico.

Recuerdo embriológico. El SNC, lo mismo que el periférico, deriva del ectodermo. La primitiva placa neural (17 días de gestación), situada en la porción dorso-medial del embrión, se pliega sobre sí misma; la soldadura de sus bordes origina el tubo neural, que estará totalmente cerrado al 29º día de vida intrauterina (Fig. 23.2.1). Su desarrollo (neurulación) es tan intenso que curva dorsalmente al embrión sobre su eje longitudinal. Ya antes del 25º día, su extremo cefálico acusa una intensa dilatación y se segmemta en tres vesículas encefálicas (Fig. 23.2.2): la más próxima al rostro es el prosencéfalo, que hacia el 32º día queda subdivido en diencéfalo y telencéfalo; éste, en el ser humano, experimentará un particular desarrollo, transformándose en los hemisferios cerebrales; la vesícula medial constituye el mesencéfalo y la caudal, el rombencéfalo que, a su vez, se segmentará en metencéfalo y mielencéfalo; de ellas surgen el tronco cerebral y el cerebelo. Las cavidades que delimitan estas estructuras serán luego los ventrículos cerebrales y sus vías de comunicación. La porción media del tubo neural formará la región cervical y su extremidad caudal, la médula espinal. El propio tubo neural induce, a su vez, la formación del arco posterior vertebral y bóveda craneal e interviene en el desarrollo de cara, ojos y nariz. La formación del cerebro comienza

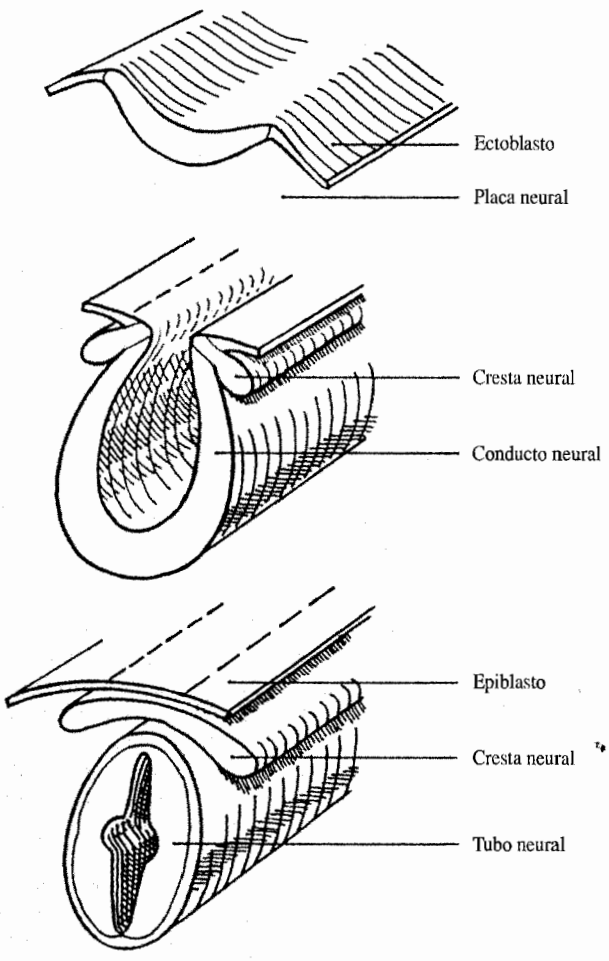


Figura 23.2.1. Formación del tubo neural (explicación en el texto).

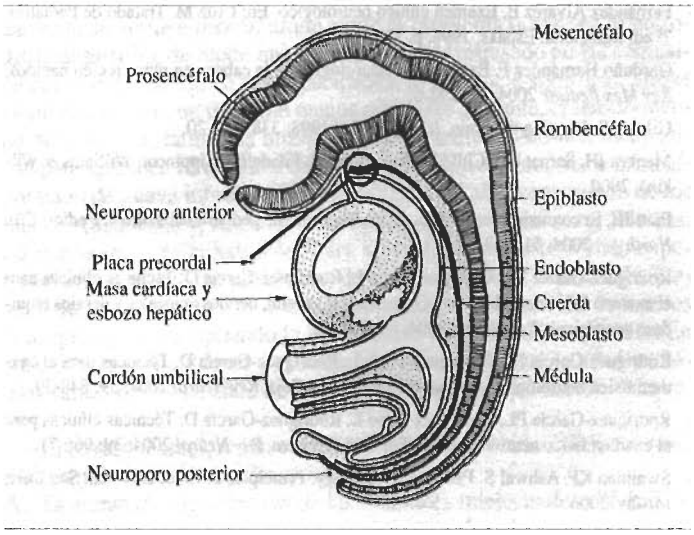


Figura 23.2.2. Representación esquemática sagital del final de la neurulación.

Figura 23.2.3. Anencefalia.

con la progresiva migración de neuroblastos, entre las semanas 8 y 20 de gestación, con gran capacidad de división desde las paredes de los primitivos ventrículos *matriz germinal* hacia los incipientes hemisferios cerebrales, constituyendo la corteza cerebral. Los axones de estas neuronas no pierden el contacto con las paredes ventriculares, elongándose para formar la sustancia blanca subcortical. Los axones que cruzan entre los hemisferios constituyen el cuerpo calloso, completándose hacia el 5º mes, a partir del cual, y hasta el final del embarazo, se va produciendo la progresiva modelación de los surcos de la convexidad.

Etiopatogenia. Sólo se conoce con exactitud en un escaso número de malformaciones; en más del 60% de las ocasiones es desconocida. Las causas potenciales son muy numerosas y diversas. Como otras malformaciones congénitas, pueden diferenciarse en exógenas (víricas, tóxicas, radioactivas, nutricionales, químicas, parasitarias), endógenas (anomalías cromosómicas, herencia mendeliana, mutaciones génicas) y multifactoriales por interacción de factores endógenos y exógenos. Diversos mecanismos, pocas veces bien determinados, serán los responsables últimos de detenciones o desviaciones del normal desarrollo neurológico. En general, el momento de la agresión sobre el feto es más importante que la propia naturaleza de la misma para condicionar una determinada malformación, ya que el mismo agente, actuando en diferentes períodos, puede condicionar distintos trastornos en el neurodesarrollo. Al tratar cada cuadro malformativo se insistirá sobre los factores conocidos. *Neurocristopatías* son malformaciones y procesos relacionados con la patología de la cresta neural.

ANOMALÍAS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

Destacan aquí la anencefalia, el encefalocele, los senos neurodérmicos y la malformación de Arnold-Chiari.

Anencefalia

Representa la forma máxima de craneosquisis o disrafia craneal, caracterizada por la ausencia de hemisferios cerebrales y de sus recubrimientos meníngeo, óseo y cutáneo, de modo que el tejido nervioso malformado y degenerado es directamente visible, mientras que el tronco cerebral y los núcleos basales pueden estar bien formados. Su etiopatogenia y prevención son *similares a la de la espina bífida* (véase cap. 23.22). La administración de ácido valproico o de carbamazepina durante el primer trimestre de gestación aumentan su incidencia al 2%. Puede detectarse prenatalmente por ecografía, asociada a un hidramnios en el 20-50% de los casos. Esta impresionante malformación (Fig. 23.2.3) es incompatible con la vida: la mayoría son mortinatos y los nacidos vivos fallecen durante los primeros días o semanas de vida, cuando reciben cuidados intensivos, cuya aplicación es muy discutible. El diagnóstico prenatal, aparte antecedentes familiares y polihidramnios, suele realizarse, al igual que en la espina bífida, mediante ultrasonidos y la determinación de alfafetoproteína y acetilcolinesterasa, en líquido amniótico.

Figura 23.2.4. Intensa megacelia por encefalocele, sin hidrocefalia (raquis cervical normal).

Encefalocele

Es una anomalía rara (1/6.500 RN), donde una porción del encéfalo se evagina a través de un orificio craneal, generalmente situado en la línea media (cráneo bífido). Está cubierto de tejido cutáneo y puede adoptar un aspecto pediculado o sésil. Tres cuartas partes de casos están localizados a nivel occipital medio (Fig. 23.2.4), si bien puede aparecer en cualquier punto de la bóveda o base del cráneo e incluso a nivel nasal y nasofaringeo. Puede ir acompañado de alteraciones craneofaciales, como microcefalia, protrusión ocular, nariz prominente, fisura palatina o ensanchamiento del esqueleto facial; y neurológicas: hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso, porencefalia y espina bífida. Su etiopatogenia y prevención son similares a la de la espina bífida.

Tipos. Según el grado o intensidad de la evaginación encefálica y su constitución, se habla de: 1) *cráneo bífido oculto,* que no se acompaña de salida de tejidos intracraneales; 2) *meningocele craneal,* donde el contenido del saco evaginado es únicamente meníngeo con LCR en su interior: 3) *encefalomeningocele,* que engloba además tejido cerebral o cerebeloso; 4) *hidrancefalocele,* si comunica con el sistema ventricular; 5) *encefalocistomeningocele,* cuando contiene parte de este sistema en su interior. Asimismo, un encefalocele posterior es parte constituyente del *síndrome de Meckel-Gruber*, AR, que asocia microcefalia, microftalmía, polidactilia y riñón poliquístico (véase cap. 3.10). Un encefalocele no medial es sospechoso de tener su origen en una disrupción.

La masa epicraneal de consistencia blanda es prácticamente siempre evidente al nacimiento, a menudo como un llamativo síntoma aislado: muchos encefalomeningoceles, e incluso meningoceles frontales y parie-

Figura 23.2.5. RM en el síndrome de Arnold-Chiari con descenso de amígdalas cerebelosas, estando la unión cervicomedular a nivel C2-C3.

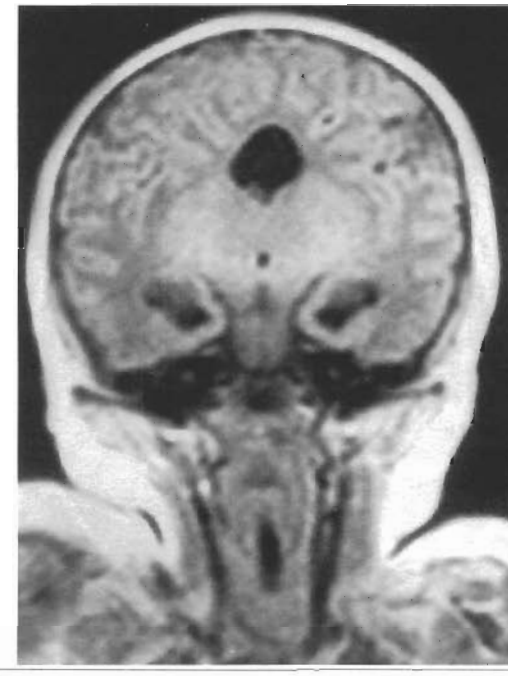


Figura 23.2.6. RM coronal en T1 de una holoprosencefalia alobar. Se observa un ventrículo único con formación incompleta de ambos hipocampos.

tales, van acompañados de trastornos psicomotores, que son más frecuentes (90%) en los occipitales que pueden, asimismo, ocasionar convulsiones, hidrocefalia y trastornos de la visión. La radiografía de cráneo detectará el defecto óseo y, a menudo, una craneolacunia. El reconocimiento de las estructuras incluidas se consigue mediante transiluminación y, sobre todo, con TC y RM, que permiten evidenciar otras posibles malformaciones acompañantes. Es posible el diagnóstico prenatal aplicando la sistemática expuesta para la espina bífida (véase cap. 23.22). El *pronóstico* depende fundamentalmente de la localización y naturaleza de los tejidos afectos.

Tratamiento quirúrgico. Debe ser precoz, pero sólo será verdaderamente útil en los meningoceles y encefalomeningoceles no asociados a otras graves anomalías.

Seno neurodérmico. La mayoría tienen localización espinal, pero no son infrecuentes en cráneo, sobre todo en la región occipital media (véase cap. 23.21).

Malformación de Arnold-Chiari

Es denominada así la elongación y desplazamiento caudal de cerebelo y médula oblongata hacia el canal espinal cervical a través del agujero occipital. Suele coexistir con espina bífida e hidrocefalia. Puede constituir una anomalía de la trisomía 18.

Formas. Tipo 1, caracterizado por la herniación citada y meningocele; tipo 2, el más frecuente y grave, se acompaña casi constantemente de mielomeningocele lumbosacro, pudiendo presentarse con herencia AR; el tejido cerebral, medular y el IV ventrículo, sufren una intensa distorsión, con hidrocefalia consecutiva a la alteración de la circulación del LCR; tipo 3, asocia a las alteraciones propias de las formas precedentes, un encefalocele occipital o espina bífida cervical, con hidrocefalia; tipo 4, constituido por hipoplasia aislada de cerebelo, puede ser una variante del síndrome de Dandy-Walker. A todas las anomalías descritas antes pueden unirse otras como estenosis de Silvio, polimicrogiria, varios defectos medulares, malformaciones de la base craneal y craneolacunia. La asociación de mielomeningocele e hidrocefalia progresiva desde el nacimiento es prácticamente patognomónica del tipo 2, que representa la malformación de Arnold-Chiari en sentido estricto. El tipo 3 será reconocido a partir del hallazgo de una espina bífida cervical. El tipo 1 suele quedar manifiesto a partir de la adolescencia en forma de cefaleas o dolor cervical alto y trastornos neurológicos progresivos (marcha inestable, ataxia progresiva y dificultad para deglutir). El *diagnóstico* es confirmado actualmente mediante TC o RM (Fig. 23.2.5).

Tratamiento. El quirúrgico está indicado en las malformaciones asociadas: hidrocefalia, meningocele y encefalocele. Las *crisis de apnea*, derivadas de su efecto compresivo, se pueden beneficiar de la descompresión quirúrgica precoz del bulbo y médula espinal cervical alta.

ANOMALÍAS DE LA SEGMENTACIÓN Y DIVISIÓN CEREBRAL

Comprenden holoprosencefalia, anomalías del *septum pellucidum*, síndrome de Klippel-Feil e impresión basilar.

Holoprosencefalia

Término que, en sustitución del primitivo de *arrinencefalia*, indica un fallo en la separación del prosencéfalo en dos hemisferios simétricos: los ventrículos laterales están sustituidos por una gran cavidad rellena de LCR. El defecto se produce antes del día 23 de gestación. Va acompañada generalmente de una aplasia de bulbos y tractos olfatorios y defectos mediales del macizo facial, así como alteraciones funcionales hipotalámicas. Su presentación habitual es esporádica, aunque es más frecuente en hijos de madres diabéticas; a veces acompaña a cromosomopatías, sobre todo trisomía 13-15 y 18, y también puede tener una base genética, habitualmente AR, estando implicados los siguientes genes: SHH (7q36-qter), ZIC2 (13q32), SIX3 (2q21), TGIF (18p11.3), PTCH (9q22.3), DKK (10q11.2). De acuerdo con la intensidad y extensión del trastorno básico, puede ser: 1) *lobar*, en la que los ventrículos III y laterales están fusionados frontalmente por ausencia a este nivel de cisura interhemisférica; 2) *semilobar*, con lóbulos cerebrales rudimentarios; 3) *alobar* (Fig. 23.2.6), cuando no existe división entre los hemisferios, forma esta última que se asocia con gran frecuencia a dismorfias mediofaciales que, a su vez, configuran distintas variedades clínicas: *ciclopía* (globo ocular en una sola órbita central); *etmocefalia* (hipotelorismo extremo y proboscis); *cebocefalia* (hipotelorismo y proboscis con una sola abertura en el lugar habitual de la nariz); *agenesia premaxilar* (hipotelorismo y labio leporino medio). Son asimismo posibles malformaciones multisistémicas.

Clínica. Une a los grandes síntomas morfológicos citados un constante retraso psicomotor y frecuentes convulsiones, aparte otras mani-

Figura 23.2.7. RM de una displasia septo-óptica con esquisencefalia unilateral de labios abiertos y heterotopía subependimaria.

festaciones según las lesiones nerviosas asociadas. El diagnóstico viene sugerido por las anomalías faciales ("la cara predice la forma del cerebro", De Myer), pero su ausencia no lo excluye. Un incremento en la transiluminación puede ser orientativo, si bien la confirmación y diferenciación son conseguidas mediante TC, RM o ecografía fontanelar. Es posible su diagnóstico prenatal mediante ecografía fetal a partir de las 16 semanas de gestación. El pronóstico presenta una lógica y estrecha dependencia con la gravedad de la afectación neurológica y de las malformaciones asociadas: en las formas más intensas, la supervivencia es corta.

Anomalías del *septum pellucidum*

Esta estructura bilaminar, que separa ambos ventrículos laterales y éstos del III ventrículo, puede presentar diversas alteraciones congénitas. El *quiste de septum* constituye la persistencia de una cavidad intraseptal propia del feto (*cavum*) más allá de los 4 ó 5 meses de vida; ocasiona su ensanchamiento y raramente provoca síntomas por sí mismo, pero es frecuente su integración en cuadros malformativos y, cuando su tamaño es suficiente, llega a obstruir el agujero de Monro, ocasionando hidrocefalia. La *ausencia del septum* provoca la fusión de los ventrículos laterales para originar una cavidad única central, siendo a menudo consecuencia de necrosis o desgarros en hidrocefalias con gran tensión. Cuando se trata de una agenesia congénita, puede ir asociada a hipoplasia de nervios ópticos, malformaciones del prosencéfalo y disfunción hipotalámica (*displasia septo-óptica o síndrome de Morsier, gen HESX1/PAX3, 3p21.1-p21.2*), manifestándose clínicamente por nistagmus, ambliopía, hipopituitarismo y variable déficit psicomotor. El fondo de ojo muestra micropapila con un doble halo periférico, siendo anómalos los potenciales evocados visuales. El diagnóstico estará confirmado en estudio con TC o RM (Fig. 23.2.7).

Síndrome de Klippel-Feil

Esta típica malformación de la columna cervical consistente en un menor número y una fusión parcial o completa de las vértebras cervicales (véase cap. 24.2) puede coexistir con hidrocéfalo, espina bífida, malformación de Arnold-Chiari, mielodisplasia o siringomielia; sus manifestaciones posibles son retraso motor o mental, paraplejía progresiva, debilidad y atrofia de los músculos braquiales, y movimientos especulares de las extremidades. El *síndrome de Wilderwanck* o cérvico-óculo-acústico es un raro cuadro malformativo, exclusivo del sexo femenino y de herencia dominante ligada al cromosoma X, que asocia a las anomalías de Klippel-Feil, sordomudez y parálisis del VI par craneal con retracción de los globos oculares.

Deformidad de Sprengel.

Va unida con frecuencia a un síndrome de Klippel-Feil y siringomielia (véase cap. 23.21).

Impresión basilar

Es la invaginación intracraneal de los bordes del agujero occipital, con elevación secundaria del conjunto atlas-axis y odontoides. La mayoría de las veces es congénita y con incidencia familiar (herencia AD con expresividad variable); en ocasiones es adquirida y secundaria a una osteopatía metabólica (osteomalacia, osteogénesis imperfecta, raquitismo). Clínicamente no suele manifestarse hasta la segunda década de la vida, con una semiología consecutiva a la compresión medular: trastornos de la marcha, espasticidad progresiva, paresias de nervios craneales inferiores y nistagmus. Puede ir acompañada de malformación de Arnold-Chiari o estenosis del acueducto de Silvio y la consiguiente hidrocefalia. El diagnóstico, orientado por la cortedad del cuello, será confirmado por una radiografía simple lateral de cráneo: la punta de la apófisis odontoides sobrepasa la línea que une los extremos posteriores del paladar óseo y del agujero occipital (línea de Chamberlain). El tratamiento consiste en la descompresión quirúrgica, que está contraindicada cuando es secundaria a una osteopatía metabólica.

DEFECTOS EN LA FORMACIÓN DE LOS SURCOS CEREBRALES Y DE LA MIGRACIÓN Y PROLIFERACIÓN NEURONAL

Entre ellos son incluidos: esquisencefalia, porencefalia, anomalías en el desarrollo de las circunvoluciones cerebrales, heterotopias neuronales, agenesia del cuerpo calloso, malformaciones cerebelosas, síndrome de Dandy-Walker, microcefalia, megalencefalia e hidranencefalia.

Esquisencefalia

Término que se aplica a la existencia de hendiduras uni o bilaterales en los hemisferios cerebrales tapizadas de sustancia gris, que se extienden desde la piamadre hasta la línea ependimaria del ventrículo lateral, como consecuencia de un desarrollo defectuoso del manto cortical durante la migración neuronal, que puede estar determinada genéticamente (gen EMX2, 10q26.1). Se localizan casi invariablemente en la zona de las cisuras de Silvio. Existen dos tipos, según que los bordes estén abiertos (*tipo I*) o cerrados (*tipo II*). El córtex cerebral que tapiza sus bordes, si bien puede ser normal, habitualmente es polimicrogírico y en sus proximidades suelen existir neuronas heterotópicas. Sus márgenes tapizados de sustancia gris son un dato fundamental para diferenciarla de los quistes porencefálicos. En el 80-90% de las ocasiones se observa *agenesia del septum pellucidum* o *displasia septo-óptica*. La forma bilateral suele manifestarse clínicamente por retraso psicomotor, epilepsia, retraso en la adquisición del lenguaje y compromiso motor, mientras que en las unilaterales la clínica depende del tamaño y localización de la hendidura. El diagnóstico es evidente por TC o RM (Fig. 23.2.7).

Porencefalia

Se denomina así una cavidad patológica en el parénquima cerebral, que está en comunicación con el sistema ventricular y, menos frecuentemente, con los espacios subaracnoideos de la convexidad, mientras que el *quiste* o *cavidad pseudoporencefálica* no suele presentar comunicación con el sistema ventricular. En el aspecto fisiopatológico, el defecto original es un trastorno de la perfusión cerebral a nivel de los vasos pequeños, que acontece entre el 6º mes de gestación y el 1er mes de vida. Aunque, por su carácter accidental, suele ser una patología esporádica, hay algunos casos familiares cuya explicación fisiopatológica y etiopatogénica no está clara. En general, estas cavidades son estáticas, aunque las porencefalias pueden llegar a agrandarse (porencefalia insuflada, *souflante*) produciendo aumento de la presión intracraneal y mayor deterioro cerebral. Su expresividad clínica depende de la extensión y ubicación. Son signos orientativos una particular delgadez o abombamiento localizado en la calota craneal y una hemiparesia espástica. En ocasiones los quistes son múltiples: es la polipseudoporencefalia o *encefalomalacia multiquística*, que cursa con graves deficiencias neurológicas. El diagnóstico se realiza mediante TC o RM (Fig. 23.2.8). El tratamiento neu-

Figura 23.2.8. Quiste porencefálico occipital comunicante con ventrículo lateral.

roquirúrgico está indicado en las porencefalias "souflantes", siendo el de elección la implantación de una válvula ventriculoperitoneal.

Anomalías de las circunvoluciones cerebrales

Son consecuencia de alteraciones en la migración neuronal y suelen ir asociadas con otras malformaciones encefálicas e incluso extracerebrales. Las circunvoluciones pueden faltar prácticamente (*lisencefalia* o agiria), ser escasas y agrandadas (*macrogiria* o paquigiria) o estar incrementadas en número, pero poco desarrolladas y superficiales (*polimicrogiria*). En los dos últimos casos el defecto puede ser localizado (macrogiria o polimicrogiria en la *displasia cortical focal*) o afectar a un solo hemisferio. Clínicamente motivan retraso mental y parálisis cerebral infantil, a veces unilateral.

Lisencefalia. Está caracterizada, además, por falta de medro, microcefalia, convulsiones rebeldes que generalmente se inician en los primeros meses de vida en forma de espasmos infantiles, mioclonías o crisis parciales clónicas; ocasionalmente va unida a defectos de desarrollo del cuero cabelludo a nivel parietal. Su diagnóstico prenatal no es posible antes de las 30 semanas de gestación. En el aspecto patológico y neurorradiológico se diferencian dos tipos principales: 1) *lisencefalia tipo I* (Fig. 23.2.9), a este grupo pertenece el *síndrome de Miller-Dieker*, que asocia rasgos fenotípicos especiales (frente estrecha y saliente, hipertelorismo, nariz corta con narinas antevertidas, filtro estrecho y largo, orejas mal implantadas y micrognatia) con una translocación 17:15 o una microdeleción 17p13.3, que condiciona una expresión defectuosa del gen LIS1, mientras que la variante asociada a hipoplasia de cerebelo depende del gen RELN (7q22); 2) *lisencefalia tipo II* (Fig. 23.2.10), cuyo prototipo es el *síndrome de Walker-Warburg* (hidrocefalia, agiria, malformación cerebelosa, displasia retiniana con o sin encefalocele y distrofia muscular congénita), de herencia AR (en algunos el gen, que codifica una glicosiltransferasa denominada POMT1, está situado en el cromosoma 9q34) y caracterizado por una encefalopatía hipotónica con muerte precoz. El diagnóstico se obtiene por TC o, mejor, con RM.

Heterotopias neuronales

Son colecciones de neuronas en localización anómala, consecuencia de la falta o detención en su migración. Pueden constituir el único defecto cerebral o estar asociadas a diversas entidades (hipomelanosis de Ito, neurofibromatosis, síndrome de Zellweger, de Aicardi, de Potter). Se clasifican en tres grandes grupos: 1) *heterotopias nodulares subependimarias* "periventriculares" que, en ocasiones, están ligadas al cromosoma X (Xq28); 2) *heterotopias focales corticales;* 3) *heterotopias laminares subcorticales* (en banda o *doble córtex*), limitada prácticamente al sexo femenino, con una transmisión dominante ligada al cromosoma X (Xq22.3-q23), mientras que en el sexo masculino esta alteración genética suele condicionar heterotopias asociadas a lisencefalia. Su expresividad clínica, en estrecha dependencia con su tamaño, tipo, entidad asociada y localización, es variable, desde la normalidad absoluta hasta distintos grados de retraso psicomotor y de epilepsia. El diagnóstico se establece mediante RM.

Figura 23.2.9. TC. Imagen característica de una lisencefalia tipo I. Engrosamiento del córtex con ausencia de surcos corticales.

Figura 23.2.10. RM. Imagen característica de una lisencefalia tipo II (síndrome de Walker-Warburg).

Agenesia del cuerpo calloso

La ausencia de cuerpo calloso, total o parcial, es relativamente frecuente. Puede ir asociada a diversas anomalías cerebrales congénitas (lipoma del cuerpo calloso, quistes interhemisféricos) y otros defectos de la migración neuronal, como heterotopias, polimicrogiria, porencefalia o hidrocefalia.

Sintomatología clínica. Puede faltar cuando es una anomalía aislada pero. En los demás casos, va acompañada a retraso mental, parálisis cerebral, convulsiones y alteraciones sensoriales. En el *síndrome de Shapiro* se asocia a episodios recidivantes de hipotermia y diaforesis, probablemente relacionados con una alteración en el metabolismo de la norepinefrina. Aunque su presentación habitual es esporádica, existen formas hereditarias AD y AR o ligadas al cromosoma X, que pueden tener mayor gravedad clínica. El *síndrome de Aicardi*, que asocia espasmos en flexión con hipsarritmia, coriorretinitis específica asociada en ocasiones con coloboma del nervio óptico y malformaciones costovertebrales, es propio del sexo femenino, con probable herencia dominante ligada al cromosoma X. Diversas cromosomopatías y metabolopatías hereditarias, así como otros cuadros malformativos, incluyen una agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso: *síndrome orofaciodigital de Papillon-Léage-Psaume*, con polidactilia; *síndrome de Anderman (gen SLC12A6)*, en el que se asocia una neuropatía periférica; *síndrome FG*, con epicantus e imperforación anal; *síndrome acrocallosal*, con polidactilia, duplicación del hallux postaxial y macrocefalia; deficiencia en la *isoenzima* $E_{1\alpha}$ *de la piruvato deshidrogenasa* y en *piruvato carboxilasa*.

Diagnóstico. Es posible en fase prenatal, mediante ecografía fetal a partir de las 20 semanas de gestación. La ecografía fontanelar en el lactante, la TC y, mejor, la RM, identifican la imagen característica (Fig. 23.2.11), que en los cortes axiales consiste en: ventrículos laterales dilatados y desplazados lateralmente, de aspecto bicorne y ampliamente comunicados con un III ventrículo sobreelevado.

Malformaciones cerebelosas

La *agenesia* de cerebelo es excepcional, acompañada habitualmente de encefalopatía grave con retraso mental profundo y, en ocasiones, asintomática. La *hipoplasia* suele ser de aparición esporádica, pero puede heredarse a través de mecanismo AR (ocasionalmente asociada a agenesia del mesencéfalo y metencéfalo, y mutaciones en el gen EN2, situado en 7q36) y ligada a X o formar parte de otros síndromes neurológicos, como enfermedad de Werdnig-Hoffmann, Arnold-Chiari tipo 2, síndrome de Dandy-Walker, trastorno congénito en la glicosilación de proteínas tipo Ia, síndrome de Norman (ataxia y retraso mental), síndrome PEHO (encefalopatía progresiva con edema periférico, hipsarritmia y atrofia óptica), síndrome COACH (hipoplasia cerebelar, oligofrenia, ataxia congénita, coloboma y hepatopatía), anomalía cerebelosa-aniridia de Gillespie, síndrome de Barth (hipoplasia pontocerebelosa), por lo que se confunde la semiología cerebelosa con la propia de cada uno de ellos. Más frecuentes son la *hemiagenesia* y *la agenesia total o parcial del vermis*.

Sintomatología. Cuando ésta existe, es sobre todo consecutiva a anomalías concomitantes de hemisferios cerebelosos, núcleos del cerebelo y tronco cerebral. Puede ser ya notoria desde el nacimiento (hipotonía, nistagmus) o evidenciarse más tarde por los típicos signos cerebelosos (ataxia, incoordinación), que suelen mejorar con la edad.

Diagnóstico. El método electivo es la RM. Se denomina *síndrome de Joubert* la agenesia de vermix, de herencia AR, manifestada en los primeros meses de vida por retardo psíquico, nistagmus rotatorio y episodios alternantes de hiperpnea-apnea; en ocasiones se asocia degeneración tapetorretiniana; la TC o RM descubre una dilatación del IV ventrículo y cisterna magna, con elevación de las astas occipitales de los ventrículos laterales. La *romboencefalosinapsis* es una rara malformación caracterizada por agenesia o hipogenesia del vermis con fusión de los hemisferios cerebelosos.

Síndrome de Dandy-Walker

Consiste en una gran dilatación del IV ventrículo, agenesia completa o parcial del vermis cerebeloso, atresia u oclusión de los agujeros de Magendie y Luschka. Aparece asociado con frecuencia a otras anomalías cerebrales o incluso sindrómicas (agenesia del cuerpo calloso, heterotopias neuronales, estenosis del acueducto, Klippel-Feil).

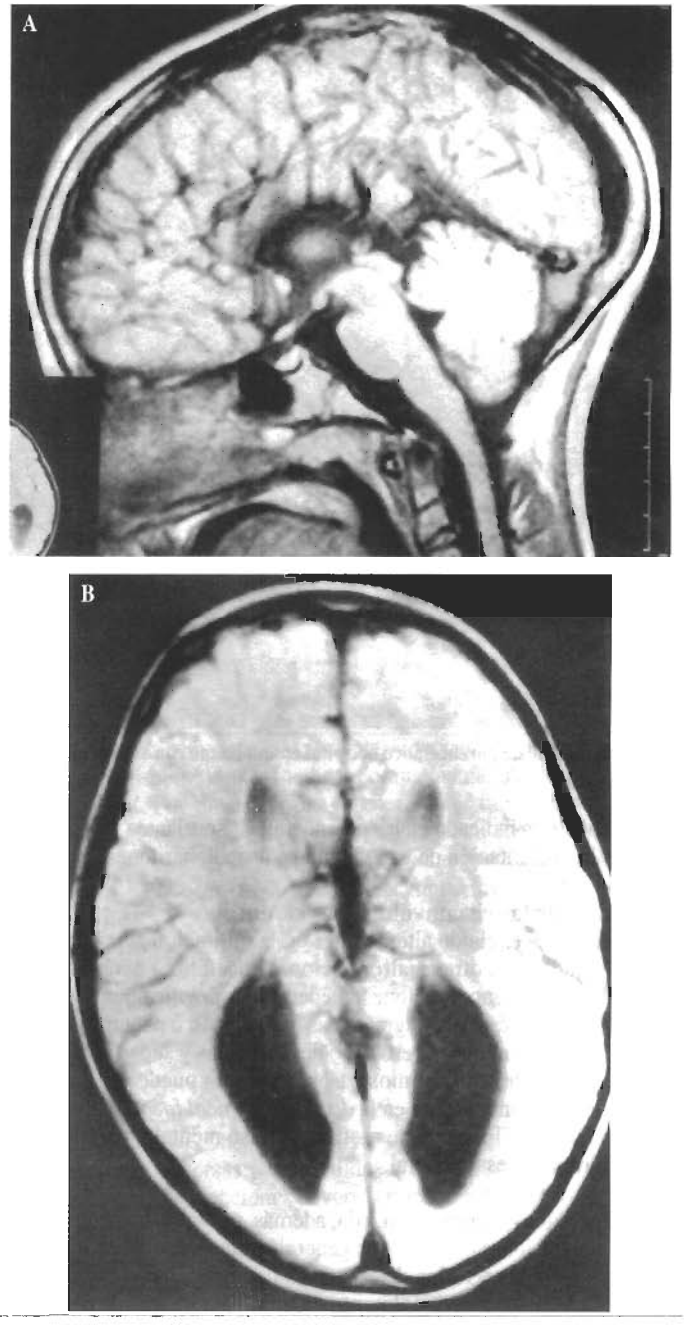


Figura 23.2.11. RM de una agenesia del cuerpo calloso. A) Corte sagital, muestra una disposición radial de los surcos hemisféricos hacia el tercer ventrículo con ausencia del cuerpo calloso. B) Corte axial, ventrículos paralelos con dilatación de las astas occipitales.

Clínica. Consiste en retraso en el desarrollo motor, unido a posible nistagmus, parálisis de nervios craneales y trastornos del ritmo respiratorio. Cuando la obstrucción de los forámenes del ventrículo impide la circulación del LCR, se desarrolla hidrocefalia, cuya aparición suele ser tardía.

Diagnóstico. El prenatal es posible a partir de las 18-20 semanas de gestación. El diagnóstico lo sugiere la forma del cráneo, dolicocéfalo y con un occipucio saliente, donde la radiografía lateral evidencia una amplia fosa posterior y elevación del surco correspondiente al seno lateral. Las transiluminación muestra una zona triangular de menor densidad a este nivel; tal morfología la diferencia de la redondeada propia de los quistes aracnoideos del techo del IV ventrículo. La ecografía fontanelar

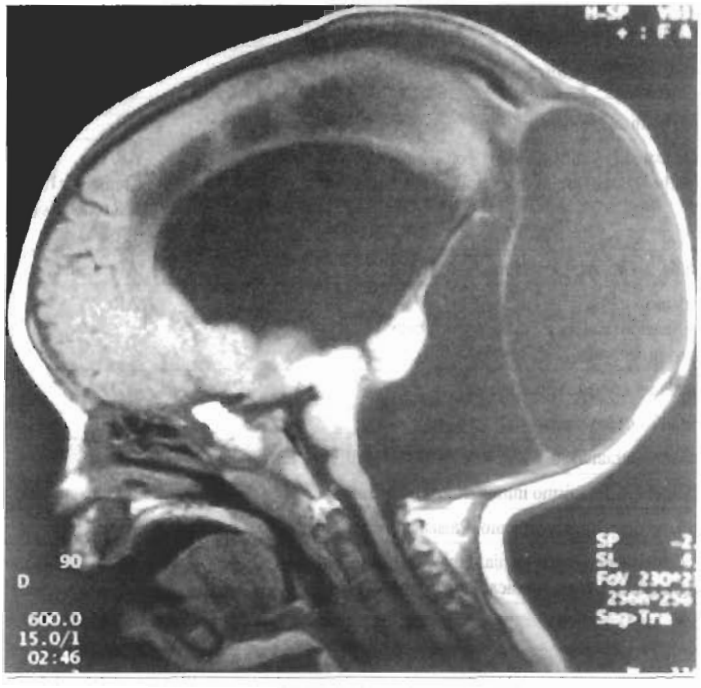


Figura 23.2.12. RM. Corte sagital en un síndrome de Dandy-Walker.

en el lactante, la TC y la RM confirman la dilatación quística (Fig. 23.2.12) y la posible presencia de una hidrocefalia activa.

Tratamiento quirúrgico. Consiste, según los casos, en resección de la pared del quiste o en la implantación de un sistema derivativo de la hidrocefalia.

Quistes intracraneales congénitos

La mayoría son quistes aracnoideos, de ubicación intraaracnoidea, frecuentes sobre todo a nivel de la cisura de Silvio, pero posibles en convexidad, cisura interhemisférica, silla turca y fosa posterior. Contienen LCR y son más frecuentes en varones y en el síndrome de Marfan. Son a menudo asintomáticos, pero pueden traducirse por una semiología dependiente de su localización, tamaño y edad del paciente: macrocefalia, en ocasiones asimétrica, hidrocefalia, adelgazamiento de la calota, hipertensión endocraneal aguda, crisis convulsivas focales. La TC y RM los evidencian con nitidez.

Megalencefalia

Constituye el precoz desarrollo de un cerebro anormalmente grande. Existe una forma familiar benigna (AD), predominante en varones. Otras veces se une a defectos estructurales encefálicos secundarios a trastornos en la migración y organización neuronal, manifestándose por retraso psicomotor y convulsiones. Puede, asimismo, formar parte de algunas enfermedades neurodegenerativas (Tay-Sachs, algunas mucopolisacaridosis, Canavan, Alexander) y facomatosis, como esclerosis tuberosa, neurofibromatosis y otras menos definidas (macrocefalia cutis marmorata congénita telagiectásica). Los ventrículos cerebrales pueden ser normales o moderadamente dilatados, lo que la distingue de una hidrocefalia (véase más adelante). Debe ser diferenciada de una macrocrania: cráneo grande al que no corresponde un cerebro grande (constitucional, síndrome de Sotos, de Weaver, acondroplasia, etc.). La *hemimegalencefalia* consiste en una hipertrofia difusa cerebral unilateral, secundaria a anomalías en la proliferación y migración neuronal (gen L1-CAM, Xq28). Clínicamente se manifiesta por una macrocrania no siempre asimétrica, retraso psicomotor y epilepsia rebelde al tratamiento, que puede iniciarse en el período neonatal.

Hidranencefalia

Rara malformación, consistente en la ausencia casi completa de hemisferios cerebrales, sustituidos por un saco membranoso relleno de LCR, estando conservados el tronco cerebral y el cerebelo. De presentación esporádica, es consecuencia de un defecto grave en la perfusión cerebral durante la vida fetal, que afecta sobre todo a los territorios irrigados por ambas arterias carótidas internas. Excepcionalmente es secundaria a un trastorno en el metabolismo energético mitocondrial.

Cuadro 23.2.1. Cromosomopatías con microcefalia constante

Deleción 3 p	Duplicación 9 p	Trisomía parcial 10
Deleción 4 p	Duplicación 10 q	Trisomía 13 (Patau)
Deleción 11 q	Trisomía parcial 3 p	Síndrome 12 q-
Deleción 13 q	Monosomía y trisomía 4 p	Trisomía 18
Deleción 18 p	Trisomía parcial 4 p	Trisomía 21 (Down)
Deleción 18 q (De Grouchy)	Síndrome 5 p- (maullido de gato)	Cromosoma 21 en anillo
Duplicación 4 p	Trisomía 4 p	Trisomía 22

Sintomatología. Al nacimiento el perímetro craneal puede ser normal o algo aumentado, para crecer posteriormente de forma intensa. En consecuencia, el retraso psicomotor es constante y la epilepsia, frecuente.

Diagnóstico. Puede ser sospechado mediante transiluminación y confirmado mediante ecografía fontanelar, TC o RM, siendo en ocasiones útil la angiografía o angio-RM para detectar la ausencia o hipoplasia de los grandes vasos cerebrales. La mayoría de los niños afectos mueren en el transcurso del primer año de vida.

Tratamiento. Cuando se asocia una hidrocefalia progresiva puede ser necesaria la implantación de una derivación ventriculoperitoneal.

MICROCEFALIA

Está definida por la existencia de un menor tamaño craneal, concretamente un perímetro craneal inferior a 2 DS del normal para la edad, sexo y gestación. Es consecuencia de un trastorno del desarrollo cerebral (*microcefalia primaria*) o como secuela de procesos patológicos durante los dos últimos meses de embarazo o en las primeras semanas de vida extrauterina (*microcefalia secundaria*). La primaria suele asociarse a otras malformaciones encefálicas e incluyen: a) síndromes cromosómicos (Cuadro 23.2.1); b) formas resultantes de afecciones maternas durante el embarazo, como irradiaciones, rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, diabetes, fenilcetonuria, alcoholismo y exposición a agentes químicos; c) anomalías genéticas, que pueden formar parte de síndromes polimalformativos (véase cap. 3.10), tales como los de Seckel, Cornelia de Lange, Smith-Lemli-Opitz, Prader-Willi o anemia de Fanconi. Una forma extrema de microcefalia primaria es el *microcerebro radial*, en la que el volumen cerebral es inferior a 50 g. Un grupo característico es el de las *microcefalias familiares o veras*, en general de herencia AR (gen MCPH5, situado en 1q25-q32), a sospechar en niños con marcada estrechez e inclinación dorsal de la frente (frente huidiza), nariz prominente, pabellones auriculares proporcionalmente grandes, micrognatia y retraso mental, sobre todo si existe consanguinidad paterna. Existen, no obstante, dos formas AD: una se asocia a opacidades corneales y microftalmía; la otra, tipo Feingold, está definida por la coexistencia de anomalías en manos y pies (sindactilias, hipoplasias falángicas, etc.) y un desarrollo psicomotor normal (Cuadro 23.2.2). Las microcefalias secundarias son más frecuentes. Proceden de una destrucción de tejido cerebral por traumatismos, anoxia, hemorragias, infartos, infecciones (herpes) o alteraciones metabólicas. Los mismos mecanismos pueden producir coetáneamente otras alteraciones: pseudoporencefalia, encefalomalacia. Las suturas craneales se cierran prematuramente.

Clínica. Es variable según la intensidad de los defectos cerebrales existentes. El retraso mental suele ser constante cuando el perímetro craneal es inferior a 3 DS. A él se unen distintos grados de espasticidad, convulsiones y déficit sensoriales.

Diagnóstico. Debe incluir el de los posibles factores causales: infecciones prenatales, cromosomopatías, etc. La radiografía simple de crá-

Cuadro 23.2.2. Microcefalias genéticas

Tipo	*Cociente de desarrollo*	*Trastorno motor*	*Características distintivas*	*Herencia*
Familiar (Penrose-Bröök)	↓-↓↓↓	Mínimo	Frente huidiza. Hipocrecimiento	AR
Lisencefalia tipo I (Miller-Dieker)	↓↓↓	Diplejía espástica Convulsiones	Frente estrecha y saliente, nariz corta, hipertelorismo, filtro estrecho y largo, orejas mal implantadas, micrognatia	AR/Esp Transl. 17:15 Microdeleción 17p13.3
Ligada al sexo (Paine)	↓ Progr.	Diplejía espástica	Falta de medro. Aminoaciduria	AR. ligada X
Familiar con calcificaciones (Cockaine)	↓ Progr.	Ataxia Atetosis Distonía	Enanismo Calcificación núcleos de la base y cerebelo Rasgos progeroides. Fotosensibilidad	AR
Con opacidades corneales (Pinsky)	↓↓↓	Tetraplejía espástica	Opacidades córnea. Microftalmía	AD
Autosómica dominante (Feingold)	N	No	Anomalías dedos y pies	AD
Seckel	↓-↓↓	Hipercinesia	Enanismo intrauterino. Cabeza de "pájaro". Malformación esqueleto	AR
De Lange	↓-↓↓	Hipertonía	Braquicefalia. Enanismo intrauterino. Hirsutismo	AR incompleta?
Smith-Lemli-Opitz	↓↓-↓↓↓	Distonía	Escafocefalia. Hipocrecimiento. Ptosis palpebral. Alteraciones genitales	AR
Anemia de Fanconi	N-↓	No	Hipocrecimiento. Pancitopenia. Pigmentación cutánea. Fragmentación cromosómica. Pulgar hipoplásico	AR

↓: poco retraso; ↓↓: retraso de tipo medio; ↓↓↓: retraso acentuado.

neo excluye una craneosinostosis (véase más adelante). La TC o la RM suelen constatar una dilatación de los ventrículos cerebrales y las alteraciones estructurales asociadas.

Tratamiento. Es sintomático y rehabilitador, no olvidando en las formas familiares el consejo genético.

HIDROCEFALIAS

Afecciones frecuentes en la infancia; consisten en un aumento excesivo de LCR en el interior de la cavidad craneal en relación con el volumen cerebral. Este aumento de *licuor* condiciona alguno o todos los siguientes trastornos básicos: aumento de la presión intraventricular y/o subaracnoidea; aumento en el volumen de LCR intraventricular o subaracnoideo; aumento en el tamaño ventricular o subaracnoideo, circunstancias que inducen hipertensión endocraneal y aumento más o menos acentuado del tamaño del cráneo. No se trata de una enfermedad propiamente dicha, sino de un síndrome, relacionado con factores causales múltiples y difíciles de dilucidar en bastantes casos, dado que la producción, circulación y reabsorción del líquido cerebroespinal no son aún totalmente conocidos. Aunque *no siempre su etiología es malformativa*, su estudio se incluye en este capítulo por la importante contribución causal de los trastornos del desarrollo. Puede formar parte de ciertos síndromes de herencia AR: Meckel-Gruber, Walker-Warburg, Vacteral.

Factores patogénicos

La formación licuoral es debida ante todo a la difusión (diálisis) a través de todos los epitelios que tapizan los sistemas ocupados por el líquido cefalorraquídeo, con un proceso activo de secreción a nivel de los plexos coroideos intraventriculares, en especial en ventrículos laterales, lo que representa de un 25 a un 50% de la producción total. En cuanto a la circulación, en líneas generales, el LCR procedente de los ventrículos cerebrales desciende hasta el extremo caudal del IV ventrículo (vallécula del cerebelo); luego, a través de los agujeros de Magendie y Luschka, alcanza las cisternas de la base y, seguidamente, los espacios subaracnoideos espinales y los cerebrales de la convexidad (Fig. 23.2.13). La reabsorción hacia los senos venosos está localizada en los espacios subaracnoideos de la convexidad, pero también ha sido demostrada en los espacios subaracnoideos medulares, en vasos cerebrales y, aun en condiciones patológicas, en el interior de los ventrículos. De acuerdo con los datos anteriores, en la génesis de las hidrocefalias pueden intervenir: 1) hipersecreción, considerada poco frecuente; 2) defecto de reabsorción, raro como causa exclusiva; 3) obstrucción, la causa más habitual; 4) mecanismo mixto, también frecuente.

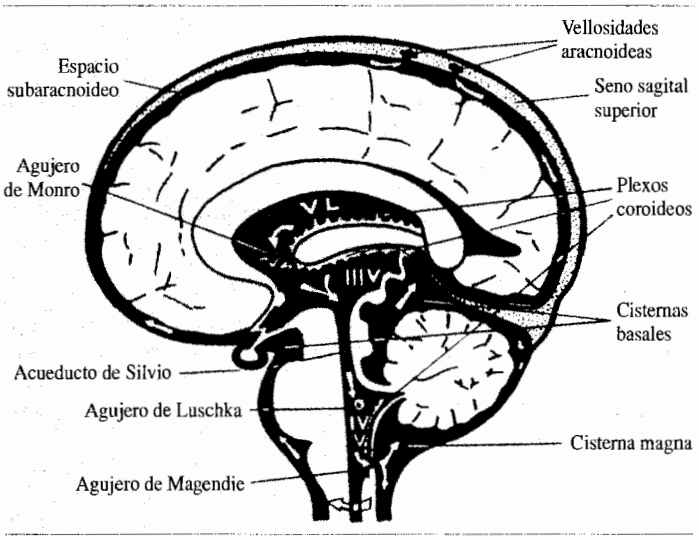


Figura 23.2.13. Esquema de la circulación del líquido cefalorraquídeo.

Clasificación

Puede atenerse a varios criterios: a) según la localización del acúmulo licuoral, distinguiendo hidrocefalia interna (dilatación de los sistemas ventriculares) e hidrocefalia externa (dilatación de los espacios subaracnoideos hemisféricos). Se trata de una división artificiosa, puesto que puede coexistir un aumento de ambos compartimentos; b) según el momento de instauración, para separar la hidrocefalia congénita de la adquirida, lo que no siempre es posible establecer; c) según que la causa radique o no en una alteración primaria en la dinámica del LCR, hablando de hidrocefalia activa o pasiva; d) de acuerdo con la *etiopatogenia*, como sistemática preferible: 1) hidrocefalia obstructiva, cuando el LCR no puede abandonar las cavidades ventriculares debido a una obstrucción a nivel de alguna de sus intercomunicaciones; 2) hidrocefalia comunicante, si el LCR puede circular libremente por los ventrículos y salir de su interior, pero no se puede reabsorber debido a un bloqueo en las cisternas basales o espacios subaracnoideos, o bien por un defecto primario en la reabsorción; también cabe la posibilidad de que la causa radique en una hiperproducción de licuor; 3) hidrocefalia constrictiva, caracterizada por la obliteración del bulbo, de la parte inferior del cerebelo, de las cisternas magna, bulbar, pontina y ambiens, disminuyendo así la salida de LCR del interior del IV ventrículo; 4) hidrocefalia normotensiva con circulación invertida, se define por la presencia de dilatación ventricular, con ángulo del cuerpo calloso < 120º, tensión de LCR

normal, circulación de LCR alterada "reflujo ventricular" y obstrucción a nivel de las cisternas o espacios subaracnoideos; 5) hidrocefalia pasiva, en que el exceso de LCR es compensatorio de una atrofia cerebral.

Etiología

Los principales factores causales son:

Hidrocefalias obstructivas. Entre las causas congénitas se incluyen: a) *atresia de los agujeros de Monro,* en general unilateral, condicionando una hidrocefalia univentricular homónima. Es una entidad clínica rara y, con toda probabilidad, secundaria a infección intrauterina o neonatal; b) *obstrucción del acueducto,* es la causa más frecuente de hidrocefalia obstructiva congénita. Existen cuatro tipos: 1) gliosis del acueducto, consiste en un estrechamiento de su luz secundario a proliferación de astrocitos fibrilares subependimarios, de carácter inflamatorio no totalmente aclarado; 2) ahorquillamiento del acueducto, este es sustituido por canalículos muy delgados, muchos de los cuales terminan en fondo de saco ciego, induciendo una hidrocefalia precoz e intensa cuando el flujo licuoral está gravemente interrumpido; 3) estenosis verdadera, es poco frecuente: el acueducto es histológicamente normal pero, congénitamente, pequeño; existen formas familiares con herencia recesiva ligada al cromosoma X (gen L1-CAM, Xq28), afectando sólo a varones (*síndrome de Bickers y Adams,* asocia importante retraso psicomotor, flexión palmar de los pulgares y displasia cortical "paquigiria-polimicrogiria") y, con menor frecuencia, herencia AR; 4) septa del acueducto, consiste en una delgada membrana de neuroglia que interrumpe su continuidad; c) *síndrome de Dandy-Walker,* ya descrito, que da lugar a una dilatación tetraventricular; d) *malformaciones vasculares:* las fístulas arteriovenosas, a nivel de la línea media, pueden condicionar hidrocefalia, la causa más frecuente es la dilatación aneurismática de la vena de Galeno; e) *quistes aracnoideos de fosa posterior,* situados por detrás del III o IV ventrículo o del acueducto de Silvio, rechazan hacia delante dichas estructuras, provocando dificultades de la circulación licuoral y el consiguiente hidrocéfalo. Igual puede ocurrir en las *porencefalias suflantes* y en los raros *tumores congénitos* de la línea media o intraventriculares.

De las causas adquiridas son destacables la estenosis del acueducto secundaria a inflamaciones ventriculares; los tumores infratentoriales, que representan la localización más frecuente durante la infancia, motivando compresión o invasión del IV ventrículo o del acueducto de Silvio; las hemorragias ventriculares del RN prematuro o de bajo peso, cuya sangre tiende a acumularse en la fosa posterior, originando una aracnoiditis obliterante a la salida del IV ventrículo o un bloqueo del acueducto de Silvio; los tumores intraventriculares, que pueden bloquear el agujero de Monro o el acueducto; las lesiones y tabicamientos ventriculares secundarios a ventriculitis y los raros cuerpos extraños o heridas ventriculares.

Hidrocefalias comunicantes. Entre las causas congénitas se incluyen: a) *inflamaciones leptomeníngeas* secundarias a infecciones antenatales; b) *lisencefalia tipo II,* en ocasiones la hidrocefalia resultante es secundaria a hipoplasia cerebral (hidrocefalia pasiva); c) *agenesia de vellosidades aracnoideas,* que condiciona un defecto en la reabsorción del LCR; d) *enfermedades de depósito y del mesénquima,* como la gangliosidosis GM2, las mucopolisacaridosis y la acondroplasia, que condicionan engrosamientos de las envolturas meníngeas y el consiguiente angostamiento de los espacios subaracnoideos, o bien, en las dos últimas, secundaria a alteraciones óseas en la unión cráneo-cervical.

Entre las *causas adquiridas* destacan meningitis y meningoencefalitis, así como las hemorragias subaracnoideas espontáneas o traumáticas, que condicionan aracnoiditis con organización de los exudados inflamatorios o hemorrágicos y las consiguientes sinequias y obliteraciones; los hematomas subdurales de evolución crónica y las efusiones subdurales; la trombosis de senos durales que originan un defecto en la reabsorción del LCR, aunque la dilatación ventricular también puede ser secundaria al subsiguiente infarto venoso; el papiloma de plexos coroideos, condicionante en ocasiones de una hiperproducción de licuor, mientras que en otras produce un bloqueo subaracnoideo secundario a hemorragias del tumor. En un porcentaje no desdeñable, la etiología es desconocida (idiopática).

Figura 23.2.14. Macrocefalia por hidrocefalia debida a estenosis congénita del acueducto de Silvio.

Hidrocefalias constrictivas. Su etiología más frecuente es la *malformación de Arnold-Chiari tipo 2*, que acompaña al mielomeningocele; otras posibles causas son la *impresión basilar* y la *platibasia.*

Hidrocefalia normotensiva con circulación invertida. Poco frecuente en la infancia, tiene en ocasiones un origen incierto. Puede estar relacionada con traumatimos craneales moderados, con hemorragias subaracnoideas, con meningoencefalitis y con intervenciones neuroquirúrgicas y, de forma excepcional, con el mielomeningocele.

Hidrocefalias pasivas o *ex vacuo*. Representan acúmulos licuorales compensatorios, cuando existen diversas atrofias cerebrales.

Clínica

La sintomatología de la hidrocefalia está determinada por la edad, por la rapidez del crecimiento ventricular y por la enfermedad básica. Los síntomas de aumento de la presión intracraneal durante el período neonatal y la lactancia se diferencian de los correspondientes al niño de más edad debido a que, al estar sin concluir la osificación craneal y las fontanelas abiertas, las suturas se separan entre sí, al aumentar la presión en el interior de la cavidad craneal, motivo por el que, en este margen de edad, faltan los signos clásicos de aumento de la presión intracraneal. Cuanto más rápida sea la alteración en la dinámica del LCR, más fácilmente aparecerán manifestaciones clínicas. Los casos de instauración lenta pueden cursar con muy escasos síntomas o de un modo asintomático, como ocurre en ocasiones con las hemorragias ventriculares neonatales y con las disrafias del eje medio craneoespinal.

Durante el período neonatal y la lactancia, la clínica viene marcada por: crecimiento anormal del cráneo como signo más frecuente que, en procesos lentamente progresivos, puede reconocerse por mediciones periódicas del perímetro craneal. Aspecto del paciente con desproporción craneofacial. La piel que cubre al cráneo está atrófica y tensa, con circulación venosa epicraneal muy marcada. Desplazamiento hacia abajo y atrás de los pabellones auriculares, convirtiéndose el orificio auditivo externo en una hendidura vertical. Mirada en sol poniente, por desplazamiento de los globos oculares hacia abajo (Fig. 23.2.14). Agrandamiento y abombamiento de las fontanelas craneales. Ensanchamiento en forma de canales de las suturas de la bóveda craneal.

Síntomas generales. Suelen ser escasos; a veces los pacientes están letárgicos y muestran poco interés por el medio; sin embargo, cuando la hidrocefalia progresa de forma rápida, suelen presentar intranquilidad,

temblor, llanto agudo e hipersensibilidad al ruido y al tacto. El estado de nutrición se afecta progresivamente, llegando a la emaciación en los casos graves. En las formas de intensidad media puede haber obesidad, por afectación hipotálamo-hipofisaria.

Signos neurológicos. Los más comunes son espasticidad e incoordinación en extremidades; en ocasiones, dependiendo directamente del factor causal, pueden existir signos de focalidad neurológica. Pasado el primer año, después del cierre de la fontanela, los vómitos, cefaleas, vértigos y edema de papila presiden la sintomatología. El agrandamiento de la cabeza y la separación de las suturas son mucho menos manifiestos. Las parálisis de nervios craneales son relativamente frecuentes, sobre todo del VI par, así como hiperreflexia, ataxia y estrabismo. Las manifestaciones epilépticas son raras. La afectación mental es menos intensa y precoz y las manifestaciones de tipo diencéfalo-hipofisarias son raras pero posibles. Puede encontrarse oscilación rítmica de la cabeza en la estenosis del acueducto o estridor laríngeo atribuido a distorsión bulbar.

Diagnóstico

Al margen de los signos clínicos, de una buena anamnesis del embarazo, parto, período neonatal y de los antecedentes familiares, debe orientarse hacia la afección en sí y sus mecanismos etiopatogénicos, utilizando las siguientes exploraciones: el examen clínico debe incluir la *medición periódica del perímetro craneal*, ya que la curva de crecimiento del cráneo en un niño normal es muy regular, mientras que la aparición de incrementos anormales, así como su evolución a brotes, constituye una constatación sencilla y veraz de hidrocefalia, si bien un cráneo de tamaño normal no la descarta totalmente; la *serología de infecciones antenatales*, en ocasiones puede determinar el factor etiológico; la percusión dígito-digital del cráneo en niños con fontanela ya cerrada puede mostrar el característico ruido de "olla de cascada", cuando las suturas están anormalmente separadas por el exceso de presión intracraneal. En la *auscultación del cráneo*, la percepción de un soplo craneal no irradiado puede inducir a la sospecha de una anomalía vascular. En la *transiluminación del cráneo*, el grado de transmisión lumínica a través de la bóveda craneal es inversamente proporcional a su contenido en tejido encefálico: la transiluminación es completa cuando el manto cerebral periventricular es inferior a 1 cm, así como en la hidroanencefalia; también puede ayudar al diagnóstico de un síndrome de Dandy-Walker, de quistes aracnoideos o de porencefalias progresivas, al evidenciar un área determinada con transiluminación aumentada.

El examen del *fondo de ojo* puede objetivar la presencia de edema de papila cuando la fontanela está ya cerrada, o bien evidenciar una coriorretinitis, como ocurre en la toxoplasmosis congénita y en la infección antenatal por citomegalovirus. Aunque no existe un *trazado EEG* verdaderamente evocador de hidrocefalia, generalmente manifiesta signos de sufrimiento cerebral con enlentecimiento y aumento de amplitud del trazado; puede, asimismo, revelar focos epilépticos o la existencia de una neoformación intracraneal; también se ha observado una correlación entre trazado normal o patológico con el grosor del manto cerebral. El estudio del *LCR* presenta, habitualmente, características de normalidad, pero en los hidrocéfalos obstructivos suele mostrar un incremento de proteínas (líquido espinal) y la proximidad de procesos infecciosos causales (meningitis bacterianas, toxoplasmosis) puede traducirse por hiperalbuminorraquia, pleocitosis moderada o incluso xantocromía. La *monitorización de la presión intracraneal* es un método incruento posible cuando el diámetro de la fontanela anterior es superior a 1 x 1 cm, mediante un transductor colocado sobre la superficie fontanelar (son patológicos los valores superiores a 15 mmHg).

Neuroimagen. La *ecografía transfontanelar* permite el estudio diagnóstico y evolutivo de una hidrocefalia cuando la fontanela permanece abierta; los *estudios ecográficos* en las embarazadas consiguen descubrir hidrocefalias prenatales a partir de la semana 20 de gestación. La *radiografía simple de cráneo* evidencia en los RN y lactantes hidrocéfalos la desproporción cráneo-facial y la dehiscencia de fontanelas y suturas, así como adelgazamiento de la bóveda craneal, mientras que en los niños con fontanelas y suturas cerradas existen los signos radiológicos típicos de hipertensión endocraneal (estallido de las suturas, aumento de impresiones digitiformes, deformidad de la silla turca y apófisis clinoides erosionadas); en ocasiones puede permitir el descubrimiento de ciertos procesos causales: malformativos (encefalocele, platibasia, impresión basilar), tumores (calcificaciones del craneofaringioma o pinealoma u otros tumores) o inflamatorios (calcificaciones frontoparietales o de los núcleos de la base en la toxoplasmosis congénita o periventriculares en la enfermedad citomegálica).

Figura 23.2.15. RM. Corte axial en T2 de una hidrocefalia comunicante activa con dilatación de todo el sistema ventricular y edema periventricular.

La *cisternografía y ventriculografía isotópicas*, mediante la inyección en el espacio subaracnoideo lumbar, cisterna magna o ventrículo lateral de un radiofármaco, preferentemente seroalbúmina marcada con tecnecio, consiguen investigar en condiciones prácticamente fisiológicas la circulación y reabsorción del líquido cefalorraquídeo. En el paciente sano y mediante inyección por vía lumbar del marcador se detecta radioactividad a las dos horas en cisternas basales, a las 12-24 horas en convexidad y a las 48 horas ha desaparecido totalmente sin producirse reflujo radioactivo al interior de los ventrículos laterales, hecho que ocurre cuando hay una obstrucción de las cisternas basales que impide el paso hacia la convexidad y en la hidrocefalia normotensiva con circulación invertida. En la exploración de las hidrocefalias, aparte la detección de bloqueos parciales o totales del flujo licuoral, alcanza su máximo valor la posibilidad de exploración de los espacios subaracnoideos cerebrales y el funcionalismo de tales áreas reabsortivas.

La TC y la RM (Fig. 23.2.15) constituyen el *método actual de elección* para la demostración de hidrocefalia. Aparte de las ventajas de ser incruentas, a menudo informan de manera indirecta de la etiopatogenia o descubren las causas directas de la misma (tumores, quistes, hemorragias, aracnoiditis, estenosis del acueducto, etc.), reflejan su actividad (edema periventricular) y sirven como comprobación de los efectos y complicaciones de las derivaciones terapéuticas. Las calcificaciones se detectan mejor con la TC que con la RM. El uso de métodos adicionales, como la cisternografía TC con metrizamida, está particularmente indicada en: 1) hidrocefalia interna sin dilatación del sistema cisternal, para determinar si la obstrucción del LCR es central o periférica; 2) ante la presencia de una cavidad quística para determinar su posible comunicación con el sistema ventricular y/o espacio subaracnoideo; 3) en malformaciones cerebrales que no pueden ser suficientemente analizadas por métodos morfológicos simples. La *angiografía cerebral* o la *angio-RM* tiene su indicación fundamental cuando existe la sospecha de una malformación vascular como causa responsable de la hidrocefalia. Mediante *eco-Doppler* se puede valorar la repercusión que ejerce la hipertensión endocraneal sobre el flujo sanguíneo cerebral, y el resultado ser de ayuda con fines terapéuticos. La *determinación de oxipurinas* (hipoxantina y xantina) en el LCR ventricular es, en ocasiones, fundamental para decidir el plan terapéutico a seguir.

Cuadro 23.2.3. Enfermedades con fontanela más amplia de lo normal para la edad

Encefalopatías
- Hidrocefalia. Megalencefalia
- Síndromes prolongados de hipertensión endocraneal
- Encefalopatías connatales (predomina el cierre precoz)
- Efusión subdural benigna

Osteopatías constitucionales
- Acondroplasia. Disostosis cleidocraneal. Osteogénesis imperfecta
- Acrocefalosindactilia (Apert)
- Picnodisostosis. Síndrome de Kenny
- Macrocefalia constitucional

Endocrinometabolopatías
- Raquitismo. Hipotiroidismo. Malnutrición. Hipofosfatasia
- Mucopolisacaridosis. Lipoidosis. Galactosemia

Cromosomopatías
- Trisomías 13, 18, 21

Síndromes polimalformativos
- François-Hallerman-Streiff
- Rusell-Silver. Progeria
- Síndrome aminopterínico. Rubéola congénita

Cuadro 23.2.4. Complicaciones de los sistemas valvulares de derivación

Complicaciones precoces	Mortalidad operatoria
	Fístula de LCR
	Insuficiencia de drenaje
	Infección
	Hematoma subdural
Complicaciones tardías	Tromboembolismos*
	Infecciones
	Nefritis por *shunt**
	Epilepsia
	Microcefalia. Craneosinostosis
	Bloqueo catéter ventricular
	Perforación cardíaca*
	Síndrome de ventrículos colapsados
	Obstrucción catéter distal
	Desprendimiento de catéter distal
	Ascitis
	Perforación de un asa
	Distensión abdominal (íleo paralítico)
	Quiste peritoneal
	Exposición del catéter al exterior
	Hidrocele
	Neumoencéfalo

*Complicaciones exclusivas de las derivaciones ventriculoatriales.

Diagnóstico diferencial. Debe hacerse con los demás tipos de macrocefalias. Entre las *macrocefalias fisiológicas* se recordará la del RN y, sobre todo, la del prematuro y la macrocefalia constitucional, ya que las variaciones fisiológicas del tamaño ventricular son bien conocidas. Las *macrocefalias patológicas* comprenden: a) *hidranencefalia,* cuya diferenciación con hidrocefalias obstructivas extremas puede resultar difícil; b) *colecciones subdurales* que, aparte de ser causa de hidrocefalia, pueden ocasionar un aumento moderado del cráneo, con hipertensión fontanelar y separación de suturas. La obtención de líquido a través de una punción subdural o la ecografía fontanelar y la TC aclaran el diagnóstico; c) *megalencefalia,* descrita antes; d) *enfermedades óseas:* raquitismo, hipofosfatasia, acondroplasia, displasia tanatófora y mucopolisacaridosis incluyen, dentro de su complejo cuadro sindrómico, grados más o menos acentuados de macrocrania y aumento de fontanelas (Cuadro 23.2.3), si bien hay que tener en cuenta la posibilidad, ya comentada, de que algunas de ellas pueden, ocasionalmente, condicionar perturbaciones en la dinámica del líquido cefalorraquídeo, constituyéndose así una hidrocefalia; e) *gigantismo cerebral:* en el síndrome de Sotos (véase cap. 13.10) el tamaño ventricular es proporcionado al tamaño de la cabeza, o ligeramente aumentado; f) *efusión subdural benigna o hidrocefalia externa benigna,* que incide durante la lactancia, cursando con macrocefalia asociada a dilatación de los espacios subaracnoideos frontoparietotemporales y tamaño ventricular normal, y tiene tendencia a desaparecer espontáneamente con la edad.

Pronóstico. La hidrocefalia progresiva precoz, en ausencia de tratamiento, conduce al *exitus* a los pocos meses o años. En general un hidrocéfalo diagnosticado y tratado de forma correcta, salvo excepciones, suele tener un buen pronóstico evolutivo, siempre que sea sometido a controles periódicos, valorando en cada ocasión la evolución cliniconeurológica y el estado de funcionalidad del sistema de derivación. Con una terapéutica correcta y precoz es posible alcanzar supervivencias y un buen desarrollo intelectual en más del 70% de los casos. La evolución es mejor en los que logran una compensación espontánea del proceso, que en los que precisaron una válvula para lograr su control. Existe, en muchas ocasiones, una correlación entre el grosor del manto cerebral o del volumen de la masa cerebral al diagnóstico y su futuro psicomotor. En este sentido, cuando el grosor del manto cerebral es menor de 2 cm o bien el volumen de masa cerebral es inferior al 60%, el desarrollo psicomotor suele evolucionar por debajo de la normalidad.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico. Se han usado múltiples técnicas (coagulación y/o extirpación de los plexos coroideos, ventriculocisternostomía translaminar, Torkildsen y sistemas de derivación del LCR). Se considera más eficaz para controlar una hidrocefalia no tumoral descompensada el sistema de derivación valvular, que no está exento de complicaciones, algunas graves (Cuadro 23.2.4). Actualmente, salvo excepciones, a los niños con una hidrocefalia descompensada se debe implantar una válvula de derivación ventriculoperitoneal, teniendo presente cuando ésta funciona por gradiente de presión que es necesario adaptar su presión de apertura a la tensión del LCR intraventricular. Cuando la causa radica en una masa que ocupa espacio, como un tumor, en ocasiones se soluciona la hidrocefalia extirpando el proceso causal, mientras que en otras es necesario además implantar una válvula de derivación. En algunos niños con síndrome de Dandy-Walker, la apertura quirúrgica del techo del IV ventrículo a la cisterna magna puede ser resolutiva. En ocasiones es necesaria la implantación de un doble sistema valvular o bien dos catéteres endocraneales conectados en Y a una sola válvula, por ejemplo, cuando la causa es un quiste inextirpable que no comunica con el sistema ventricular. En las hidrocefalias secundarias a hemorragias ventriculares del RN se han acreditado como pauta terapéutica inicial las punciones lumbares de repetición "diarias", que remueven sangre y proteínas del LCR y disminuyen la hipertensión endocraneal; esta técnica está indicada cuando la dilatación ventricular, controlada mediante ecografías seriadas, tiene una evolución lenta; sin embargo, cuando la dilatación evoluciona de forma rápida, es necesario recurrir, en primer lugar, al drenaje ventricular externo "ventriculostomía" y, si resulta ineficaz, a la implantación de una derivación. En el futuro, un alto porcentaje de las hidrocefalias obstructivas se resolverán por neurocirugía endoscópica.

Tratamiento farmacológico. Existen fármacos que disminuyen la producción de LCR, como la acetazolamina y la isosorbida, esta última contraindicada en RN debido a sus efectos secundarios. Se admite su efectividad en el control de hidrocéfalos que están en el límite, en los que se anticipa una compensación espontánea, ya que niños con un manto cerebral menor de 15 mm raramente respondieron. Su uso más frecuente es el control temporal de la hidrocefalia cuando existe infección del sistema nervioso central o hiperproteinorraquia, circunstancias que contraindican temporalmente la implantación de una válvula. El esquema terapéutico más usado es la asociación de acetazolamida (25-100 mg/kg/día) y furosemida (1 mg/kg/día), no exento de efectos secundarios y secuelas graves en la dilatación ventricular posthemorrágica del prematuro.

Conducta expectante. No todos los niños hidrocéfalos son candidatos de entrada a una válvula de derivación, ya que en algunos con

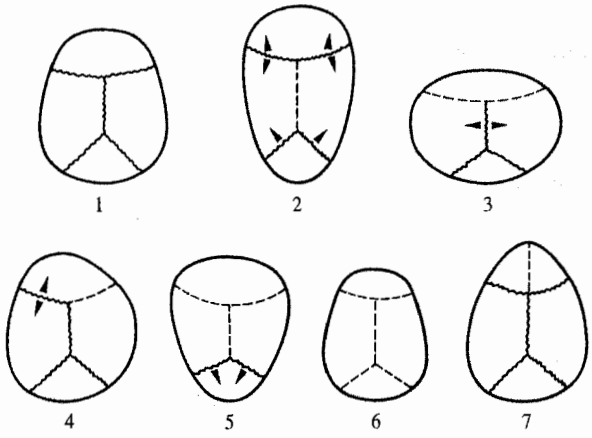


Figura 23.2.16. Representación esquemática de las distintas formas de craneosinostosis. 1) Suturas y crecimiento craneal normales. 2) Cierre precoz de la sutura sagital: escafocefalia. 3) Cierre precoz de las suturas coronales: braquicefalia. 4) Cierre precoz unilateral de la sutura coronal: plagiocefalia. 5) Cierre precoz de las suturas coronal y sagital: oxicefalia. 6) Cierre precoz de todas las suturas. 7) Cierre precoz de la sutura metópica: trigonocefalia.

hidrocefalia comunicante se produce una compensación espontánea. En estos niños, seguidos evolutivamente, se observa que el crecimiento del perímetro craneal se enlentece progresivamente hasta alcanzar un percentil normal o se sitúa en paralelo al percentil máximo y el desarrollo psicomotor es normal. Lo importante es saber al diagnóstico qué niños se pueden beneficiar de esta conducta; en este sentido se han elaborado criterios clínicos y bioquímicos de autocompensación. Los criterios clínicos se fundamentan en el incremento medio semanal del perímetro craneal asociado al *índice de Evans* (máximo diámetro biventricular/máximo diámetro biparietal), de tal modo que los lactantes con hidrocefalia comunicante que presentan un incremento medio semanal del perímetro craneal igual o inferior a 0,4 cm y un índice de Evans igual o inferior a 0,4, presumiblemente evolucionarán hacia la autocompensación. Los criterios bioquímicos se basan en la concentración de oxipurinas (hipoxantina y xantina) en el LCR ventricular, los hidrocéfalos que tengan una concentración normal (hipoxantina: 5,94 ± 0,74, xantina: 5,20 ± 0,87) evolucionarán hacia la autocompensación mientras que, cuando ambos parámetros están elevados, es imprescindible la implantación de una derivación. También para esta finalidad se puede usar la valoración del flujo sanguíneo cerebral (Doppler transcraneal); cuando éste es normal indica la posibilidad de autocompensación.

CRANEOSINOSTOSIS O CRANEOSTENOSIS

Este término se usa para indicar el cierre prematuro de una o varias suturas de los huesos del cráneo, independientemente de su etiología, que condiciona un crecimiento anormal del mismo. En condiciones normales, éste crece en sentido perpendicular a las suturas (ley de Virchow); cuando alguna se cierra precozmente, su crecimiento se realiza en sentido paralelo a la sutura sinostosada (Fig. 23.2.16). Este proceso de cierre precoz comienza ya *in utero* y se puede detectar en el RN. Su incidencia es de 1/4.500 a 1/30.000.

Etiología. Se clasifican en: 1) *primarias,* cuando afecta a niños por lo demás sanos o con un síndrome polimalformativo; 2) *secundarias,* cuando el cierre prematuro es consecuencia de la reducción de la tensión del contenido endocraneal, bien por un deficiente crecimiento de la masa cerebral (microcefalia primaria o atrofia secundaria) o bien por tratamiento de una hidrocefalia; 3) *metabólicas,* cuando se asocian a alguno de los siguientes trastornos: raquitismo (vitamina D-deficiente, vitamina D-resistente, renal), hipofosfatasia familiar, hipercalcemia idiopática, hipertiroidismo, mucopolisacaridosis, mucolipidosis tipo III, hemopatías (policitemia vera, talasemia mayor, enfermedad de células falciformes). Atendiendo al tipo, se pueden clasificar en: 1) *simples,* cuando solo está afectada una sutura; 2) *complejas,* cuando se afectan varias suturas; 3) *sindrómicas,* si se asocian a otras malformaciones, constituyendo síndromes perfectamente definidos (Cuadro 23.2.5). Por lo que se refiere a su etiología, excepto los casos en que constituye una manifestación más de un disturbio metabólico, su causa es desconocida y, probablemente, multifactorial. La hipótesis más aceptada es que se trata de una anomalía de las fuerzas que determinan el crecimiento del cráneo y que, por tanto, no se trata de un defecto de las propias suturas. Aunque poco frecuentes, existen formas genéticamente determinadas.

Manifestaciones clínicas. El signo guía es la dismorfia craneal. Ésta es más aparente cuando el niño es pequeño y la escasez de pelo no disimula el defecto. Excepto en los casos en que la craneosinostosis es secundaria a un cerebro de pequeño volumen, el perímetro craneal máximo está dentro de los límites de la normalidad o incluso en los límites superiores de la misma, especialmente en los casos con escafocefalia. La pérdida de la visión es rara, pero puede ocurrir. El edema de papila también es raro, excepto cuando están afectadas varias suturas. Puede observarse protopsis en sinostosis de la sutura coronal y en las complejas y sindrómicas. Las crisis epilépticas y el retraso mental se observan también raramente y su relación con la craneosisnostosis permanece oscura.

Diagnóstico. Es fácil con los datos clínicos, deformidad craneal, reborde óseo de la sutura sinostosada precozmente, índice craneal. La

Cuadro 23.2.5. Principales craneosinostosis sindrómicas

Síndrome	*Hechos principales*	*Herencia y locus génico*
Muenke	Sinostosis coronal, epífisis en cono, sordera neurosensorial, retardo mental	AD, 4p16, FGFR3
Crouzon	Hipoplasia maxilar, órbitas superficiales, proptosis, sinostosis de casi todas las suturas	AD, 10q25-q26, FGFR2
Apert (acrocefalosindactilia tipo I)	Retardo mental, dismorfia facial, proptosis, hendiduras palpebrales antimongoloides, sindactilia completa y simétrica de manos y pies (dedos 2º-4º), sinostosis de casi todas las suturas	AD, 10q25-q26, FGFR2 (la mayoría son mutaciones nuevas)
Pfeiffer (acrocefalosindactilia tipo V)	Estrabismo, proptosis, hipertelorismo, dedos pulgares anchos, dedos del pie gruesos, sindactilia de manos y pies, sinostosis coronal	AD, 8p11-12, 10q25-26, FGFR1*
Saethre-Chotzen (acrocefalosindactilia tipo III)	Asimetría facial, ptosis, tabique nasal desviado, implantación baja del cabello a nivel frontal, braquidactilia y sindactilia cutánea variable, dedos pulgares normales y dedos del pie gruesos, sinostosis coronal uni o bilateral	AD, 7p21, TWIST
Carpenter	Polidactilia preaxial de pies, obesidad, talla corta, cardiopatía congénita, sindactilia cutánea, braquimesofalangia, retardo mental con frecuencia, sinostosis múltiple	AR
Baller-Gerold	Aplasia radial, sinostosis radiohumeral, hipoplasia de huesos del carpo, sinostosis coronal, lambdoidea o metópica	AR
Displasia cráneo-fronto-nasal	Braquicefalia, hipertelorismo, anomalías esqueléticas, afectación de manos y pies, fisura palatina en algunos, inteligencia normal, punta de la nariz bífida, sinostosis coronal	AD o XD, 10p11, Xp22-pter

*En algunas familias, mutación del gen para FGFR1 a nivel 8p11.2-p12 y, en otras, del exón B del gen para FGFR2 (FGFR: receptor del factor de crecimiento fibroblástico) (modificado de Aicardi J).

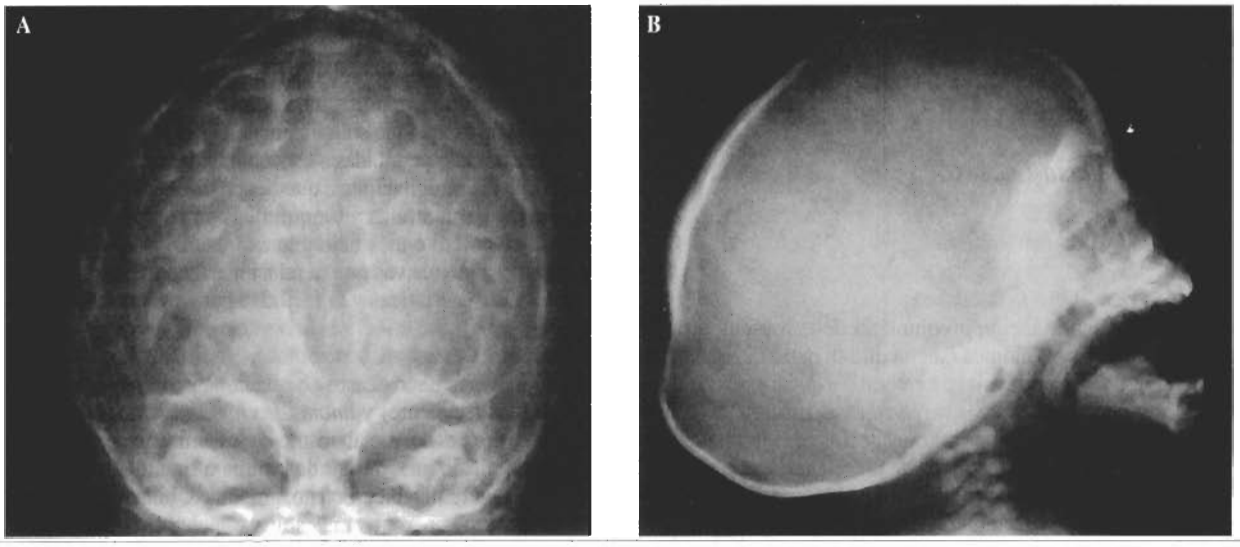


Figura 23.2.17. Craneosinostosis. A) Oxicefalia en un niño mayor: impresiones digitiformes, aspecto de "cráneo en obús". B) Escafocefalia por sinostosis de la sutura sagital: el cráneo crece en sentido anteroposterior.

radiografía simple de cráneo es el examen de elección: confirma la anomalía morfológica y permite objetivar las suturas sinostosadas, asociadas frecuentemente a una ligera diastasis compensatoria de las restantes y, en ocasiones, aumento de las impresiones digitales (Fig. 23.2.17). En la braquicefalia, trigonocefalia y plagiocefalia, las órbitas y alas del esfenoides tienen características peculiares. En el niño mayor pueden observarse signos radiológicos de hipertensión endocraneal. La TC está indicada ante la duda de una atrofia cerebral, porencefalia o microcefalia primaria, y para detectar malformaciones cerebrales que se pueden asociar ocasionalmente (holoprosencefalia, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, malformación de Dandy-Walker); también suele informar en los casos con sinostosis de las alas del esfenoides. El *pronóstico* depende de la forma, edad diagnóstica, existencia o no de malformaciones asociadas y posible aparición de un síndrome de hipertensión endocraneal, estrabismo, atrofia óptica y retraso psicomotor, más frecuentes cuando hay malformaciones asociadas. En general, la cirugía consigue actualmente excelentes resultados cosméticos, y el perfeccionamiento de la anestesia y de las técnicas quirúrgicas han disminuido de forma manifiesta el riesgo quirúrgico, aunque la intervención sigue siendo muy cruenta.

Tratamiento. Persigue cuatro objetivos: 1) asegurar el crecimiento normal del cerebro; 2) profilaxis de la hipertensión endocraneal; 3) prevenir secuelas visuales y auditivas; 4) mejorar el aspecto del cráneo y de la cara. En las formas secundarias a atrofia cerebral o microcefalias primarias, no se obtiene beneficio terapéutico alguno. En las formas simples, particularmente en la escafocefalia, la indicación es meramente estética, circunstancia que debe ser analizada cautelosamente, valorando los resultados y riesgos conjuntamente con los padres, teniendo presente que, si bien la deformidad puede ser muy llamativa en el lactante, en el niño mayor el cabello puede disimular el defecto. El tratamiento, cuando está indicado, es siempre quirúrgico que, en las formas simples, se fundamenta en general en craniotomías lineales paralelas a la sutura sinostosada. Los mejores resultados se obtienen cuando la intervención se realiza en los primeros meses de la vida, en general antes de los 6 meses de edad, que en la trigonocefalia y plagiocefalia se puede diferir hasta los 9 meses. Las formas complejas y sindrómicas requieren siempre tratamiento, con el fin de prevenir las secuelas neurológicas y corregir las graves deformidades craneofaciales. En éstas la intervención suele ser muy compleja, consistiendo en una reconstrucción casi total del cráneo o del macizo craneofacial, con la participación del neurocirujano, cirujano plástico y cirujano maxilofacial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. *Brain Dev* 2002; 24: 2-12.
- Barth PG. Disorders of neuronal migration. Londres: Mac Keith Press, 2003.
- Castro-Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Dir.: Cruz M. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Castro-Gago M et al. Agenesie héréditaire du corps calleux. Une nouvelle forme? *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 327-30.
- Castro-Gago M et al. Congenital hydranencephalic-hydrocephalic syndrome with proliferative vasculopathy: a possible relation with mitochondrial dysfunction. *J Child Neurol* 2001; 16: 858-62.
- Castro-Gago M et al. Indicators of hypoxia in cerebrospinal fluid of hydrocephalic children with suspected shunt malfunction. *Child's Nerv Syst* 1993; 9: 275-7.
- Castro-Gago M et al. Therapeutic criteria in hydrocephalic children. *Child's Nerv Syst* 1989; 5: 361-3.
- Castro-Gago M, Alonso A, Eirís-Puñal J. Autosomal recessive hydrocephalus with aqueductal stenosis. *Child's Nerv Syst* 1996; 12: 188-91.
- Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C. Pediatric hydrocephalus. Milan: Springer, 2004.
- Clark GD. Brain development and the genetics of brain development. *Neurol Clin North Am* 2002; 20: 917-39.
- Fejerman N, Fernández Álvarez E. Neurología pediátrica. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997.
- Garton H, Piatt JH. Hydrocephallus. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 305-25.
- Govaert P, de Vries LS. An Atlas of neonatal brain sonography. Clinics in Developmental Medicine Nº 141/142. Londres: Mac Keith Press, 1997.
- Grahan DL, Lantos PL. Greenfield's neuropathology. 6ª ed. Londres: Arnold, 1997.
- Levene MI, Chervenak FA, Whittle M. Fetal and neonatal neurology and neurosurgery. 3ª ed. Londres: Churchill Livingstone, 2001.
- Menkes JH, Sarnat HB. Child neurology. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Nevo Y, Kramer U, Shinnar S et al. Macrocephally in children with developmental disabilities. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 363-8.
- Ridway EB, Weiner HL. Skull deformities. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 359-87.
- Sarnat HB. CNS malformations: gene locations of known human mutations. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 105-8.
- Sarnat HB, Flores-Sarnat L. A new classification of malformations of the nervous system: An integration of morphological and molecular genetic criteria as patterns of genetic expression. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5: 57-64.
- Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuropathology research strategies in holoprosencephaly. *J Child Neurol* 2001; 16: 918-31.

23.3 Convulsiones en la edad pediátrica

R. Palencia-Luaces

Convulsión es toda contracción involuntaria de la musculatura del cuerpo, de apariencia tónica o clónica (según que su naturaleza sea continua o discontinua); puede ser de origen cerebral o espinal y se relaciona con muy diversos mecanismos. *Crisis cerebral* es el episodio caracterizado por fenómenos anormales súbitos y transitorios de tipo motor, sensitivo-sensorial, vegetativo o de afectación de la conciencia, como resultado de una disfunción cerebral transitoria, parcial o generalizada. *Crisis epiléptica* es la crisis cerebral resultante de la descarga excesiva de una población neuronal hiperexcitable; es *ocasional* cuando sobreviene en una persona no epiléptica por efecto de una causa accidental (tóxico, infección, fiebre, trastorno vascular, etc.). Se denomina *única* a la crisis epiléptica espontánea no recurrente, son *iterativas* cuando se repiten a intervalos de tiempo variables y se denominan *seriadas* cuando se presentan ordenadas en series o grupos. La repetición de las crisis epilépticas origina la *epilepsia*, que es "la enfermedad crónica, de etiología diversa, caracterizada por crisis cerebrales recurrentes, asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas". Epilepsia no es una enfermedad en el sentido habitual, sino un síndrome, de etiología muy diversa (tanto orgánica como funcional), cuya expresividad clínica puede ser muy variada (motora, psíquica, sensorial, sensitiva, vegetativa, con o sin afectación del nivel de conciencia) y las crisis cerebrales tienen un carácter más amplio, mientras que, en las convulsiones, lo característico es la alteración del tono y motricidad; asimismo, no toda convulsión es una crisis epiléptica y no siempre las crisis epilépticas se manifiestan con convulsiones propiamente dichas.

Las crisis cerebrales, en general, y las epilépticas en particular, constituyen una *patología frecuente en la infancia*, estimándose que hasta un 8-10% de los niños las presentan en alguna ocasión y la prevalencia de la epilepsia en la población escolar de nuestro medio es del 0,5%. Su expresión clínica es alarmante, siendo posible que la familia considere que la vida del niño está en peligro o que puede originar secuelas, por lo que constituyen uno de los más frecuentes motivos de consulta en los servicios de urgencia. Su aparatosidad no siempre es sinónimo de gravedad y así algunas situaciones, como las convulsiones febriles, son banales, mientras que otras veces son expresión de una patología subyacente muy grave, incluso mortal. Estos hechos justifican la necesidad de una urgente actuación para yugular los episodios con ayuda del tratamiento sintomático y efectuar un diagnóstico etiológico, que permita establecer un tratamiento definitivo.

Predisposición. La incidencia de convulsiones en el niño es más elevada que en épocas posteriores de la vida, en relación con una serie de circunstancias que concurren en esta edad, más evidentes en el RN y lactante: *inmadurez nerviosa* y, en particular, de la corteza cerebral, que se evidencia por características anatómicas (insuficiente mielinización, migración neuronal incompleta, inmadurez de la *sustancia nigra*), de los neurotransmisores (disminución de GABA, que es un inhibidor de la transmisión de las descargas neuronales, a la manera de un antiepiléptico "fisiológico"), bioeléctricas (ondas lentas y de elevado voltaje en el EEG, frente al trazado más rápido y de menos voltaje del adulto) y clínicas (reflejos propios del RN y lactante pequeño). *Labilidad neurovegetativa* y *metabólica*: fáciles y bruscas perturbaciones térmicas, vasomotoras y metabólicas, como de la calcemia y glucemia. *Incidencia más elevada de ciertos factores etiológicos:* anoxia perinatal (encefalopatía hipóxico-isquémica), meningoencefalitis, hipovitaminosis D, complicaciones de algunas vacunaciones, malformaciones encefálicas, enfermedades heredodegenerativas y los "errores innatos" del metabolismo.

CONVULSIONES EN EL RECIÉN NACIDO

Las convulsiones se presentan en alrededor del 1% (entre el 0,2-1,4%) de los RN a término, porcentaje que se incrementa hasta el 20-25% en los prematuros, aunque su incidencia real es difícil de establecer ya que pueden pasar desapercibidas o ser confundidas con otros fenómenos motores, como las tremulaciones, que tienen diferente significado. Las peculiaridades estructurales y bioquímicas ya comentadas condicionan un umbral convulsivo más bajo y la expresión característica de las manifestaciones convulsivas que se relacionan con la etapa madurativa y destacan las crisis erráticas y la facilidad para presentarse estados de mal.

Etiología

La mayoría de los casos se relacionan con: *encefalopatía neonatal* (causa más frecuente) y *anomalías metabólicas*: hipoglucemia, hipocalcemia, errores del metabolismo de los aminoácidos, deficiencia/dependencia de piridoxina, déficit de biotina o tiamina; trastornos relacionados con la natremia, bicarbonato, amoníaco, bilirrubina (kernicterus, hoy raro), trastornos peroxisomales, lisosomales o degenerativos de la sustancia gris. Siguen en importancia las *infecciones del SNC*, *traumatismos* del feto y RN, *supresión brusca de drogas* o fármacos (síndrome de abstinencia), fetopatía alcohólica, madre tratada con hidrazidas o cuando se ha utilizado procaína para la anestesia del parto. Hay que considerar las *disgenesias cerebrales y síndromes genéticos con afectación neurológica* y la *hemorragia intraventricular* (especialmente a los nacidos pretérmino). Pese a la gran diversidad de posibles factores etiológicos, en porcentajes que oscilan (según las posibilidades de estudio) entre el 3-20% de los casos, no es posible determinar la causa (formas idiopáticas).

Formas clínicas

La semiología es muy variada, siendo a menudo atípicas y su reconocimiento no siempre es fácil, en especial en el prematuro en que, por razones anatómicas y funcionales, las crisis son menos organizadas. En el cerebro inmaduro del neonato, la actividad convulsiva tiene probablemente un origen subcortical. No existe una adecuada organización cortical, siendo deficiente la formación de las capas de la corteza cerebral, la aparición de las ramificaciones de axones y dendritas, así como el establecimiento de sinapsis neuronales; las estructuras nerviosas están muy poco mielinizadas, lo que dificulta la transmisión de los impulsos y, además, existe un predominio de las sinapsis inhibidoras, lo que explica la rareza de las convulsiones generalizadas en esta edad. Sin embargo, el sistema límbico y sus conexiones con el diencéfalo y tronco cerebral están bien desarrollados, por lo que las manifestaciones clínicas más frecuentes son movimientos bucolinguales (chupeteo, masticación) y oculares, así como apnea. Se distinguen los siguientes tipos:

Crisis mínimas, atípicas (sutiles). Difíciles de reconocer, por lo que a menudo pasan desapercibidas. Se exteriorizan por automatismos motores breves (succiones, clonías palpebrales, movimientos masticatorios, repetición paroxística del pedaleo, movimientos natatorios) o por fenómenos vegetativos (palidez, cianosis, babeo, cambios de ritmo respiratorio, apnea, hipotermia, bradicardia) y son más habituales en los prematuros.

Crisis tónicas. Suelen ser generalizadas y se traducen por la extensión de las extremidades superiores e inferiores (recordando la postura de descerebración) o por la flexión tónica de las superiores y extensión de las inferiores (como en la decorticación) y en menos ocasiones son focales con posición mantenida de una extremidad o en una posición asimétrica del tronco, cuello o ambos; se relacionan sobre todo con anoxia, isquemia o gran daño cerebral, en prematuros y niños con hemorragia intraventricular y en un significativo número de casos se observa la posterior aparición de un síndrome de West.

Crisis clónicas. Quizá las más características y frecuentes, son localizadas (cara, extremidades, cuello, tronco) o difusas, en relación con lesiones focales (por ejemplo, infarto cerebral), aunque también con trastornos metabólicos; en las crisis clónicas difusas o multifocales las sacudidas saltan desordenadamente de unas a otras partes del cuerpo (por lo que también se las llama migratorias o erráticas), pero la migración no

Cuadro 23.3.1. Características de la encefalopatía epiléptica neonatal

- Comienzo en el período neonatal
- Crisis en forma de mioclonías, espasmos o crisis tónicas
- EEG con trazado de descarga-supresión
- Encefalopatía grave
- Etiología diversa: desconocida, metabólica, malformación o disgenesia cerebral, encefalitis
- Pronóstico muy malo, con fallecimiento precoz, supervivencia con grave retraso y posible evolución a síndrome de West

es típicamente jacksonniana. Son más frecuentes en el RN a término y aparecen preferentemente en la encefalopatía neonatal (véase cap. 2.14).

Crisis mioclónicas. Se distinguen de las clónicas porque las sacudidas son más rápidas y por su predilección por los músculos flexores. Pueden ser focales, multifocales y generalizadas. Son las menos frecuentes y se observan sobre todo en los prematuros con lesiones graves del SNC. Las *crisis tónico-clónicas generalizadas*, tan características de edades posteriores, no se presentan en el período neonatal.

Síndromes clínicos de convulsiones neonatales

Convulsiones neonatales familiares benignas. De transmisión AD, afectan a ambos sexos, con ligero predominio en varones. Se ha localizado un gen en el brazo largo del cromosoma 20 (20 q) en algunas familias, en otras en el cromosoma 8q (heterogeneidad genética). Ambos genes se relacionan con los canales de K^+, por lo que esta entidad se incluye en las *canalopatías* (véase cap. 23.4): existe una alteración del flujo de K^+ que afecta a la repolarización de la membrana neuronal, lo que origina una hiperexcitabilidad de las neuronas cerebrales y las convulsiones. Dado que no siempre se encuentra relación con estos dos *loci*, se presupone que debe existir, al menos, uno tercero. Las crisis se inician hacia el 3er día de vida con remisión en la mayoría de los casos en la primera semana de vida, aunque en algunos tardan semanas en ceder; son breves, se repiten varias veces al día y comienzan con postura tónica, síntomas oculares, apnea y otras manifestaciones autonómicas, con frecuente progresión a movimientos clónicos y automatismos motores (vocalizaciones, masticación); el período postcrítico es breve y, en la intercrisis, el neonato está bien. El desarrollo psicomotriz es habitualmente normal, aunque se han señalado trastornos del aprendizaje y, ocasionalmente, retraso, así como posible aparición de epilepsia posterior (hasta en un 15% de los casos, en especial en las formas ligadas a 20q), por lo que se cuestiona su presunto carácter benigno.

Convulsiones del 5º día (convulsiones neonatales benignas idiopáticas). Se presentan en RN a término, sin antecedentes patológicos, con inicio en las proximidades del 5º día, clónicas (rara vez tónicas), habitualmente parciales o multifocales, acompañadas o no de apnea; son de corta duración (1-3 minutos) y el período de convulsiones es muy corto (alrededor de 20 horas, aunque a veces se prolonga hasta 45 días), con crisis muy repetidas, a veces en forma de estado de mal. La normalidad es la regla entre las crisis. Su etiología no es bien conocida (por ello se consideran idiopáticas), habiéndose propuesto diversas causas: vírica, tóxica, metabólica (descenso de cinc en LCR). Su pronóstico suele ser bueno, cediendo generalmente al cabo de una semana, pero se han descrito casos que han desarrollado epilepsia o un retraso mental. Se preconiza la abstención terapéutica.

Encefalopatías epilépticas neonatales. La *encefalopatía epiléptica infantil precoz con accesos de supresión* (*síndrome de Ohtahara*) y la *encefalopatía mioclónica neonatal* (*síndrome de Aicardi*), para muchos se trata de la misma situación, ya que las diferencias entre ellas son muy sutiles; se incluyen entre las denominadas "encefalopatías edad-dependientes" (como los síndromes de West y de Lennox-Gastaut). Se tiende a considerarlas como una misma situación a la que se ha propuesto denominar *encefalopatía epiléptica neonatal* (Cuadro 23.3.1). Las crisis son de expresión variada: espasmos tónicos, clónicas parciales, hemiclónicas o mioclónicas erráticas y se muestran resistentes a las terapéuticas habituales (fenobarbital, valproato, nitrazepam, fenitoína, succinimida, cofactores), lográndose cierta mejoría en algunos casos con ACTH o vigabatrina; si hay lesiones focales se aplicará la cirugía, como en el caso de la hemimegalencefalia (hemisferectomía).

Estado de mal convulsivo idiopático. Las crisis suelen comenzar antes del 5º día de vida en neonatos sin antecedentes familiares ni personales de interés, siendo su etiología desconocida; son breves, de 1-2 minutos, con una fase tónica seguida de clonías focales o generalizadas y crisis sutiles o apneas, repitiéndose con mucha frecuencia. En el período intercrítico se aprecian anomalías neurológicas: hipotonía axial, temblores, afectación de la conciencia. EEG crítico: trazado desorganizado con brotes de puntas y ondas lentas. No existe un tratamiento efectivo y las crisis persisten durante semanas, evolucionando algunos pacientes hacia el síndrome de West.

Estado de mal convulsivo focal. Cursa con crisis focales repetidas, que suelen traducir una lesión focal en neonatos con antecedentes de sufrimiento neurológico. Comienza hacia las 8-72 horas de vida con crisis parciales motoras, breves pero muy frecuentes, clónicas, que afectan a cara o miembros, con fenómenos vegetativos acompañantes (apnea, taquicardia); en la intercrisis existe hipotonía y depresión del sensorio. EEG crítico: puntas lentas rítmicas en regiones rolándicas o frontales que difunden al hemisferio ipsi o contralateral. Los estudios radiológicos suelen mostrar áreas de lesiones focales. La evolución es hacia una parálisis cerebral con epilepsia rebelde y afectación, no constante, del desarrollo psicomotor.

Otros síndromes convulsivos neonatales

Destacan los de origen metabólico:

Convulsiones piridoxin-dependientes. Comienzan entre el nacimiento y los 3 meses, aunque también se ha descrito su presentación prenatal. Su locus asienta en 5q31, si bien posiblemente exista una heterogeneidad genética. Su patogenia se relaciona con un descenso en LCR de los niveles de ácido gamma-amino-butírico (GABA), ya que la piridoxina es un cofactor de la enzima decarboxilasa del ácido glutámico, necesaria para la síntesis del GABA, el cual es un inhibidor de la neurotransmisión y, por ello, un anticonvulsivante fisiológico. EEG: hallazgos inespecíficos con descargas focales o multifocales y posibilidad de patrón de descarga-supresión.

Deficiencia de biotinidasa. Esta enzima interviene en la liberación y posterior utilización de la biotina que, a su vez, es necesaria para la activación de las carboxilasas mitocondriales (propionil CoA carboxilasa, piruvato carboxilasa y beta metilcrotonil CoA carboxilasa). Cursa con dermatitis seborreica, alopecia parcial o total, conjuntivitis, deterioro neurológico y convulsiones, sobre todo mioclónicas.

Convulsiones sensibles al ácido folínico. Comienzan precozmente, en la primera semana e incluso en las primeras horas, y ceden con la administración de ácido folínico (2,5 a 5 mg dos veces al día).

Síndrome del transporte de glucosa tipo 1. Aunque suele comenzar más tarde, también puede hacerlo en el período neonatal. Se origina por una deficiencia de GLUT-1 (gen en 1p35) que origina una disminución del transporte de glucosa (además se perturba el de galactosa, agua y ácido dehidroascórbico) a través de la barrera hematoencefálica. Clínica: convulsiones parciales, tónico-clónicas o mioclonías generalizadas, de comienzo entre la 4ª y la 10ª semanas, con aparición posterior de microcefalia progresiva y retraso psicomotor. La dieta cetógena controla las convulsiones y previene el daño neurológico.

Diagnóstico de las convulsiones neonatales

Electroencefalograma. En el RN tiene características peculiares, variando incluso según la edad de gestación, y no siempre existe una correlación entre el EEG y la clínica. Los *hallazgos intercríticos* son diversos: trazados lentos, hipoactivos, periódicos, anomalías focales o multifocales. En el *trazado crítico*, el origen de las descargas es casi siempre focal, pudiendo propagarse a todo el hemisferio del mismo lado o, más rara vez, al contralateral. En las convulsiones neonatales familiares benignas el EEG intercrítico suele ser normal y el crítico, un trazado de supresión generalizada, seguido por ondas lentas y, más tarde, descargas de polipuntas; en las neonatales benignas idiopáticas el trazado

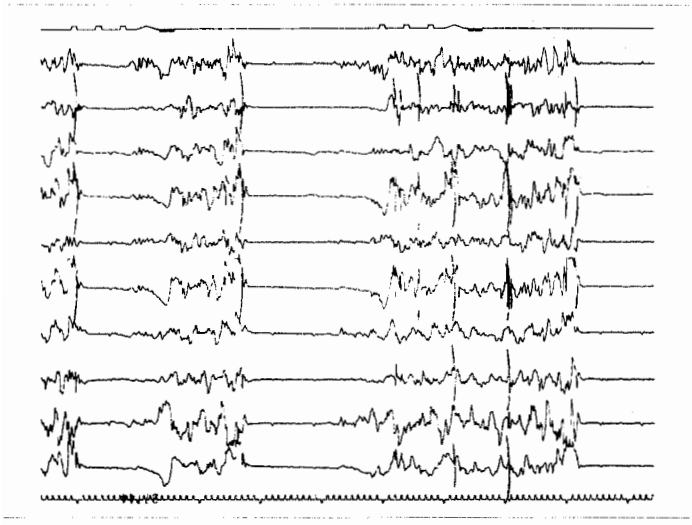


Figura 23.3.1. EEG mostrando el trazado descarga-supresión.

crítico muestra un foco paroxístico que se inicia en un hemisferio y difunde al contralateral, siendo característico en el intercrítico el aspecto de "onda theta puntiaguda alternante" que, si bien no es patognomónico de esta situación (se aprecia también durante el sueño del RN, hipocalcemia, meningitis, hemorragia meníngea), se correlaciona con ella y traduce un buen pronóstico. En las encefalopatías epilépticas neonatales el EEG intercrítico muestra paroxismos bilaterales de puntas con fases de atenuación: "descarga supresión" (*burst-suppression*) (Fig. 23.3.1), con desaparición de la actividad de base, con aspecto pseudoperiódico y posterior evolución hacia una hipsarritmia atípica, hacia el tercer mes.

Diagnóstico de la crisis. Puede plantear problemas en el caso de las mínimas o atípicas, cuyo reconocimiento clínico es difícil, como también lo es en neonatos ventilados mecánicamente, en los que la evidencia de fluctuaciones rítmicas de las constantes vitales y la oxigenación debe de alertar a cerca de una posible convulsión; al no existir una buena correlación clínico-EEG se plantea la cuestión de si las manifestaciones clínicas que no van acompañadas de alteraciones en el EEG son convulsiones epilépticas o bien son patrones reflejos del tronco cerebral y médula, liberados de la normal inhibición cortical.

Diagnóstico etiológico. Se realiza valorando los datos de la anamnesis, exploración clínica y los estudios complementarios. Las investigaciones de laboratorio a realizar de forma inmediata incluyen: dosificación en sangre de glucosa, calcio, magnesio, bicarbonato y gases, urea, creatinina, bilirrubina y amoniemia; en casos concretos, puede ser preciso efectuar una punción lumbar. De acuerdo con las manifestaciones clínicas, se completará con otras pruebas: determinación de aminoácidos y ácidos orgánicos en orina, anticuerpos (en madre y niño) frente a toxoplasma, herpes virus, citomegalia, sífilis, PCR y estudios neurorradiológicos (ECO, TC, RM) que pueden evidenciar hemorragia, infarto, calcificación, malformación, edema.

Diagnóstico diferencial. Debe realizarse con situaciones tales como episodios recurrentes de apnea (en la mayoría de los casos, la apnea no es manifestación de crisis); con las clonías rítmicas (sobresaltos del niño sano a término, que son movimientos repetidos de similar amplitud, más llamativos durante el estado de vigilia, sobre todo cuando el niño llora, con posibilidad de desencadenarse por estímulos externos y detenidos al inmovilizar la extremidad afectada), con la mioclonía benigna neonatal del sueño (ya comentada); con el estado REM del sueño (sacudidas rítmicas de los ojos, respiraciones irregulares, breves períodos de apnea, movimientos rítmicos bucales, chupeteo) y otros movimientos no convulsivos: temblor del RN, automatismos motores, posturas tónicas o hiperekplexia.

Pronóstico

La *mortalidad* se ha reducido de forma sensible en los últimos años, pero todavía es significativa, oscilando entre el 15-35%, lo que reafirma la gravedad de esta situación, incluso en la actualidad, en que puede recurrirse a los fármacos más recientes y a la asistencia en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Valorando 5 factores: EEG, examen neurológico, etiología, tipo de crisis y peso al nacimiento (que se puntúan 0, 1, 2, excepto el peso, que sólo lo hace 0, 2), se establece el *test de Ellison*, de utilidad para el pronóstico: cuando la puntuación es igual o inferior a 5, el pronóstico es más favorable; los pacientes con 6 o más puntos constituyen una población de riesgo que es preciso vigilar. La epilepsia posterior se presenta en alrededor del 12 al 30%.

Tratamiento y prevención

El objetivo ideal del tratamiento debe ser el cese, no sólo de las convulsiones clínicas, sino también de las descargas en el EEG, ya que es probable que el efecto nocivo de las convulsiones neonatales sobre el cerebro inmaduro se deba a una situación de hiperexcitabilidad neuronal, independientemente de que se acompañen o no de manifestaciones clínicas periféricas. Las medidas terapéuticas deben instaurarse con la máxima urgencia y serán, tanto etiológicas, como sintomáticas. Inicialmente estarán encaminadas a conseguir una ventilación óptima, hidratación adecuada, corrección de los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-básico y mantenimiento de la función cardiovascular.

El *edema cerebral* se combate con dexametasona y en las convulsiones neonatales idiopáticas se debe administrar siempre piridoxina (100 mg) por vía intravenosa, biotina (20 mg por vía oral o intramuscular) y, si no ceden, ácido folínico (2,5-5 mg dos veces al día), por si se trata de un raro caso en el que las crisis son dependientes de estos factores. La *hipoglucemia* se trata con administración de 2-4 mL/kg (0,1-1 g/kg) de glucosa al 25%, EV, para mantener la glucemia por encima de 40 mg/100 dL. Incluso en ausencia de hipoglucemia, se recomienda el tratamiento con glucosa para mantener una cierta situación de hiperglucemia (tras las convulsiones, los niveles de glucosa cerebral disminuyen). Si se detecta *hipocalcemia*, se administrará una solución de gluconato de calcio al 2,5-5% (5-10 mL/kg) y, en caso de *hipomagnesemia*, se corrige con 0,2 mL/kg de sulfato magnésico al 20-50%, IM. Otras etiologías implican la reducción del aporte proteico en determinadas aminoacidopatías, diálisis o exanguinotransfusión en los trastornos del ciclo de la urea en neurocirugía (hematomas).

Tratamiento sintomático. *Fenobarbital* (PB) es, probablemente, el más utilizado en el período neonatal; en esta edad su vida media es de 45-170 horas, empleándose a dosis de ataque de 20 mg/kg (vía venosa), para continuar con 3-5 mg/kg/día como mantenimiento por VO. La *fenitoína* (PHT) se recomienda como segundo fármaco de elección, empleándose a dosis de ataque de 20 mg/kg y a 3-4 mg/kg como mantenimiento EV en administración muy lenta (por vía IM es irritante, cristaliza, su absorción es irregular y los niveles séricos imprevisibles). El *diazepam* (DZP) a dosis de 0,5-1 mg/kg, es también efectivo por vía EV o rectal (0,5 mg/kg, repitiendo a los 5 minutos si persisten las crisis, para seguir con PB si no se han controlado); no se recomienda su asociación con PHT ya que ésta bloquea los receptores del DZP. Es menor la experiencia con el *clonazepam* (CZP), *lorazepam*, *midazolam* o con el *ácido valproico* (VPA) en estas edades y es conveniente recordar que el VPA puede ser nocivo en los neonatos por la inmadurez de los ligandos, el citocromo p450, la glucuronidación y la hidroxilación (junto a la hiperamoniemia transitoria), aunque se ha confirmado su eficacia en neonatos con crisis resistentes al fenobarbital. *Lidocaína, primidona* (PRM) y *paraldehído* pueden emplearse, pero no parece que su efectividad supere a la de los fármacos antes mencionados.

Duración del tratamiento. Se mantiene un tiempo tan corto como sea posible, debido a la preocupación de que el PB puede ser nocivo para el cerebro en desarrollo. Por otra parte, no se ha demostrado que el tratamiento con fenobarbital prevenga en estos pacientes la aparición de una epilepsia posterior. Las crisis debidas a trastornos metabólicos transitorios pueden requerir tratamiento sólo durante unos pocos días. Las convulsiones en relación con disgenesia cerebral precisan, en ocasiones, que la medicación se mantenga toda la vida, ya que la retirada se sigue de recaída en casi el 100%. La mayoría de las dudas se plantean en el caso de niños con agresiones cerebrales (asfixia, sepsis con meningitis, hemo-

rragia intraventricular en prematuro) con crisis convulsivas a las que se ha conseguido controlar en el curso de la primera semana de vida; puede intentarse la supresión del tratamiento a los 3 meses, si no hay crisis y la exploración, así como el desarrollo psicomotriz y EEG son normales. La mayoría de las recaídas acontecen en los 6 primeros meses.

CONVULSIONES OCASIONALES DEL LACTANTE

En el lactante, época en la que todavía no se ha alcanzado la maduración cerebral y persisten la mayoría de los factores predisponentes y desencadenantes, las convulsiones también son frecuentes, con predominio de las crisis unilaterales, parciales (secuelares) y menos las generalizadas. El pediatra asistirá, en esta edad, convulsiones esporádicas, únicas o repetidas, pero son ya más frecuentes las recidivantes, expresión de una verdadera epilepsia.

Convulsiones esporádicas (sintomáticas)

En esta edad pueden presentarse en relación con situaciones como las indicadas seguidamente:

Infecciones del sistema nervioso central. *Meningitis y encefalitis:* la práctica de una punción lumbar facilita el diagnóstico. *Tumores intracraneales:* aunque suelen manifestarse por un síndrome de hipertensión endocraneal, en ocasiones debutan por una crisis convulsiva. *Traumatismos craneales:* como a cualquier edad, pueden originar un daño cerebral, una hemorragia o edema, susceptibles de desencadenar una convulsión. *Intoxicaciones:* en raras ocasiones en relación con fármacos (atropina, opiáceos, procaína, clorpromazina, teofilina), a veces a través de un síndrome de hipertensión intracraneal benigna (tetraciclinas, ácido nalidíxico, sobredosificación de vitamina A, corticoides); o bien intoxicaciones accidentales (plomo, cocaína, nicotina). *Alteraciones metabólicas:* de manera similar a lo comentado en el neonato, pueden presentarse convulsiones en relación con hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglucemia, trastornos hidroelectrolíticos y del metabolismo de los principios inmediatos. *Anoxia:* situaciones que originan un defecto de la oxigenación cerebral (neumopatías, cardiopatías, laringitis estenosante, cuerpo extraño en vías respiratorias) puede originar una convulsión.

Convulsiones febriles

Son crisis convulsivas clónicas, tónico-clónicas o atónicas, que acontecen en el lactante o niño, entre los 3 meses y 5 años de edad, con fiebre, sin evidencia de infección intracraneal; se excluyen los casos de convulsiones febriles en niños que han presentado previamente una convulsión afebril. Se presentan en el 2-5% de los niños y constituyen el 30% de todas las convulsiones de la infancia, afectando a ambos sexos, aunque con predominio en el masculino. En su aparición influyen tres factores: edad, elevación térmica (fiebre) y factores genéticos; en cuanto a la *edad*, la mayoría acontecen entre los 3 meses y los 5 años, en especial durante el 2º año. Los *procesos responsables de la fiebre* son las infecciones habituales en estas edades: infecciones respiratorias altas, enfermedades exantemáticas, gastroenteritis, así como reacciones postvacunales. Los *factores genéticos* juegan un papel destacado en su aparición; entre los familiares de los niños con convulsiones febriles se recoge una frecuencia de crisis febriles superior a la encontrada en la población general: cuando uno de los padres las ha padecido el riesgo de que su hijo las presente pasa del 2-5 al 10-20%; en los casos de crisis febriles familiares se ha sugerido una herencia AD y se han descrito diversos genes: FEB1 (8q13-21), FEB2 (19q13.39, FEB3 (2q23-24), FEB4 (5q14-15), FEB5 (6q22-24) (heterogeneidad genética).

Las convulsiones febriles se dividen en: *simples o típicas* (80% de los casos son generalizadas, únicas en un episodio febril y breves, menos de 15 minutos) y *complejas o atípicas* (parciales, focales, repetidas en el mismo episodio febril, o prolongadas, más de 15 minutos). Algunos autores incluyen como atípicas las convulsiones febriles que aparecen en pacientes con edades fuera de los límites señalados, así como las que muestran un EEG alterado o cuando se siguen de un déficit neurológico. Suelen aparecer bruscamente, en las primeras horas de una elevación febril (a veces los padres no se han percatado aún del cuadro infeccioso) y en no pocos casos son la primera manifestación de la enfermedad; la mayoría son simples y, en algunas ocasiones, las focales pueden seguirse de parálisis transitoria (*parálisis de Todd*), pero en la actualidad son muy raros los casos, generalmente tras un estado de mal convulsivo febril, de un síndrome hemiconvulsión-hemiparesia (H-H) o hemiconvulsión-hemiparesia-epilepsia (H-H-E).

Riesgo de recidiva de las convulsiones febriles. Oscila entre el 20 y el 40% cuando no se efectúa profilaxis frente al 5-15% cuando sí se hace; los factores que favorecen las recidivas son diversos y, a menudo, controvertidos (presentación familiar, complejas, existencia de patología perinatal, de epilepsia familiar), siendo los tres más admitidos: primera convulsión febril durante el primer año de vida, convulsión febril prolongada y existencia de antecedentes familiares de epilepsia o de convulsiones febriles. En el niño que presenta uno de estos tres factores el riesgo de recurrencia se eleva al 50% y, si tiene todos ellos, llega al 80% mientras que, cuando no tiene ninguno, el riesgo de recidiva sólo es del 10%. Las *recurrencias* ocurren con mayor frecuencia dentro de los 6 meses posteriores al primer episodio, el 70% de las mismas se producen antes de los 12 meses de la 1ª convulsión febril y el 90% acontece en los 2 años siguientes a la crisis inicial.

El *riesgo de epilepsia posterior* oscila entre el 2 y el 9%, siendo diversos los tipos de epilepsias que aparecen tras convulsiones febriles: epilepsias primarias, generalizadas o parciales, epilepsia mioclónica polimorfa o grave, la epilepsia con crisis de ausencias, epilepsia temporal, en algunos casos en relación con una esclerosis del hipocampo (mesial). Los antecedentes de padres o hermanos con epilepsia y las convulsiones febriles complejas son las situaciones de más riesgo para posterior epilepsia, junto a la presentación del estado de mal convulsivo febril por debajo del año de edad. Las convulsiones febriles no aumentan el riesgo de muerte o de lesión cerebral y tampoco existe evidencia de que incrementen la aparición de trastornos cognitivos, del comportamiento o del aprendizaje.

Diagnóstico de la convulsión febril. Es *eminentemente clínico*. Ninguna prueba de laboratorio puede confirmar o descartar que el episodio que se ha producido sea una convulsión. Las pruebas analíticas estarán dirigidas al estudio y diagnóstico del proceso infeccioso responsable de la crisis: el ionograma, en especial la natremia, puede ser de interés para el diagnóstico de una posible secreción inadecuada de hormona antidiurética, situación evidenciada con frecuencia en estos pacientes. La práctica de una punción lumbar depende del criterio y experiencia del médico, así como de la edad del niño: dado que los signos y síntomas de una infección meningoencefálica se presentan con menos probabilidad en los niños por debajo de los 2 años, es en ellos donde debe valorarse su realización. En general, no está indicado efectuar un EEG tras una convulsión con fiebre, incluso en casos de convulsiones complejas, ya que no suele ser de ayuda para el pronóstico y conducta terapéutica. Tampoco son necesarios estudios neurorradiológicos (TC, RM) en un niño neurológicamente normal.

Tratamiento de la convulsión febril aguda. Es similar al de cualquier crisis convulsiva con independencia de su etiología, incluyendo además las medidas generales para combatir la hipertermia y el tratamiento del proceso causal. La *profilaxis* intenta evitar la presentación de nuevas convulsiones febriles, prevenir las convulsiones febriles prolongadas y el estado de mal convulsivo febril, pero no existe evidencia de que la profilaxis de las convulsiones febriles prevenga una epilepsia posterior. El tratamiento preventivo debe limitarse a pacientes con *factores de riesgo*: anomalía neurológica previa, convulsión febril atípica o compleja, cuando existen antecedentes familiares de crisis afebriles en uno de los padres o hermanos, así como, aun sin datos de riesgo, cuando hay gran ansiedad en la familia. Existen dos modalidades para la prevención:

Profilaxis intermitente. Indicada cuando el niño tenga fiebre, requiere un precoz reconocimiento de los signos iniciales de la crisis administrando DZP, por vía rectal en forma de microenema (5 mg en los menores de 2 años y 10 mg en los mayores de esa edad), para repetir la misma dosis a las 8 horas. Es necesario vigilar una posible depresión nerviosa así como el enmascaramiento de la enfermedad responsable. La utili-

dad de otras benzodiazepinas, como el clobazam (CLB), CZP o lorazepam ha sido demostrada pero, en la práctica, su empleo no se ha difundido. El empleo exclusivo de antitérmicos no es suficiente.

Profilaxis continua diaria. Son útiles el PB (4-6 mg/kg/día, VO) y la PRM (15-20 mg/kg/día, VO), que logran prevenir las recidivas en un 80-90%, pero tienen efectos secundarios, por lo que no son aconsejables para la profilaxis de las crisis febriles. El VPA (20-30 mg/kg/día, VO) es eficaz, sin afectar a la conducta ni a las funciones cognitivas, pero tiene otros efectos secundarios, por lo que no es recomendable un tratamiento continuo en la mayoría de las convulsiones febriles, salvo cuando ha fracasado la profilaxis intermitente, bien por incapacidad de la familia para administrarla (o detectar la fiebre) o por ineficacia del diazepam, administrado correctamente. Es fundamental tranquilizar a la familia explicando el carácter benigno de estas convulsiones.

Otros fenotipos clínicos de convulsiones febriles. Junto a las formas convencionales descritas, existen otras situaciones que se siguen de convulsiones sin fiebre:

Convulsiones febriles plus (FS+) y epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+). Herencia AD. Clínica: crisis febriles que a menudo persisten hasta más allá de los seis años de edad y crisis afebriles (epilépticas) diversas (ausencias, mioclónicas, parciales); se ha descrito su relación con varios genes: SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2 (heterogeneidad genética).

Epilepsia mioclónico-astática (síndrome de Doose), epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet), epilepsia rebelde de la infancia con crisis tónico-clónicas generalizadas (véase cap. 23.4).

CONVULSIONES EN PREESCOLAR Y ESCOLAR

La maduración cerebral, así como la desaparición de algunos de los factores predisponentes observados en edades precedentes, hacen que las convulsiones sean menos frecuentes en este grupo de edad, observándose modificaciones tanto en la etiología (desaparición de las febriles, por ejemplo), como en la forma de manifestarse, con aumento de las *convulsiones generalizadas, parciales complejas* (*cada vez más elaboradas*) o *simples* y son más raras las unilaterales, mientras que en el adolescente y adulto predominan las motoras generalizadas. Como en cualquier otro grupo de edad, cabe encontrar convulsiones ocasionales, esporádicas o recidivantes, en relación con factores etiológicos concretos (infecciones neurológicas, accidentes, intoxicaciones, patología cardíaca).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beach R, Reading R. The importance of acknowledging clinical uncertainty in the diagnosis of epilepsy and non-epileptic events. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1219-22.
- González Gutiérrez-Solana L, Amigo Bello MC. Convulsiones febriles. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 72-80.
- Hernández Rodríguez M, Aparicio-Mas JM, Ruiz-Falcó ML et al. Episodios paroxísticos en pediatría. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 9-80 (número monográfico).
- Horrocks IA, Nechay A, Stephenson JBP et al. Anoxic-epileptic seizures. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1283-7.
- Jolobe O. Meningitis as a common cause of convulsive status epilepticus. *Arch Dis Child* 2005; 90: 878.
- Palencia Luaces R. Convulsiones y epilepsias en la infancia y adolescencia. Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, 2006.
- Palencia R, Pedrola D. Convulsiones en la edad pediátrica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1684 (con bibliografía de años anteriores).
- Palencia R, Pedrola D. Convulsiones en la edad pediátrica. Epilepsia. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 780.
- Rodríguez-Núñez A, Cid E, Rodríguez-García J et al. Cerebrospinal fluid purine metabolite and neuron-specific enolase concentrations after febrile seizures. *Brain Dev* 2000; 22: 427-31.

23.4 Epilepsia

R. Palencia-Luaces

Como se ha definido en el capítulo anterior, la epilepsia es la "enfermedad crónica que se caracteriza por crisis cerebrales recurrentes" y las alteraciones del EEG, sin crisis, no hacen epiléptico al que las presenta. Una crisis es parcial (focal o de comienzo local) cuando los síntomas iniciales (motores, sensoriales, psíquicos o autonómicos) se exteriorizan en sólo una parte del cuerpo, en relación con una descarga eléctrica que se origina en una zona del cerebro (foco), denominándose parcial *simple* o parcial *compleja* según que la conciencia esté conservada o no en su transcurso; cuando una crisis parcial se transforma en generalizada, se convierte en una crisis parcial *secundariamente generalizada* que debe distinguirse de las crisis epilépticas *generalizadas desde el principio*; éstas pueden ser motoras (tónicas, clónicas, tónico-clónicas, mioclónicas, atónicas-hipotónicas-acinéticas o espasmos infantiles) y no motoras (ausencias: típicas y atípicas). En el Cuadro 23.4.1 se resume la vigente clasificación de las epilepsias.

Las epilepsias de la infancia presentan peculiaridades que las diferencian de las del adulto: *elevada frecuencia* (el 75% de las epilepsias aparecen antes de los 15 años), *gran diversidad de síndromes* (unos benignos y otros graves) específicos de cada edad (Cuadro 23.4.2), *capacidad de evolucionar y transformarse* conforme se produce la maduración cerebral; además, el metabolismo de los fármacos antiepilépticos se modifica con la edad: los RN los metabolizan más lentamente y se intoxican con más facilidad; más tarde aumenta la intensidad del metabolismo, siendo difícil alcanzar niveles óptimos pese a dosis elevadas y, posteriormente, se reducen los requerimientos, coincidiendo con una lentificación del metabolismo.

ETIOPATOGENIA

Etiología

Las epilepsias que se presentan sin que sea posible relacionarlas con causa alguna se denominan *primarias*, *esenciales* o *idiopáticas*. Cuando se sospecha una causa, pero no se ha demostrado todavía, se habla de epilepsia *criptogénica*. Si la etiología es conocida se trata de *epilepsia secundaria*, distinguiendo la que es una manifestación entre otras en el contexto de un síndrome neurológico más complejo (*epilepsia secundaria concomitante*), como las que acompañan a alteraciones estructurales congénitas (síndrome de Aicardi, trastornos de la migración), cromosomopatías, síndromes neurocutáneos, trastornos metabólicos (aminoacidopatías, leucodistrofias, gangliosidosis). Otras epilepsias secundarias tienen su origen en una agresión cerebral antigua, no evolutiva (*epilepsia secundaria secuelar*) como el sufrimiento perinatal, meningoencefalitis, traumatismo craneal o tumor cerebral. En los últimos años se ha destacado la importancia de los factores genéticos en el origen de las epilepsias, tanto de las generalizadas como de las parciales, habiéndose identificado el *locus* de varias de ellas (Cuadro 23.4.3).

Ciertas circunstancias facilitan las crisis epilépticas (factores desencadenantes), como el sueño y la privación de sueño, las estimulaciones luminosas (destellos, TV, videojuegos, ordenadores), cambios hormonales (menstruación), fiebre, hiperventilación, fármacos y drogas. Es preciso que el paciente y la familia los conozcan con el fin de evitarlos.

Fisiopatología

La edad cambiante se acompaña de las correspondientes repercusiones en los procesos de crecimiento y maduración, lo que influye en la

Cuadro 23.4.1. Clasificación internacional de los síndromes epilépticos

1. Epilepsias y síndromes relacionados con la localización (focal, local, parcial)
- Idiopáticas (relacionadas con la edad de comienzo)
  - Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
  - Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales
  - Epilepsia primaria de la lectura
- Sintomáticas
  - Epilepsia parcial continua crónica progresiva (síndrome de Kojewnikow)
  - Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación
  - Epilepsias del lóbulo temporal
  - Epilepsias del lóbulo frontal
  - Epilepsias del lóbulo parietal
  - Epilepsias del lóbulo occipital
- Criptogénicas

2. Epilepsias y síndromes generalizados

2.1. Idiopáticas (relacionadas con la edad de inicio)
- Convulsiones neonatales familiares benignas
- Convulsiones neonatales benignas
- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- Epilepsia con ausencias del niño (picnolepsia)
- Epilepsia con ausencias juveniles
- Epilepsia mioclónica juvenil (pequeño mal impulsivo)
- Epilepsia con crisis de gran mal al despertar
- Otras epilepsias idiopáticas generalizadas no definidas previamente
- Epilepsias precipitadas por modos específicos de activación

2.2. Criptogénicas o sintomáticas (según la edad)
- Síndrome de West
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas
- Epilepsia con ausencias mioclónicas

2.3. Sintomáticas

2.3.1. Etiología no específica
- Encefalopatía mioclónica precoz
- Encefalopatía epiléptica infantil precoz con accesos de supresión
- Otras epilepsias sintomáticas generalizadas no señaladas previamente

2.3.2. Síndromes específicos
- Crisis epilépticas que pueden aparecer en diversas enfermedades o malformaciones: síndrome de Aicardi, lisencefalia-paquigiria, facomatosis, hamartoma hipotalámico, errores metabólicos en el RN, lactante, niño y adolescente

3. Epilepsias y síndromes no determinados focales o generalizados
- Con crisis generalizadas y focales simultáneamente
  - Convulsiones neonatales
  - Epilepsia mioclónica grave de la infancia
  - Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño
  - Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)
  - Otras epilepsias determinadas no mencionadas previamente
- Sin inequívocas manifestaciones generalizadas o focales

4. Síndromes especiales
- Crisis relacionadas con situaciones concretas
  - Convulsiones febriles
  - Crisis aisladas o estado de mal epiléptico aislado
  - Crisis desencadenadas por factores metabólicos o tóxicos: alcohol, drogas, eclampsia, hiperglicinemia no cetósica, uremia

expresión clínica y electroencefalográfica. De *0-3 meses* las crisis suelen estar en relación con patología orgánica (pronóstico grave), tendiendo a ser parciales y a veces cambiantes de localización (erráticas), siendo excepcionales las generalizadas. *Entre los 3 meses y los 3 años* el cerebro es muy vulnerable por diversos estímulos extrínsecos (especialmente a la fiebre), siendo muy frecuentes las convulsiones ocasionales; algunos tipos de convulsiones y síndromes epilépticos son casi exclusivos de este período, como los espasmos infantiles o algunas formas de epilepsia mioclónica (como la epilepsia mioclónica polimorfa o la infantil benigna) y, como en el período anterior, la mayoría de las convulsiones recurrentes se asocian con lesiones estructurales.

Hasta el comienzo de la adolescencia predominan las epilepsias de origen criptogénico, siendo destacado el papel de los factores genéticos y menos habitual la presencia de daño cerebral. Las crisis ocasionales son menos frecuentes y hacen su aparición síndromes epilépticos bien definidos, como las ausencias o la epilepsia benigna con paroxismos

Cuadro 23.4.2. Principales epilepsias y síndromes epilépticos en la infancia según edad (Herranz, 2004)

Recién nacido	
Síndromes epilépticos graves	*Síndromes epilépticos benignos*
• Encefalopatía epiléptica infantil precoz (Ohtahara)	• Convulsiones neonatales familiares benignas
• Encefalopatía mioclónica neonatal	• Convulsiones neonatales idiopáticas benignas
Lactante y preescolar	
Síndromes epilépticos graves	*Síndromes epilépticos potencialmente benignos*
• Síndrome de West	• Convulsiones familiares benignas del lactante
• Síndrome de Lennox-Gastaut	• Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
• Síndrome de Dravet	• Epilepsia mioclónica astática (Doose)
• Síndrome de Landau-Kleffner	• Epilepsia mioclónica refleja de la infancia
• Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño (estatus eléctrico durante el sueño)	
Escolar y adolescente	
Síndromes epilépticos de pronóstico reservado	*Síndromes epilépticos benignos*
• Epilepsias focales criptogénicas	• Generalizados idiopáticos
• Epilepsias focales sintomáticas	• Epilepsia con ausencias de la infancia
	• Epilepsia con ausencias mioclónicas
	• Mioclonías palpebrales con ausencia
	• Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas
	• Epilepsia con ausencias juveniles
	• Focales o parciales idiomáticos
	• Epilepsia con puntas centrotemporales (rolándica)
	• Epilepsia benigna occipital precoz (Panayiotopoulos)
	• Epilepsia benigna occipital tardía (Gastaut)

Cuadro 23.4.3. Algunas epilepsias de base genética

Tipo de epilepsia	***Locus génico***
Epilepsias idiopáticas generalizadas	
• Epilepsia idiopática generalizada	3q26, 14q23, 2q36, 6p21, 8p11, 18q21
• Epilepsia mioclónica familiar del adulto	8q23.3-24.1
• Epilepsia AD y mioclonus cortical	2p11.1-q12.2
• Epilepsia mioclónica juvenil	6p21, 15q14
• Epilepsia generalizada con punta-onda en el EEG	3p14
• Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	19q13, 2q24, 5q31
• Epilepsia mioclónica familiar del adulto	8q23
• Epilepsia mioclónica familiar idiopática	16p13
• Epilepsia mioclónica juvenil con ausencias	1p
• Epilepsia de ausencias infantil	8q24, 3p4
• Epilepsia de ausencias juvenil	21q21
• Espasmos infantiles ligados a X	Xp11
• Convulsiones febriles	8q13, 19q13, 5q14, 2q23, 6q22
• Convulsiones infantiles y coreoatetosis paroxística	16p12
Epilepsias mioclónicas progresivas	
Tipo Unverricht-Lundborg (Báltico y Mediterráneo)	21q22.3
• Ceroidolipofuscinosis neuronal:	
– Infantil tardía (Jansky-Bielschowsky)	1p, 13q
– Juvenil (Spielmeyer-Vögt-Sjögren)	16p
• Atrofia hereditaria dentato-rubropallido-luysiana	12p
• Enfermedad de Gaucher juvenil (tipo 3)	1q21
• Sialidosis tipo 1 (mioclonus mancha rojo cereza)	10pter q23
• Epilepsia tipo Lafora	6q24, 6p22
• Epilepsia mioclónica y fibras rojas desestructuradas (MERRF)	ADNmt
Epilepsia con crisis parciales	
• Epilepsia nocturna AD del lóbulo frontal	20q13, 15q24, 1p21
• Epilepsia parcial familiar del lóbulo temporal	10q
• Epilepsia parcial familiar con foco variable	22q11-q12
• Epilepsia benigna con foco centrotemporal	15q24
• Epilepsia rolándica con distonía inducida por ejercicio	16p12-11.2
• Epilepsia parcial con puntas pericentrales	4p15
• Convulsiones benignas del lactante	19q, 16p, 2q24
• Convulsiones neonatales familiares benignas	20q13, 8q24

rolándicos. *A partir de los 9-10 años* destacan las epilepsias generalizadas primarias, como la mioclónica juvenil, asistiéndose a la desaparición de otras formas que habían comenzado más precozmente como las ausencias o la epilepsia rolándica; se aprecia un aumento de las epilepsias con crisis parciales secundarias a daño orgánico, en especial a traumatismos. Los cambios fisiopatológicos que explican las modificaciones de la expresión clínica de las crisis con la edad son mal conocidos. Sin duda juegan un papel destacado la complejidad de las conexiones sinápticas, el equilibrio entre los sistemas excitadores e inhibidores y las modificaciones en la síntesis de los neurotransmisores.

La crisis epiléptica es la consecuencia de una descarga neuronal exagerada cuyo *mecanismo de producción* se relaciona con cambios en el potencial de membrana de las neuronas que, en condiciones normales, está polarizada, siendo negativa la diferencia de potencial en el interior de la célula respecto al exterior, en relación con la concentración de iones en ambos medios: el sodio (Na^+) predomina en el extracelular y los iones potasio (K^+) y cloro (Cl^-), en el intracelular; la distinta concentración de cargas eléctricas mantiene durante el reposo el llamado "potencial de membrana". Cuando la neurona recibe un estímulo se produce un cambio en la permeabilidad de la membrana con entrada de Na^+, con lo que el medio intracelular se hace más positivo respecto al extracelular, fenómeno que se conoce como "despolarización", que se sigue de un proceso de recuperación hacia el estado previo de reposo ("repolarización"). La sucesión de estos cambios origina el "potencial de acción" (impulso nervioso) que se propaga a través de la neurona y de sus fibras a otras neuronas, originando la transmisión del impulso nervioso. Pero la neurona recibe y emite (además de los impulsos excitatorios que acabamos de comentar) estímulos inhibitorios, que regulan su actividad e impiden la producción de descargas excesivas, inhibiciones que se concretan en dos tipos: inhibición postsináptica y presináptica. En los últimos años se ha establecido la relación de algunas formas de epilepsia (unas consideradas como idiopáticas y otras adquiridas) con mutaciones en los genes de los canales iónicos (tanto de los canales de Ca^{++}, Na^+ y K^+ dependientes del voltaje como de los relacionados con ligandos extracelulares-canal del Na^+ relacionado con el receptor nicotínico colinérgico, canal del Cl^- del receptor GABA-A, canal del K^+ del receptor GABA-A y otros relacionados con receptores glutaminérgicos), lo que se ha confirmado en algunos tipos: convulsiones neonatales familiares benignas, epilepsia generalizada con convulsiones plus y epilepsia frontal nocturna AD, y se sospecha en otras: epilepsia idiopática generalizada, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencias juvenil, así como en los síndromes de Angelman y Rasmussen, que asocian manifestaciones neurológicas diversas y epilepsia.

El funcionamiento normal de la neurona depende de la armonía entre los estímulos excitatorios e inhibitorios que recibe y emite; cuando sobreviene un desequilibrio a favor de la excitación (por incremento de ésta o por fallo de los mecanismos inhibitorios) se produce una "descarga excesiva" de la neurona que es la base de la crisis epiléptica. La glía y los neurotransmisores también juegan un destacado papel en la producción de las crisis, ya que una disfunción de la *actividad de la glía* puede seguirse de un acúmulo anormal de K^+, con la consiguiente perturbación del equilibrio iónico y el subsiguiente trastorno de la despolarización-repolarización celular; además, hay evidencias que indican que la glía participa en la síntesis de algunos neurotransmisores como el GABA (inhibidor de la neurotransmisión y, por ello, de las crisis, como lo es también la norepinefrina), frente a otros que, como la acetilcolina, aspartato o glutamato, facilitan, tanto el inicio como la propagación, del mecanismo excitatorio, favoreciendo la convulsión, aunque el mecanismo íntimo de cómo se relacionan todas estas alteraciones para producir la crisis (y luego la postcrisis) no es totalmente conocido. Una sola neurona epiléptica no es capaz de originar una convulsión, la cual resulta del sucesivo reclutamiento de neuronas sanas próximas en una reacción en cadena.

Si bien los mecanismos que determinan el final de la crisis son menos conocidos (¿"agotamiento" del foco, mecanismo inhibitorio?), en el período postcrítico se observa una hiperpolarización de la neurona con elevación del K^+ extracelular y del Na^+ intracelular y en los focos epilépticos experimentales se detectan, junto a los cambios funcionales relatados, alteraciones degenerativas, que afectan tanto a la neurona como a la glía (gliosis). Además, es conocido que no todos los niños responden de manera similar tras la actuación de un factor etiológico: unas veces se origina una convulsión y otras no, lo que se relaciona con el *umbral convulsivo*, nivel a partir del cual un estímulo rompe el equilibrio entre los factores inhibitorios y excitadores, originando una convulsión.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS EN LA INFANCIA

Las crisis epilépticas, con los tipos que se expusieron en el Cuadro 23.4.1 (parciales, generalizadas, motoras de expresión diversa, no motoras, etc.), pueden presentarse en determinadas edades, con síntomas asociados, momentos del día y con peculiares características del EEG, todo lo cual permite incluirlas en determinados síndromes o tipos de epilepsia, de los que se comentan los más característicos.

Síndrome de West

Encefalopatía epiléptica edad-dependiente, cursa con crisis y EEG característicos, retraso mental asociado y habitual falta de respuesta al tratamiento con los fármacos antiepilépticos convencionales. Se afectan ambos sexos y su incidencia va decreciendo en los últimos años. En unos casos es secundario a distintas situaciones (patologías pre, peri o postnatales), en tanto que otras veces es primario (criptogénico o idiopático), siendo su patogenia desconocida. Suele iniciarse en el primer año de vida (85%), con preferencia antes del 6º mes.

Manifestaciones. *Crisis epiléptica peculiares:* en forma de espasmos (contracciones bruscas de la musculatura axial y de la proximal de los miembros), en flexión (los más típicos), en extensión o con ambas variantes; ocurren, tanto en sueño, como en vigilia (los estados de transición actúan como desencadenantes), con presentación en salvas de 5-10 que se repiten varias veces al día; pueden ser el primer tipo de crisis o seguir a otras previas y a veces coexisten con crisis parciales que afectan, sobre todo, a las extremidades inferiores. El espasmo suele acompañarse de otras manifestaciones, a veces difíciles de reconocer, como: grito, sonrisa, cambio de color (palidez, enrojecimiento, cianosis), manifestaciones oculares (lagrimeo, midriasis, *nistagmus*, desviación de la mirada) o apnea. *Retraso psicomotriz:* prácticamente constante; puede ser previo a la aparición de los espasmos o instaurarse con posterioridad. *EEG característico:* el trazado intercrítico muestra el patrón denominado *hipsarritmia* de intensa y constante desorganización de la actividad de base con presencia de puntas y ondas lentas irregulares y salvas de polipuntas-ondas (Fig. 23.4.1), que durante el sueño evidencia una fragmentación con un aspecto pseudoperiódico. Cuando se observe una *hipsarritmia asimétrica* o unilateral, hay que pensar en una lesión orgánica subyacente, y las *hipsarritmias alternantes* deben hacer sospechar una anomalía del cuerpo calloso. El trazado crítico durante los espasmos puede mostrar hallazgos variables (lo más habitual es polipunta-onda de alto voltaje) y tiene menos interés para el diagnóstico y seguimiento del paciente. Es posible encontrar *datos en relación con la encefalopatía preexistente* en las formas sintomáticas como micro o macrocefalia, paresias, contracturas.

Una situación peculiar es la conocida como *síndrome de Aicardi*, que se presenta exclusivamente en niñas y asocia, a las manifestaciones ya comentadas, agenesia del cuerpo calloso, lagunas coriorretinianas y anomalías esqueléticas.

Tratamiento. Constituye una entidad rebelde a los tratamientos convencionales. En la actualidad la vigabatrina (VGB) (a dosis de 100-200 mg/kg/día, repartida en dos tomas), pese a sus conocidos efectos sobre el campo visual, es el fármaco de primera elección, siendo particularmente útil en las formas secundarias, sobre todo a esclerosis tuberosa. Si no se consigue el control de las crisis al cabo de 2-3 semanas, se pasará al VPA a dosis elevadas, que pueden llegar hasta los 200 mg/kg, repartidas en 2-3 tomas, dosis que pueden originar graves efectos tóxicos, tanto a nivel hematológico como hepático, lo que contraindica su empleo cuando se sospecha enfermedad metabólica de base. En caso de fracaso o contraindicación de los fármacos ya citados, se recurre al ACTH (o a la prednisona); su introducción fue muy esperanzadora en su momento, empleándose por vía IM a dosis variadas que oscilan entre 10-180 unidades/día

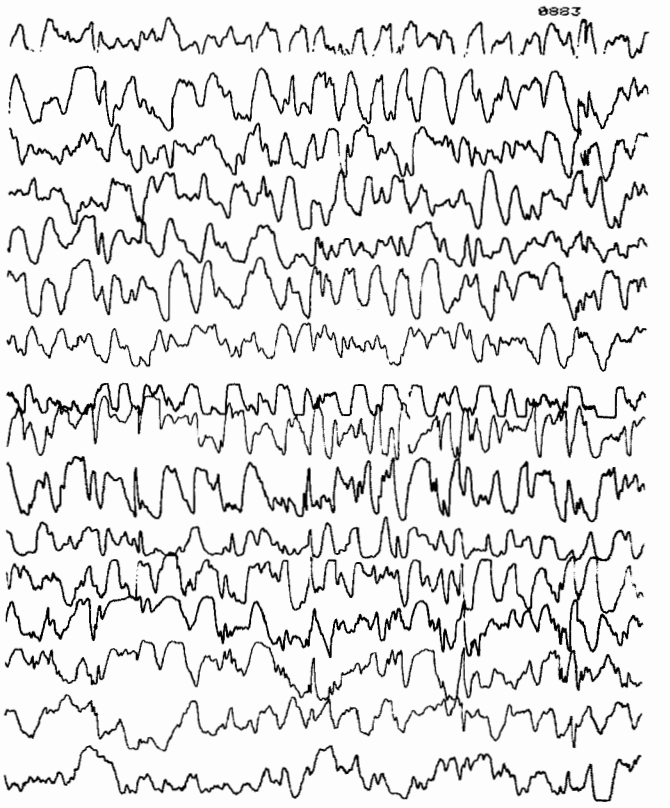


Figura 23.4.1. Hipsarritmia.

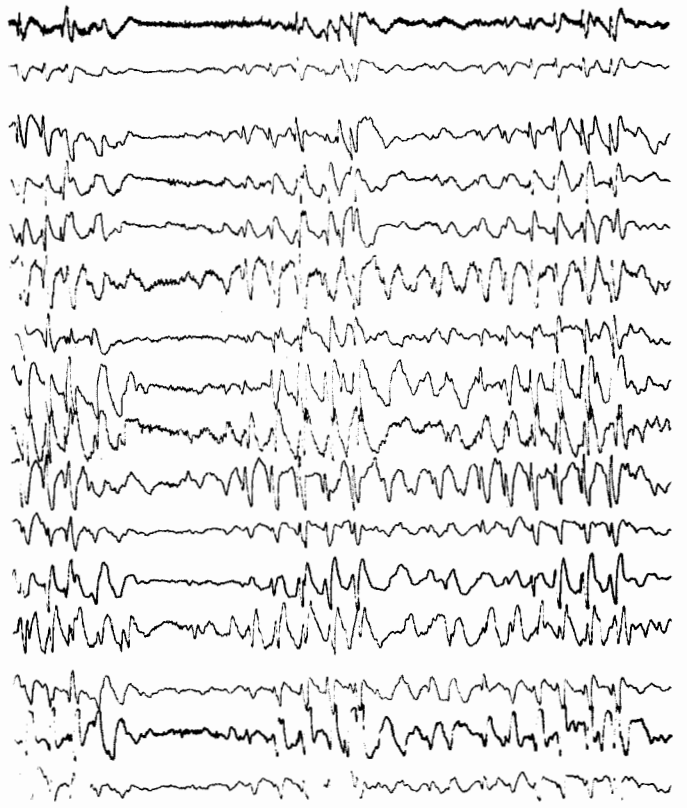


Figura 23.4.2. EEG intercrítico en el síndrome de Lennox-Gastaut.

y con duración que varía desde semanas a meses, con obligado control de los posibles efectos secundarios. Otra alternativa es el topiramato (TPM) a dosis de hasta 25 mg/kg/día, o las benzodiazepinas (nitrazepam –NZP– o CZP), a veces asociadas al ACTH. Medidas como: piridoxina, inmunoglobulinas en dosis altas EV, piroterapia o los barbitúricos utilizados durante una anestesia general, pueden considerarse como anecdóticas y su uso es excepcional actualmente. La cirugía puede estar indicada cuando existen lesiones anatómicas evidenciadas por las técnicas de neuroimagen, como sucede en las displasias corticales o en la hemimegalencefalia.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Encefalopatía de naturaleza no determinada, acontece en niños, generalmente entre los 2-8 años y, muy rara vez, en adolescentes, y se manifiesta por la asociación frecuente de: *crisis epilépticas* de expresión variada, *EEG característico y retraso mental*. Junto a formas primarias, existen otras sintomáticas o secundarias a patología muy diversa. En un 30% de los casos acontecen en paciente con antecedente de síndrome de West.

Crisis epilépticas. Las tónicas, las ausencias atípicas y las atónicas son las más características, aunque pueden presentarse también mioclónicas y otras, observándose con frecuencia varios tipos en el mismo paciente; en ocasiones se presentan en forma de estado de mal (en especial las ausencias). El *EEG* es muy característico en su trazado intercrítico (Fig. 23.4.2), con un patrón lento de punta-onda (a menos de 3 Hz), difuso (inicialmente denominado como "pequeño mal variante" para distinguirlo del habitual a 3 Hz propio de las ausencias del "pequeño mal"), que se modifica poco con estímulos como la estimulación luminosa intermitente (ELI) o la hiperventilación (pero sí lo hace con el sueño y al despertar); el trazado crítico no tiene peculiaridades especiales. Si bien un 20% de los niños, con formas idiopáticas o criptogénicas, pueden ser inicialmente normales, más tarde el retraso mental es constante, se intensifica con el tiempo y con frecuencia asocia trastornos del comportamiento, de la personalidad e incluso manifestaciones psicóticas y autismo. Los estudios de neuroimagen evidencian las correspondientes lesiones en los casos secundarios.

Tratamiento. Es habitual la resistencia terapéutica por lo que es preciso recurrir a la politerapia. En la actualidad VPA y los nuevos fármacos lamotrigina (LTG), CLB, TPM y, probablemente, levetiracetam (LEV) se consideran como los más útiles. En casos concretos puede recurrirse a ACTH (de manera similar a como se ha comentado en el síndrome de West) y dieta cetógena, especialmente para las crisis atónicas, mioclónicas y ausencias atípicas. *Pronóstico:* continúa siendo malo por los importantes problemas neurológicos y mentales asociados.

Epilepsia generalizada idiopática con crisis tónico-clónicas ("gran mal")

Crisis. Se caracteriza por crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas sin aura previa que aparecen a partir de los 6 a 9 años de edad (el 80% de los pacientes tienen la primera crisis en la segunda década de la vida) y comienzan por una sucesión de mioclonías que duran unos segundos y a veces se acompañan de un grito, con pérdida de la conciencia y caída, que puede ocasionar contusiones y heridas. A continuación comienza la crisis propiamente dicha con una fase *tónica* que dura unos 10-20 segundos, con afectación de toda la musculatura esquelética y sigue la fase *clónica*, que origina sacudidas de las extremidades (se afectan también otras musculaturas, como la facial), para finalizar con una fase de relajación, durante la que puede producirse la emisión de orina. En el transcurso de la crisis se producen fenómenos vegetativos: taquicardia, midriasis, cambio de coloración (palidez, rubicundez, cianosis), salivación, sudoración. Tras estos hechos se produce un sueño postcrítico del que el paciente se despierta con cefalea, confusión, irritabilidad y habitual amnesia. En el niño, en especial en los más jóvenes, puede no observarse la secuencia completa acabada de describir, presentando sólo algunas de estas manifestaciones. El *EEG* crítico muestra, previa una desincronización con algunas puntas correspondiente a las mioclonías iniciales, un ritmo cuya amplitud aumenta (*ritmo reclutante*), que se hace discontinua al final de la fase tónica y se sigue de ondas lentas hasta alcanzar la extinción. El trazado intercrítico es, habitualmente, normal.

Tratamiento. Son útiles varios fármacos: VPA, TPM, LTG.

Epilepsia con crisis de gran mal al despertar. Se presenta hacia los 10-14 años y cursa con crisis tónico-clónicas generalizadas de preferente

aparición al despertar, asociadas con ausencias y mioclonías. En el EEG se recogen descargas de puntas o polipuntas generalizadas. Para su *tratamiento* se recomienda VPA o CBZ.

Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño. También conocida como *estado de mal electroencefalográfico* inducido por el sueño, es rara en la práctica. Se inicia hacia los 4 años de edad, cursando con crisis de semiología variada (parciales o generalizadas) durante la noche, junto con ausencias atípicas en vigilia. Se asocian trastornos neuropsicológicos diversos: del lenguaje, disminución del rendimiento escolar, de la atención, junto a posibles conductas psicóticas. El EEG de vigilia muestra puntas o puntas lentas, con o sin ondas lentas focales (sobre todo, en región central) o difusas; con el sueño aparecen complejos lentos de punta-onda, difusos y bilaterales, que persisten durante los estadios de sueño lento para desaparecer en la fase REM. *Tratamiento:* VPA (sólo o asociado a etosuximida –ESM– o benzodiazepinas) son útiles para el control de las crisis, aunque no influyen sobre el trazado electroencefalográfico del sueño, que sí se modifica con el ACTH y los corticoides. La evolución de las crisis es favorable, con práctica remisión entre los 10-15 años, aunque pueden persistir los trastornos psicológicos.

Epilepsia con crisis tónicas generalizadas. Estas crisis son muy características de la infancia, en especial las tónico-axiales, frecuentes en niños con daño cerebral, a menudo coexistiendo con otras crisis. Cursan con episodios de contracción generalizada de la musculatura ("rigidez") con hallazgos diversos en el EEG crítico: ritmo reclutante, como en la fase tónica del "gran mal", ritmo rápido, desincronización. Para su tratamiento es útil el VPA, aunque a veces las crisis son de difícil control por acontecer en pacientes con encefalopatía subyacente.

Epilepsia con crisis atónicas. Se caracterizan por una brusca pérdida del tono corporal que puede originar la caída al suelo, con el consiguiente golpe. Duran unos segundos y suelen afectar a pacientes de edades entre los 2-5 años. Los fármacos propuestos para el *tratamiento* son el VPA, la LTG y el CLB.

Epilepsias con ausencias de la infancia

La ausencia se define como la "atenuación o suspensión, muy breve, de la conciencia (entre 2 y 15 segundos), que acompaña a ciertas descargas epilépticas generalizadas". Cuando la alteración de la conciencia es la única manifestación apreciable se habla de ausencia *simple* mientras que, si existen automatismos o componente motor, las ausencias son *complejas*. Las ausencias de la infancia predominan, aunque no de manera significativa, en las niñas, con inicio entre los 4-8 años de edad (son excepcionales antes de los 2 años), sin que esté muy delimitada su frontera con las ausencias juveniles, aunque puede establecerse en torno a los 10 años. Cuando son *simples* se exteriorizan por una repentina pérdida, o atenuación, del nivel de conciencia, con supresión de todas las funciones, de comienzo y final brusco: el paciente detiene su actividad, se queda inmóvil (a veces dirige los ojos hacia arriba y parpadea), sin responder a los estímulos; su duración oscila entre 2-15 segundos, retornando al final del episodio a su actividad anterior. No existe aura ni fenómenos postcríticos.

En el caso de ausencias *complejas*, la afectación de la conciencia se acompaña de manifestaciones motoras (mioclonías, aumento o pérdida del tono muscular) y fenómenos vegetativos, como apnea, midriasis, rubor, cianosis y micción. También pueden asociarse automatismos muy parecidos a los que aparecen en las crisis parciales complejas (chupeteo, masticación, frote de dedos). En un 30-60%, los pacientes con ausencia asocian crisis motoras. La exploración es normal, siendo innecesarios los estudios neurorradiológicos.

El EEG intercrítico es normal (puede mostrar, a veces, una actividad lenta en regiones posteriores o descargas de punta-onda irregulares), mientras que el trazado crítico se caracteriza por la aparición de descargas generalizadas de *complejos de punta-onda a 3 ciclos/segundo* (3 Hz) (Fig. 23.4.3), de comienzo y final bruscos, alteración bioeléctrica que suele ser desencadenada por la hiperventilación.

Tratamiento. Los fármacos más útiles para el tratamiento son el VPA y la ESM, que pueden asociarse en caso de resistencia, también son potencialmente eficaces la LTG, TPM y LEV. El pronóstico no siempre es tan favorable, como se venía creyendo en épocas pasadas, ya que las crisis pueden acompañarse o seguirse de otras motoras.

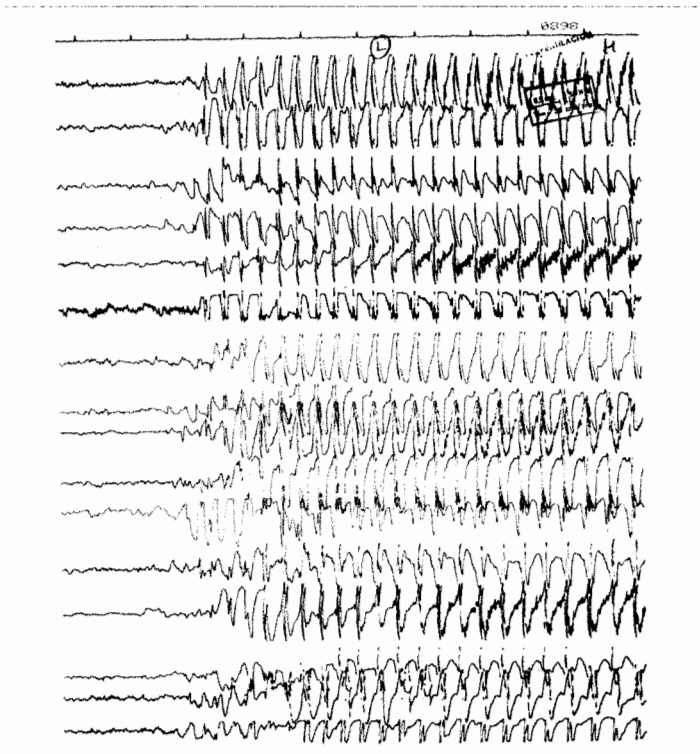


Figura 23.4.3. Trazado crítico de crisis de ausencia típica.

Epilepsia con ausencias juveniles. Esta forma de epilepsia generalizada idiopática cursa con crisis de ausencia similares a las que aparecen en las ausencias infantiles, pero con inicio entre los 9 y 13 años. Se acompañan con frecuencia de crisis motoras generalizadas (tónico-clónicas o mioclónicas) y son más esporádicas que las ausencias infantiles. En el EEG crítico se evidencian descargas de punta o polipunta-onda a 4-5 Hz, cuya aparición se facilita con la hiperventilación. El VPA es el *fármaco de elección*; en casos rebeldes se asocia LTG o ESM y, probablemente, sean también eficaces TPM y LEV.

Epilepsias mioclónicas

Las principales formas se presentan en el Cuadro 23.4.4. Se comentan las más características.

Epilepsia mioclónica benigna de la infancia. Se inicia en el curso del primer o 2º año de vida, en niños normales, con frecuente historia familiar de convulsiones o de epilepsia y constituye una situación rara, con predominio en varones. Cursa con crisis mioclónicas que afectan al eje corporal y miembros originando la caída de la cabeza sobre el tronco y una elevación-abducción de los miembros superiores, junto a una flexión de los inferiores, que conlleva una caída o desequilibrio, sin pérdida de conciencia. En ocasiones se reducen a simple caída de la cabeza con desviación ocular. Son aisladas, no en series, de breve duración, sin que se conozcan factores desencadenantes (salvo, tal vez, la fotoestimulación), de presentación diurna, sin relación horaria, y desaparecen durante el sueño profundo. La exploración neurológica es normal. El EEG intercrítico es normal, mientras que el crítico muestra descargas de punta-onda o polipuntas-ondas generalizadas, cuya aparición se desencadena con la fotoestimulación y con la somnolencia. El VPA consigue el *control de las crisis*, mientras que el PB y las benzodiazepinas pueden agravarlas.

Epilepsia mioclónica grave de la infancia (polimórfica, síndrome de Dravet). Las diferencias en cuanto al sexo no son significativas. En alrededor del 25% se conocen antecedentes familiares de epilepsia. Se inicia en el primer año de la vida (promedio alrededor de los 5-6 meses) en niños hasta entonces normales, comenzando con crisis *clónicas*, gene-

Cuadro 23.4.4. **Principales epilepsias mioclónicas**

Idiopáticas
- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- Mioclonías palpebrales y ausencias (síndrome de Jeavons)
- Mioclonías periorales con ausencias
- Epilepsia mioclónica juvenil (síndrome de Janz)

Criptogénicas
- Epilepsia mioclónico-astática (síndrome de Doose)
- Epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet)
- Epilepsia mioclónica criptogénica

Sintomáticas
- Epilepsias mioclónicas en pacientes con encefalopatías no progresivas
- Epilepsias mioclónicas en pacientes con encefalopatías progresivas:
  - Enfermedad de Unverricht-Lundbord (tipos báltico y mediterráneo)
  - Enfermedad de Lafora
  - Lipofuscinosis ceroidea neuronal
  - Sialidosis
  - MERFF
  - Enfermedad de Gaucher juvenil
  - GM2 (forma infantil tardía y juvenil)
  - Mucolipidosis I
  - Distrofia neuroaxonal juvenil
  - Poliodistrofias
  - Enfermedad de Huntington juvenil
  - Enfermedad de Hallevorden-Spatz
  - Enfermedad de Wilson
  - Panencefalitis esclerosante subaguda de van Bogaert

ralizadas en el 80% de los casos, de larga duración, con frecuencia asociadas con fiebre, que luego recurren con pequeños intervalos. Habitualmente son catalogadas como crisis febriles. A medida que aumentan las recurrencias la fiebre es cada vez más discreta, hasta que llegan a presentarse sin ella, mostrando una tendencia a ser crisis de larga duración, incluso con situación de estado de mal convulsivo. Entre los 1-4 años (hacia la mitad del 2º año) aparece un nuevo tipo de crisis: *mioclónicas generalizadas,* que se presentan varias veces al día, pudiendo originar caídas bruscas con el consiguiente golpe. Algo más tarde (2º-3º año) o al tiempo que las crisis mioclónicas, aparece un tercer tipo de crisis: *parciales,* de apariencia compleja, con manifestaciones autonómicas (palidez, cianosis labial) o con pérdida de tono o automatismos, pudiendo llegar a generalizarse. El cuadro se enriquece con la aparición de estados de mal no convulsivo (estado crepuscular o estuporoso) con mioclonías palpebrales intercaladas. Coincidiendo con la aparición de las mioclonías se evidencia un enlentecimiento del desarrollo psicomotor, con especial afectación del lenguaje, apareciendo de forma progresiva signos neurológicos como ataxia y signos piramidales. El EEG intercrítico es normal al comienzo de la enfermedad, mostrando a partir del segundo año un enlentecimiento del ritmo de base con aparición de anomalías paroxísticas en forma de punta-onda, que se incrementan durante el sueño. El trazado crítico muestra los patrones correspondientes a las crisis mioclónicas.

Las crisis son muy resistentes al *tratamiento farmacológico,* para el que se propone el VPA a dosis crecientes hasta alcanzar los 60-100 mg/kg, solo o asociado al CLB, así como la PRM; más recientemente se ha recomendado la VGB sola o asociada al VPA, el TPM así como la combinación de VPA con ESM. El *pronóstico* es desfavorable, con persistencia de las crisis, que pueden modificar su expresión, y de los signos neurológicos, con afectación del desarrollo psicointelectivo y posibilidad de aparición de cuadros psicóticos.

Epilepsia mioclónica juvenil (síndrome de Janz). Se inicia entre los 12-18 años de edad (con límites entre los 8-26 años), afectándose ambos sexos de manera similar. Las manifestaciones clínicas más características de esta entidad son las crisis mioclónicas: bilaterales, habitualmente simétricas, rápidas, de amplitud variable, más frecuentes por la mañana, al despertarse o minutos más tarde, cuando el paciente se está aseando o desayunando. Su aparición se facilita por la privación de sueño y, en algunos pacientes, por la ELI. Con frecuencia se asocian otros tipos de crisis, sobre todo tónico-clónicas generalizadas (que en más del 90% de los casos se presentan exclusivamente al despertar) y ausencias. La exploración clínica es normal, aunque algunos pacientes pueden mostrar una personalidad especial (inestables o inmaduros, con dificultades para la integración social). El EEG intercrítico es normal (la hiperventilación y, sobre todo, la ELI inducen la aparición de descargas generalizadas de polipunta-onda); el trazado crítico se caracteriza por la presencia de paroxismos de polipunta-onda, bilaterales y síncronos.

El *VPA es el fármaco de elección,* lográndose el control de las crisis en la mayoría de los pacientes. LTG también ha mostrado su utilidad, en tanto que la VGB y la CBZ pueden empeorar las crisis. Es preciso mantener el tratamiento hasta 10 años o más, ya que la retirada de la medicación se sigue de frecuentes recaídas.

Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas (síndrome de Doose). Es una epilepsia generalizada idiopática que en la actualidad tiende a incluirse en el fenotipo de las convulsiones febriles *plus.* Se inicia entre los 2-5 años, con predominio en los varones. Las crisis mioclónicas se caracterizan por sacudidas, de preferencia en las extremidades superiores, que pueden hacer caer al paciente. Las crisis astáticas consisten en pérdida brusca del tono muscular, con caída de la cabeza (por afectación de los músculos del cuello) y del cuerpo (por afectación de las extremidades). Pueden asociarse (50% de los casos) a una breve pérdida de la conciencia (ausencia) y también, en ocasiones, a estados de mal y a crisis tónicas (sobre todo, nocturnas). El EEG intercrítico es normal y, en el crítico, las crisis mioclónicas se traducen por complejos de punta-onda y polipunta-onda con mayor expresividad en regiones anteriores; las crisis astáticas coinciden con complejos de punta-onda, entre los que se intercalan ondas lentas. El *pronóstico* es muy variable, desde la posibilidad de un fácil control de las crisis hasta la presentación de un estado de mal. *Tratamiento:* VPA y también ESM, LTG, TPM y LEV.

Epilepsia con ausencias mioclónicas. Es una entidad rara, de predominio en varones, de inicio hacia los 6-8 años. Clínicamente se caracteriza por ausencias que se acompañan de mioclonías bilaterales, rítmicas; a veces coexisten automatismos y signos vegetativos. Cerca de la mitad de los pacientes presentan un retraso mental previo a las crisis. El EEG crítico muestra una descarga de complejos de punta-onda a 3 Hz, síncronos, bilaterales y simétricos, en tanto que el trazado intercrítico es normal. El VPA es el *fármaco de elección para su tratamiento.* También pueden ser útiles la ESM y el CZP, siendo su pronóstico peor que el de las ausencias infantiles, por el frecuente retraso mental asociado y una mayor dificultad para el control de las crisis.

Epilepsias reflejas

Epilepsias fotosensibles. Son epilepsias con crisis generalizadas desencadenadas por estímulos luminosos; en la forma más habitual se inician en la época puberal y cursan con crisis tónico-clónicas generalizadas (en ocasiones con ausencias o mioclonías), cuya aparición se ve desencadenada por estímulos luminosos intermitentes (televisión, videojuegos, discoteca). En ocasiones se desencadenan por figuras peculiares como cartas, juego de damas, figuras geométricas (epilepsia sensitiva) e incluso pueden ser autoinducidas, pasando la mano por delante de los ojos. El EEG intercrítico suele ser normal y, en el crítico, aparecen descargas generalizadas de polipuntas o puntas-ondas que se desencadenan fácilmente con la ELI. *Medidas preventivas:* empleo de gafas oscuras, evitar aproximarse a la televisión y luces intermitentes. Si fracasan estas medidas se recurrirá a la *medicación* con VPA, en ocasiones asociado a CZP.

Epilepsia del sobresalto. Determinados estímulos táctiles y sonoros, actuando por sorpresa, originan crisis epilépticas, de semiología variada, con frecuencia parciales, que se acompañan de descargas paroxísticas en el EEG. En la mayoría de los pacientes existen lesiones cerebrales subyacentes. *Tratamiento:* CBZ y, en menor grado, CZP y CLB. Para algunos autores, la *epilepsia desencadenada por los movimientos voluntarios* constituye una variante de la epilepsia del sobresalto.

Otras formas de epilepsia refleja. Son desencadenadas por la música, la lectura, el pensar o vestirse.

Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)

La etiopatogenia de este síndrome probablemente sea multifactorial. La mayoría de los pacientes inician el cuadro entre los 2-8 años, con predominio en varones. La primera manifestación es la agnosia verbal auditiva; el proceso se inicia con una pérdida del lenguaje: primero se instaura una afasia de recepción o sordera verbal y no responde cuando le hablan por lo que muchos niños son inicialmente considerados como sordos o autistas y, más tarde, una afasia de expresión. La mayoría de los casos presentan crisis, de inicio antes o después de instaurada la afasia, de semiología variada: generalizadas convulsivas o no convulsivas, parciales (en especial simples), en especial durante la noche, poco frecuentes. Muchos niños presentan trastornos cognitivos y de la conducta, como hiperactividad, déficit de atención, ansiedad y estereotipias. EEG: paroxismos de puntas lentas y complejos de punta-onda, de localización variable, en especial en regiones temporales, que se activan con el sueño. Los estudios radiológicos son normales, aunque se han descrito alteraciones propias de vasculitis en la arteriografía, lo mismo que de los potenciales evocados auditivos.

Tratamiento: medidas de rehabilitación logopédica, VPA, ESM, CLB, CZP, recurriendo a los corticoides en casos rebeldes. El pronóstico varía mucho de unos a otros pacientes; en lo que respecta al lenguaje, influye la precocidad de las medidas rehabilitadoras, pero en casi la mitad persisten alteraciones importantes. Suele observarse una desaparición de las crisis a partir de los 12-15 años.

Convulsiones benignas del lactante (síndrome de Watanabe-Vigebano)

Familiares o no se caracterizan por: inicio entre los 4-8 meses de edad, ausencia de factores etiológicos conocidos, con normalidad de los estudios de laboratorio, así como los neurorradiológicos y con exploración neurológica también normal, presencia de otros familiares con epilepsia de similares características, correcto desarrollo psicomotor, curso benigno con desaparición de las crisis, EEG intercrítico normal, mientras el crítico muestra un ritmo reclutante, de inicio en las áreas centrooccipitales de uno u otro lado, que se difunde a todo el hemisferio y al cerebro entero, con amplitud creciente. Las crisis suelen presentarse en brotes, son parciales con generalización secundaria y se caracterizan por detención de la actividad, desviación de la cabeza y de los ojos hacia un lado, hipertonía generalizada, cianosis y sacudidas de las extremidades (inicialmente, de un lado y, luego, bilaterales) síncronas o asíncronas. Desaparecen en unos meses, pero debe contemplarse el *tratamiento*: VPA, CBZ para evitar la angustia a los familiares y el riesgo a los pacientes.

Epilepsia parcial benigna de la infancia con paroxismos rolándicos. Esta epilepsia con crisis silvianas es la más frecuente en la infancia, afecta a ambos sexos (predominio en los varones) y comienza entre los 4-8 años de edad. Las crisis sobrevienen durante el sueño o al despertar. Las más habituales son las parciales motoras, localizadas en la hemicara y músculos orofaríngeos: clonías faciales y de la lengua, con imposibilidad para hablar (afemia), para deglutir, con parestesias en lengua y carrillos, a veces con salivación; pueden extenderse a un miembro y habitualmente la conciencia no se afecta. El EEG intercrítico muestra descargas de punta o punta-onda en el área rolándica (Fig. 23.4.4), cuya aparición no se ve favorecida por la hiperventilación ni por la ELI, pero sí por el sueño. Las crisis desaparecen en la pubertad, incluso sin medicación, por lo que su pronóstico es excelente (se han descrito dificultades para el aprendizaje) pero, si son frecuentes o producen ansiedad familiar, puede realizarse *tratamiento*: VPA (no CBZ, que puede originar estado de mal EEG durante el sueño).

Epilepsia parcial benigna con puntas evocadas parietales. Se trata de niños normales que presentan puntas parietales desencadenadas por la estimulación táctil en el pie, con aparición posterior de un foco de puntas de manera espontánea (ya sin necesidad de la estimulación táctil) durante el sueño y, más tarde, en vigilia; algunos de ellos presentarán más tarde crisis epilépticas parciales del tipo de las versivas. *Tratamiento:* CBZ y VPA. Su pronóstico es favorable con normalización clínica entre los 11-13 años.

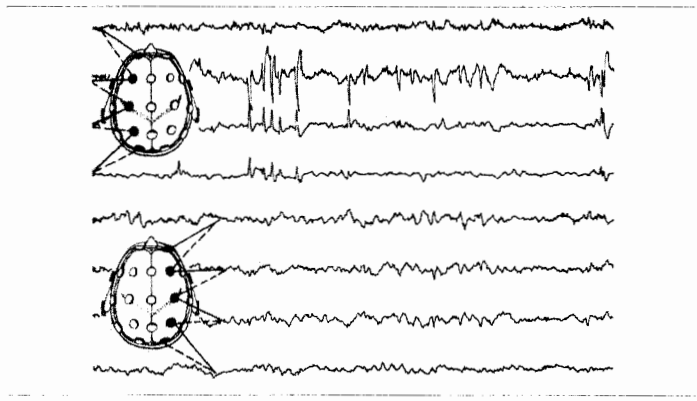


Figura 23.4.4. EEG en la epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos.

Epilepsias con focalidad occipital. Junto a las formas sintomáticas, destacan las benignas (forma precoz o síndrome de Panayiotopoulos y la tardía tipo Gastaut). Las crisis cursan con manifestaciones preferentemente visuales, síntomas autonómicos, sobre todo vómitos, y el EEG muestra anomalías paroxísticas occipitales con puntas o punta-onda. *Tratamiento:* CBZ y también VPA son útiles.

Epilepsia parcial benigna atípica de la infancia. Comienza entre los 2-6 años de edad y cursa con crisis de varios tipos (motoras parciales, ausencias atípicas, mioclónicas, atónicas). EEG: muestra paroxismos focales en el trazado de vigilia, evidenciando una actividad de punta-onda lenta difusa casi continua durante el sueño. Su pronóstico es bueno. *Tratamiento:* VPA, en ocasiones asociado a ESM.

Epilepsia parcial benigna con sintomatología afectiva. Pacientes entre 2-10 años que presentan crisis que se exteriorizan por sensación de angustia o terror: el niño se agarra a la persona que tenga más próxima, o la llama o bien se acurruca en un rincón tapándose la cara con las manos (hay que efectuar un diagnóstico diferencial con el vértigo paroxístico benigno), sin afectación de la conciencia. Pueden asociarse manifestaciones vegetativas: palidez, rubor, sudoración, abdominalgia, movimientos masticatorios y bloqueo del lenguaje. EEG: descargas de puntas en región temporal en las crisis. Desaparición de las crisis al llegar la pubertad. Si se requiere *tratamiento* (por la repetición o ansiedad familiar), la CBZ es el fármaco de elección.

Epilepsias del lóbulo frontal

Crisis parciales simples, complejas o secundariamente generalizadas, habitualmente de corta duración, repetidas varias veces al día, con manifestaciones muy heterogéneas, debido a la habitual procedencia de las descargas de diversas áreas: opercular, cingular, corteza orbitofrontal, frontopolar; son de tipo motor o con automatismos gestuales. EEG crítico: actividad rápida de baja amplitud, puntas intercaladas, puntas-ondas. EEG intercrítico: normal o asimetrías del ritmo de base, puntas frontales, ondas agudas o lentas. *Tratamiento:* la CBZ o el VPA son los fármacos de elección.

Epilepsias del lóbulo temporal

Según el lugar de partida de la descarga se distinguen: *crisis amígdalo-hipocámpicas* o síndrome epiléptico temporal mesial que cursa con malestar epigástrico ascendente, palidez, enrojecimiento, miedo, alucinaciones olfatorias o gustativas o crisis parciales complejas; con frecuencia el paciente presenta alteraciones del aprendizaje y de la memoria y puede relacionarse con una etiología orgánica del tipo de la esclerosis incisural o hipocámpica, siendo frecuente el antecedente de convulsiones febriles prolongadas. *Crisis témporo-laterales* o síndrome epiléptico temporal cortical: las simples cursan con alucinaciones o ilusiones auditivas, trastomos del lenguaje si el foco asienta en el hemisferio dominante para el lenguaje y vértigo. En la infancia la epilepsia del lóbulo temporal tiene una semiología, tanto más simple, cuanto más pequeño es el niño, siendo los automatismos y los episodios de mirada fija ("pseudoausencia") las manifestaciones más habituales. EEG intercrítico: normal

(sobre todo, en el síndrome mesial), asimetrías de la actividad de base o puntas y ondas temporales. Trazado crítico: actividad rápida de baja amplitud (en especial, en el síndrome cortical) o bien ondas lentas (theta) en el mesial. *Tratamiento:* la CBZ es el fármaco de elección.

Epilepsias peculiares con crisis parciales

Epilepsia parcial continua de Kojewnikow. Estado de mal epiléptico de tipo parcial excepcional en niños; cursa con crisis parciales motoras reiteradas, entre las que persisten mioclonías parciales. En los pocos casos conocidos se describe una lesión subyacente, a veces evolutiva y a veces mutaciones del ADN mitocondrial. EEG: puntas en la región contralateral a las crisis. El pronóstico es malo, siendo las crisis rebeldes a la mayoría de los intentos de *tratamiento*, para el que se sugiere el empleo de CBZ o LTG, junto a los corticoides recurriéndose, en caso de fracaso de estas medidas, a la cirugía.

Síndrome de Rasmussen. Cursa con crisis parciales motoras asociadas a mioclonías, de curso progresivo, aparición de signos neurológicos, en especial hemiparesia y deterioro de las funciones superiores. Los estudios neurorradiológicos muestran lesiones hemilaterales y, aunque su etiología no está aclarada, se le relaciona con una encefalitis focal. EEG intercrítico: enlentecimiento unilateral o bilateral más acusado en un lado y el crítico evidencia descargas de ritmos rápidos o de puntas-ondas. Es muy rebelde al *tratamiento* convencional, habiéndose propuesto, por su probable mecanismo inmunológico, medidas, como corticoides, gammaglobulina intravenosa, la plasmaféresis y la cirugía con extirpación del hemisferio afecto.

Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía (HH). Lo mismo que el de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia (SHHE), suele presentarse como secuela de un estado de mal convulsivo hemilateral, no pocas veces febril, tras el que se observa una hemiparesia residual (HH) con posibilidad de nuevas crisis epilépticas posteriores (HHE). La neurorradiología muestra una hemiatrofia en el lado contrario a la paresia y el EEG evidencia un enlentecimiento en trazado intercrítico con descargas de ondas lentas o de punta-onda durante la crisis.

Estado de mal epiléptico

Es una actividad convulsiva prolongada con crisis o convulsiones recurrentes, de más de 30 minutos, durante los cuales no se recupera el conocimiento. Cuando, a pesar de un tratamiento adecuado, dura más de 60 minutos, se habla de *estado de mal refractario*. Es más frecuente en los primeros años de vida y puede ser desencadenado por factores muy diversos: fiebre, agresión aguda (hipoxia, traumatismo, meningoencefalitis, trastorno metabólico) o lesión crónica o residual del sistema nervioso, encefalopatía progresiva o retirada brusca de la medicación. Puede presentarse en todas las crisis, aunque en la práctica las más preocupantes son las motoras, generalizados o parciales.

Tratamiento. Constituye una urgencia médica que se puede abordar de la siguiente manera:

Estabilización. Garantizar la permeabilidad de las vías aéreas (colocación adecuada de la cabeza, aspiración de secreciones) con administración de oxígeno con mascarilla (si fuera preciso, se recurrirá a la intubación); se valorará el estado circulatorio, vigilando la posible aparición de un choque hipovolémico o cardiogénico; se realizará un tratamiento del edema cerebral (dexametosona, manitol). Al tiempo se efectúa una exploración y anamnesis que pueden ayudar a identificar la causa (que, a su vez, puede requerir de medidas terapéuticas concretas). Se recomienda la determinación de electrolitos, glucosa, urea, calcio, magnesio y citología hemática, añadiendo, en casos concretos, niveles de medicación, estudio del LCR y la investigación de tóxicos.

Terapia anticonvulsiva. En nuestro medio. la pauta más empleada se inicia (dado que el empleo del lorazepam venoso: 0,05-0,1 mg/kg no está difundido), con el DZP, a dosis de 0,2-0,5 mg/kg, por vía EV, en administración lenta, pudiendo repetirse a los 10-20 minutos; su acción comienza a los 2-3 minutos y dura 20-30 minutos (una alternativa al DZP es el midazolam) por lo que, al tiempo, se administrará PHT (15-20 mg/kg), por vía EV, lentamente, diluida en suero salino fisiológico (no glucosado porque precipita), cuyo efecto comienza a los 20-30 minutos y se mantiene, 24 horas. Si se trata de un niño menor de 18 meses de edad, se debe administrar piridoxina (100-200 mg). En caso de fracaso puede optarse por PB a dosis de 20 mg/kg, por vía EV (con riesgo de producir sedación y depresión respiratoria por lo que es recomendable intubar al paciente), o bien utilizar DZP en perfusión EV (100 mg de diazepam en 500 mg de suero glucosado al 5%) a un ritmo de 0,3-1,2 mg/kg/hora. Si no se logra el control con las medidas citadas, se va entrando en un estado de mal refractario y el paciente debe ser tratado con anestesia general, que puede inducirse con PB, pentobarbital, halotano o, en especial, con pentotal. Se refiere una mortalidad entre el 3 y el 6% con posibilidad de secuelas como retraso mental, déficit motor y epilepsia posterior, a veces asociada a hemiplejía: síndrome HHE, esclerosis mesial.

Otros síndromes epilépticos

En los últimos años se han descrito nuevas situaciones que no figuran en la vigente clasificación de las epilepsias; los más destacados se reseñan a continuación.

Epilepsia rolándica AD con dispraxia del habla. Cursa con crisis nocturnas indistinguibles de las de la epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos. Asocia una afectación cognitiva y dispraxia, que empeoran en las generaciones sucesivas, lo que sugiere una anticipación genética. *Epilepsia parcial AD con foco variable.* Comienzo en la infancia (edad promedio de 14 años), con crisis nocturnas o diurnas, de tipo parcial complejo y parciales secundariamente generalizadas. Hay datos que sugieren su asiento en el cromosoma 2. *Epilepsia occipital idiopática.* Crisis parciales nocturnas, desviación de los ojos y vómitos, tendencia a hacerse unilaterales o generalizadas; a veces se prolongan durante horas en forma de estado de mal. *Epilepsia familiar del lóbulo temporal.* De herencia AD con penetrancia dependiente de la edad, las crisis comienzan durante la adolescencia, primeros años de la edad adulta, pero no antes de los 10 años de edad y son parciales simples con síntomas psíquicos o autonómicos y, menos veces, parciales complejas o parciales secundariamente generalizadas. *Epilepsia nocturna AD del lóbulo frontal.* Se inicia generalmente en la infancia y persiste durante toda la vida adulta (véase locus génico en Cuadro 23.4.3) con crisis en brotes, motoras nocturnas breves, tónicas o clónicas, y aura de expresión muy variada. Tratamiento: CBZ en monoterapia. *Epilepsia maligna de la infancia con crisis parciales migratorias (epilepsia multifocal).* Comienzo antes de los 6 meses; crisis motoras parciales, que cambian rápidamente de uno a otro territorio del cuerpo. *Crisis epilépticas dolorosas unilaterales.* Se consideran como la expresión clínica de una descarga localizada en la corteza somatosensorial primaria contralateral. *Epilepsia con calcificaciones cerebrales y celíaca.* Las crisis suelen comenzar en los primeros años de vida, de semiología variada y predominan las parciales, sobre todo de origen occipital. Para su control es esencial una dieta exenta de gluten (véase cap. 15.18). *Epilepsia mioclónica benigna refleja de la infancia.* Comienza al final del primer año de vida y cursa con mioclonías masivas desencadenadas por estímulos auditivos o táctiles. *Epilepsia grave con focos múltiples independientes.* Crisis tónicas que, con frecuencia, evolucionan a síndrome de West o de Lennox-Gastaut.

DIAGNÓSTICO DE LA EPILEPSIA

Anamnesis. Abarcará la investigación de los antecedentes familiares, en que pueden encontrarse situaciones similares a la que presenta el paciente; antecedentes personales en busca de posibles factores susceptibles de haber originado daño cerebral que se traduzca en convulsiones (patología pre-peri y postnatal). Es necesario describir con detalle las crisis: circunstancias de su aparición, edad de inicio, momento del día, tipo con una completa descripción de su semiología y tratamientos previos, indicando fármaco y dosis.

Exploración clínica. Su finalidad es la búsqueda de manifestaciones que orienten hacia un diagnóstico etiológico, como las manifestaciones dérmicas en los síndromes neurocutáneos, signos de hipovitaminosis, fenotipo peculiar de algunas enfermedades metabólicas, signos neurológicos focales que orientan hacia una organicidad, fiebre en las

convulsiones febriles, o bien, signos meníngeos en las infecciones neurológicas. La exploración debe completarse con la valoración del desarrollo psicológico.

Exámenes de laboratorio. Son útiles para descartar una patología metabólica: hipocalcemia, hipoglucemia, hipomagnesemia, errores del metabolismo de aminoácidos, lípidos o hidratos de carbono, etc. En otros casos será infecciosa (serología, cultivos) o cromosómica (cariotipo). En algunas crisis, según la clínica acompañante, puede estar indicada la práctica de punción lumbar para descartar una meningoencefalitis. Cuando la clínica y la evolución lo aconsejen, será preciso recurrir a la realización de estudios específicos para descartar una enfermedad neurodegenerativa. Pueden considerarse como *marcadores de epilepsia*: elevación del ácido cinurénico en orina (que se relaciona con daño cerebral), alteraciones de los niveles de ácido glutámico licuoral (el aumento del cociente ácido glutámico/ taurina se relaciona con un riesgo de padecer epilepsia), elevación sérica de la taurina, de prolactina, de cortisol, hormona de crecimiento y CPK en las crisis motoras generalizadas.

EEG. Es una prueba útil para confirmar el origen epiléptico de las convulsiones. Hay que recordar que su normalidad no excluye la epilepsia y un EEG alterado no indica que necesariamente el paciente padezca epilepsia: niños normales pueden tener hallazgos en el EEG, tales como ritmo theta posterior, ondas lambda, ritmo kappa. Cuando el EEG obtenido en condiciones basales no muestra los hallazgos que cabría esperar por las manifestaciones clínicas del paciente, se recurre a *técnicas de estimulación*: sueño, privación de sueño, hiperventilación y ELI. El registro simultáneo EEG-vídeo y la monitorización continua del EEG (Holter-EEG) contribuyen también al diagnóstico.

Neuroimagen. La TC y, mejor, la RM, con sus variantes: angiorresonancia, RM espectroscópica, son los estudios radiológicos más habitualmente empleados para descartar una causa orgánica en el paciente con convulsiones. Está indicada su realización en las epilepsias con crisis focales o secundariamente generalizadas que no se controlan adecuadamente con los fármacos antiepilépticos, déficit neurológicos o neuropsicológicos progresivos. La ecografía es útil en el neonato y lactante. Pruebas para casos concretos son angiografía, PET y SPECT (véase cap. 23.1).

Pronóstico de la epilepsia

Pronóstico vital. Se considera que la epilepsia, por sí misma, no es causa del fallecimiento, salvo en situaciones de estado de mal o en síndromes epilépticos complejos en los que la epilepsia es una manifestación más, aunque puede favorecer la aparición de circunstancias capaces de originarlo, siendo conocido el mayor riesgo de ahogamiento del paciente epiléptico o la posibilidad de asfixia durante las crisis nocturnas. En ocasiones, las causas del *exitus* son desconocidas, habiéndose atribuido a factores como edema pulmonar, arritmia cardíaca y niveles inadecuados de medicación.

Control de las crisis. Puede conseguirse en alrededor del 80% de los casos; en los extremos de este pronóstico cabe situar, por un lado, a la epilepsia con paroxismos rolándicos, prototipo de las epilepsias de evolución excelente y, del otro, al síndrome de Lennox-Gastaut, en el que es muy difícil lograr un control de las crisis. Algunos de los factores que mejoran el pronóstico de las epilepsias son: normalidad de la exploración neurológica y psicológica, ausencia de lesión neurológica demostrable, presencia de un solo tipo de crisis, respuesta inmediata al tratamiento y comienzo de las crisis después de los 2 años de edad.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

Una vez efectuado el diagnóstico, se debe *informar* a la familia –y al paciente si tiene edad para comprenderlo– de la naturaleza del proceso, de las posibilidades de evolución (pronóstico), necesidad de tratamiento prolongado, no exento de posibles efectos tóxicos, requiriendo un riguroso cumplimiento, que se puede mejorar adaptando las tomas al horario escolar y en el menor número de ellas posible. Asimismo, se indicará la necesidad de efectuar controles periódicos, clínicos, analíticos y electroencefalográficos, anotar las crisis en un calendario y tener a mano la medicación.

Régimen de vida e integración social

El paciente hará el tipo de vida en la forma más normal posible, evitando los factores desencadenantes generales de las crisis: privación de sueño o la hiperventilación, así como los específicos de tipos concretos (p. ej., fotoestimulación). Siempre que su desarrollo mental lo permita, asistirá a la escuela y puede practicar la mayoría de los deportes; algunos de riesgo, como la natación, requerirán una especial vigilancia y otros, como el alpinismo, boxeo o lucha, deberán ser evitados. La valoración de la calidad de vida puede hacerse con la ayuda de escalas, como CAVE y otras (véase cap. 1.3). En el paciente, sobre todo adolescente, pueden plantearse una serie de cuestiones. *Problemática laboral.* En general, el paciente epiléptico es más cuidadoso y tiene menos accidentes laborales, aunque es preciso advertir la posibilidad de que puedan tener restricciones a la hora de elegir determinadas profesiones, incluso en el caso de que las crisis estén controladas. *Conducción de vehículos.* Si las crisis no están controladas no se le autorizará mientras que, si no se han presentado en los dos últimos años, puede tener acceso a determinados tipos de permiso. Estén o no controladas, no podrá acceder a la conducción de vehículos de transporte público. *Embarazo y descendencia.* El riesgo de epilepsia en los descendientes de epilépticos es mayor que en la población general. Aunque se ha venido considerando que el riesgo de malformaciones en los hijos de madres epilépticas no tratadas era del 2-4%, recientes aportaciones señalan que es superponible al observado en hijos de madres no epilépticas (0,8%) y se estima en el 3-4% cuando está tomando medicación; un suplemento de ácido fólico reduce el riesgo de estas malformaciones. Además, las jóvenes estarán informadas de la posibilidad de un incremento de las crisis en relación con las modificaciones hormonales que acompañan a la menstruación (epilepsia "catamenial"), así como del posible fallo de los anticonceptivos, que se metabolizan más rápidamente por el estímulo de las enzimas hepáticas por los fármacos antiepilépticos.

Dieta

Las bebidas alcohólicas están prohibidas. Para el café no existe, a las dosis habituales, contraindicación. Una *dieta cetógena* puede ser útil, en especial en epilepsias rebeldes con encefalopatía, como el síndrome de Lennox-Gastaut (véase cap. 11.7). Hay una tendencia reciente a revalorizarla en la epilepsia rebelde. Algunos autores han señalado los beneficios de las *dietas oligoantigénicas* o hipoalergénicas en el tratamiento de las epilepsias en pacientes que asocian migraña.

Tratamiento farmacológico

Crisis aguda. Es necesario adoptar unas medidas generales: posición en decúbito lateral para evitar una aspiración de secreciones, ambiente tranquilo para evitar estímulos desencadenantes de nuevas convulsiones (habitación silenciosa y oscura), ayuno absoluto; posibilidad de efectuar un tratamiento etiológico de un trastorno metabólico, intoxicación o meningoencefalitis. Para yugular la crisis, el fármaco de elección es el DZP de acción prácticamente inmediata cuando se administran por vía endovenosa, lentamente, a dosis de 0,2-0,5 mg/kg (máxima, 10 mg). También se emplea CZP: 0,01-0,02 mg/kg, y es útil la PHT endovenosa, a dosis de 15 mg/kg, en administración lenta; el lorazepam por vía venosa (0,05-0,1 mg/kg, con un máximo de 4 mg) es muy eficaz, con efecto rápido y prolongado, aunque su empleo no está generalizado en nuestro medio, como tampoco lo está el de midazolam. Para el tratamiento de las crisis en ambiente familiar o extrahospitalario, con dificultad para abordar la vía venosa, puede emplearse el DZP rectal en microenema de 5-10 mg según la edad, con posibilidad de repetir unos minutos más tarde si no cede la crisis. En caso de persistir las crisis, el paciente evoluciona hacia una situación de estado de mal convulsivo, ya comentado.

Tratamiento crónico (prevención de nuevas crisis). En general, no está indicado tras la primera crisis, iniciándose cuando ha habido recurrencias de crisis (epilepsia). La elección del fármaco se basa en la efi-

Cuadro 23.4.5. Elección del fármaco antiepiléptico según el tipo de crisis

Tipo de crisis	*Primera opción*	*Segunda opción*	*Otras*
Parciales	CBZ (OXC)	VPA	VGB, PRM, GBP, LTG, LEV
Tónico-clónicas	VPA	CBZ (OXC)	LTG, PRM, LEV
Ausencias típicas	VPA	ESM	LTG, CZP
Ausencias mioclónicas	VPA	ESM	LTG, CZP
Mioclonías	VPA	LTG	CZP, PRM, ESM
Atónicas	LTG	VPA	CLB
Espasmos infantiles	VGB	VPA	ACTH, CZP
Mioclónico-astáticas	VPA	LTG	CLB, CZP, ESM

La equivalencia de las siglas se especifica en el Cuadro 23.4.6.

Cuadro 23.4.7. Efectos adversos de los fármacos antiepilépticos

Fármaco	*Efectos adversos*
CBZ	Diplopía, exantema, anemia, somnolencia, ataxia, hepatopatía, hipertricosis, síndrome de Lyell, hiponatremia
CLB	Sedación, vértigo, irritabilidad, depresión
FBM	Anemia aplásica, somnolencia, insomnio, irritabilidad, anorexia, hepatopatía, náuseas, cefalea
GBP	Somnolencia, ataxia, vértigo, náuseas, vómitos
LEV	Somnolencia, irritabilidad, depresión
LTG	Exantema, somnolencia, ataxia, temblor, vértigo, diplopía, cefalea, vómitos, síndrome de Stevens-Johnson
OXC	Somnolencia, diplopía, temblor, hepatopatía, exantema, anemia, hiponatremia
PB	Somnolencia, cansancio, exantemas, alteraciones cognitivas, anemia, hipertricosis, hepatopatía
PHT	Ataxia, nistagmus, hiperplasia gingival, hipertricosis, anemia, somnolencia, alteraciones cognitivas, exantema, síndrome de Lyell
PRM	Somnolencia, cansancio, ataxia, diplopía, nistagmus, alteraciones cognitivas, exantema, hipertricosis
TGB	Mareo, astenia, nerviosismo, irritabilidad, temblor, depresión, labilidad emocional
TPM	Alteraciones cognitivas, temblor, vértigo, ataxia, cefalea, náuseas, vómitos, litiasis renal
VGB	Somnolencia, alteraciones del comportamiento, trastornos psiquiátricos (depresión, psicosis), aumento de apetito y peso, reducción campo visual
VPA	Aumento de apetito y peso, anorexia, náuseas, vómitos, hepatopatía, temblor, somnolencia, pancreatitis, alopecia, anemia, trombopenia, trastornos psiquiátricos

cacia conocida frente al síndrome epiléptico que presenta el paciente (Cuadro 23.4.5) y en sus posibles efectos tóxicos. Es aconsejable comenzar utilizando un solo fármaco (monoterapia), que puede controlar el 60% de los pacientes, y otro 20% tras un cambio por otro fármaco. La dosis se calcula según el peso del paciente, iniciando la administración de sólo una parte, habitualmente por la noche, de la dosis total, para ir aumentando cada 4-6 días hasta dar la dosis completa. Los más *recientes antiepilépticos*: LTG, tiagabina (TGB), TPM se introducen con subidas semanales para evitar efectos adversos. El número de tomas dependerá de la velocidad de eliminación del fármaco y de los efectos adversos relacionados con cada toma: en general el PB debe tomarse una vez al día, por la noche, mientras que CBZ, CLB, CZP, ESM, GBP, FBM, PHT, LTG, PRM, TPM, VGB se dan dos veces al día (en desayuno y cena), el VPA y la TGB, dos o tres veces al día. Existe un preparado de VPA de liberación lenta que permite su administración una sola vez al día. En algunos niños en los que CBZ origina efectos adversos transitorios (visión borrosa, diplopía o sensación de mareo), puede estar indicada su administración en tres tomas.

Se precisa un tiempo para que se alcance un nivel estable (Cuadro 23.4.6); transcurrido un mes, aproximadamente, debe efectuarse un control clínico (valorando la situación de las crisis y la tolerancia) y analítico, con determinación de los niveles plasmáticos del fármaco, manteniendo o modificando la dosis según los hallazgos. Se advertirá, además de lo indicado, sobre la posibilidad de interacciones con otros medicamentos y efectos secundarios (Cuadro 23.4.7). *Controles clínicos.* Al menos cada 6 meses. *Niveles plasmáticos de medicación.* Al menos una vez al año y si hay modificación importante del peso, dudas sobre el cumplimiento terapéutico o efectos adversos. *EEG:* una vez al año si la evolución es favorable y con intervalos menores en caso contrario.

Tratamiento quirúrgico

En algunos pacientes no se consigue el control de las crisis con los fármacos antiepilépticos, por lo que se precisa recurrir a otras medidas, entre las que la cirugía ocupa un lugar destacado. La resección focal, la hemis-

Cuadro 23.4.6. Características de los principales fármacos antiepilépticos

Fármaco	*Siglas*	*Dosis (mg/kg/día)*	*Nº tomas*	*Nivel estable (días)*	*Vida media (horas)*	*Nivel terapéutico mg/L*
Carbamazepina	CBZ	20	2-3	4-6	7-30	5-12
Clobazam	CLB	0,5-1,5	3-2	7	30-46	Poco útil
Clonazepam	CZP	0,1-0,2	3-2	10	20-40	Poco útil
Diacepam	DZP	0,2	-	10	24-48	Poco útil
Etosuximida	ESM	20-30	2	14	30-70	40-100
Fenitoína	PHT	8-10	2	7	10-40	10-20
Fenobarbital	PB	5	1-2	15	50-72	15-40
Gabapentina	GBP	60-120	2-3	2	6	5-10 (20)
Lamotrigina	LTG	2-5	2	4	30	Poco útil
Levetiracetam	LEV	40-50	2	-	-	No ajustado
Nitrazepam	NZP	0,5-1	2-3	10	26	Poco útil
Oxcarbazepina	OXC	20-30	2	5	8	15-40 (como epóxido)
Primidona	PRM	15-20	2	3	3-12	5-20 (15-40 como PB)
Tiagabina	TGB	15-30	2-3	-	7-9	Poco útil
Topiramato	TPM	5-10	2	5	20-24	2-5 (10)
Valproato sódico	VPA	30-40	2	3-4	6-18	50-100
Vigabatrina	VGB	50-80 > 100 en West	2	2	5-7	5-10 (15)

ferectomía y la callosotomía son las técnicas empleadas. Su *indicación* son las epilepsias rebeldes relacionadas con lesiones, tales como displasias corticales, hemimegalencefalia o síndrome de Sturge-Weber. En relación con la estimulación vagal, la experiencia no es demasiado satisfactoria.

Retirada de la medicación

Tras un tiempo sin crisis de unos 3 años puede intentarse la supresión del tratamiento; en las epilepsias idiopáticas y ausencias puede ser suficiente con 2 años mientras que, en las epilepsias parciales sintomáticas o criptogénicas, se recomiendan los 4-5 años de tratamiento, que se mantendrá 10 o más años en la epilepsia mioclónica juvenil. Las recidivas acontecen en alrededor del 25% de los casos, siendo más precoces cuanto más rápida es la retirada (por lo que se recomienda efectuarla a lo largo de un año) y la mayoría de las recaídas se producen en el primer año (durante la retirada), lográndose en el 80% de ellas un nuevo control tras la reinstauración del anterior tratamiento. Si el paciente está tomando dos fármacos, se retira primero, en un año, el que puede parecer menos eficaz y luego, también en un año, el otro. Debe tenerse una especial precaución con la retirada de algunos fármacos como CZP y CLB, ya que puede producirse una reactivación de las crisis, incluso en casos en los que el control se había mantenido durante años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aparicio-Meix JM. Crisis epilépticas: delimitación conceptual, clasificación y criterios diagnósticos. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 10-7.
- Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in children. 3ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Campos-Castelló J. Epilepsia infantil refractaria: enfoque práctico. *Acta Pediatr Esp* 2006; 64: 51-6.
- Castro-Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Chan EM, Omer S, Ahmed M et al. Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosans (Lafora disease). Evidence for a third locus. *Neurology* 2004; 63: 565-7.
- Herranz JL. Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias. *Bol Pediatr* 2002; 42: 20-30.
- Herranz JL. Epilepsias en la infancia. Barcelona: Ars Médica, 2004.
- Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 575-9.
- Ochoa C, Palencia R. Study of the prevalence of epilepsy among schoolchildren in Valladolid, Spain. *Epilepsia* 1991; 32: 791-7.
- Palencia Luaces R. Convulsiones y epilepsias en la infancia y adolescencia. Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad, 2006.
- Palencia R. Epilepsias parciales benignas de la infancia. *Rev Neurol* 2001; 33: 1167-79.
- Palencia R, Pedrola D. Convulsiones en la edad pediátrica. Epilepsia. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1684 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Reig Sáenz R, Sánchez Miralles A, Herrera Murillo M et al. Factores de mal pronóstico en el estado epiléptico convulsivo. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 107-13.
- Rufo Campos M. Interrelaciones de las encefalopatías epilépticas durante la infancia. *Rev Neurol* 2000; 30 (Supl 1): 74-80.

23.5 Trastornos paroxísticos no epilépticos

A. Jurado-Ortiz

Se entiende por trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) un conjunto amplio de fenómenos en los que, de forma paroxística, hay una alteración transitoria de las funciones neurológicas que suele repetirse tras un intervalo libre; son manifestaciones originadas por disfunción cerebral de origen diverso; de inicio generalmente brusco y breve duración, tienen en común el carácter excluyente de no ser epilépticas, es decir, que su mecanismo de producción no obedece a una descarga hipersincrónica neuronal. Debido a las importantes similitudes clínicas de los TPNE con los trastornos paroxísticos epilépticos (TPE), es importante, y no siempre fácil, distinguir entre ambos pues el error diagnóstico puede conducir a exámenes complementarios y terapias innecesarias en los TPNE que, habitualmente, son benignos aunque provocan ansiedad familiar.

Los TPNE tienen una prevalencia del 10% de la población mientras que los TPE alcanzan el 0,5-1%. Aproximadamente un tercio de los enfermos que se atienden en las consultas de neuropediatría con diagnóstico de sospecha de epilepsia son TPNE y, dentro de este grupo, 44% corresponden a síncopes, 20% a trastornos psíquicos, 11% a espasmos de sollozo, 6% a terrores nocturnos, idéntico porcentaje que a migraña y el 13% restante, a otros procesos. El diagnóstico es fundamentalmente clínico tras minuciosa anamnesis (en la que se recogerán datos semiológicos de la crisis, estudio de la personalidad del niño y del ambiente familiar) y un adecuado examen clínico. Son causas frecuentes de confusión diagnóstica una deficiente anamnesis, insuficiente examen clínico y valoración de pruebas (EEG) inadecuadas con conclusiones precipitadas; sobrevaloración de historia familiar de crisis epilépticas o personal previa de convulsiones febriles; presencia durante la crisis de movimientos bruscos involuntarios o incontinencia de esfínteres y desconocimiento de muchos de los TPNE.

Sistemática. Los TNPNE se atienden a mecanismos de producción y semiología clínica preferentemente, diferenciándose cinco grupos que se muestran en el Cuadro 23.5.1.

Trastornos secundarios a anoxia o hipoxia cerebral

Se trata de paroxismos que tienen como etiología la anoxia o hipoxia cerebral ya por alteración de la hemodinámica cerebral o de la sistémica (bradicardia o taquicardia intensas, asistolia superior a 4 segun-

Cuadro 23.5.1. Clasificación de los trastornos paroxísticos no epilépticos

Secundarios a anoxia o hipoxia	***Psicógenos***
• Espasmos de sollozo	• Rabietas
– Cianótico	• Crisis de pánico
– Pálido	• Onanismo
• Síncopes	• Crisis histéricas o pseudocrisis
– Vasovagales	• Crisis de hiperventilación psicógena
– Cardiogénicos	• Trastorno ficticio (síndrome de Münchausen)
Del sueño	***Motores***
• Hipersomnias	• Temblores del neonato
– Narcolepsia-cataplexia	• Crisis de estremecimiento
– Síndrome de Kleine-Levin	• Mioclonías benignas de la lactancia
• Apnea obstructiva del sueño	• Hiperekplexia
• Parasomnias	• Corea focal benigna del lactante
– Sonambulismo	• Síndrome de Sandifer
– Terrores nocturnos	• Discinesia o coreoatetosis paroxística familiar
– Pesadillas	• Discinesias inducidas por drogas
• Ritmias motoras	• Tics
• Mioclonías nocturnas benignas RN	• Temblores
• Sobresaltos hípnicos	• *Opsoclonus mioclonus*
	• *Spasmus mutans*
	• Estereotipias
Otros trastornos paroxísticos	
• Hemiplejía alternante	• Síndrome de vómitos cíclicos
• Vértigo paroxístico benigno	• Migraña
• Tortícolis paroxística benigna	• Trastornos metabólicos

Cuadro 23.5.2. Etiología de los síncopes

Síncopes vasovagales	*Síncopes cardiogénicos*
• Inhibición cardíaca directa – Síndrome del seno carotídeo – Síncope miccional – Maniobra de Valsalva – Síncope tusígeno – Síncope febril	• Arritmias – Bradiarritmias – Taquiarritmias – Supraventriculares – Ventriculares – Síndrome del QT largo
• Caída del tono vascular – Hipervagotonía refleja – Causa emocional – Síncope postural – Hipotensores – Neuropatías periféricas – Enfermedad vascular periférica	• Anomalías obstructivas – Estenosis aórtica – Hipertensión pulmonar – Miocardiopatía hipertrófica – Mixomas

dos o hipotensión arterial acentuada). Destacan dos cuadros frecuentes en la infancia: espasmos de sollozo y síncopes.

Espasmos de sollozo. Se ponen de manifiesto a partir de los 6 meses de vida y desaparecen, habitualmente, entre 3 y 5 años. Consisten en apnea brusca al final de la espiración del primer acceso de llanto. Se acompañan de alteración de la conciencia en grado variable y pérdida o no del tono muscular con recuperación espontánea en unos segundos sin que sean habituales sacudidas clónicas ni sueño postcrítico. Hay dos formas de presentación clínica: cianótica y pálida. *Para más datos, véase el capítulo 23.6.*

Síncopes. Su máxima incidencia ocurre entre 6 y 12 años, aunque pueden presentarse a cualquier edad; se caracterizan por un fallo hemodinámico que conduce a anoxia cerebral aguda y transitoria con pérdida de la conciencia y del tono postural. Tiene una variada etiología (Cuadro 23.5.2) diferenciándose dos grandes grupos: síncopes vasovagales (infanto-juveniles o reflejos) y síncopes cardiogénicos.

Síncopes vasovagales. Pueden estar desencadenados por: estrés emocional, extracción sanguínea, visión de accidentes, fiebre, micción, etc., aunque el factor más constantemente relacionado con esta patología es la bipedestación. Son más frecuentes en escolares y adolescentes, apreciándose un predominio en el sexo femenino. El episodio suele ir precedido de bostezos, sensación vertiginosa, visión borrosa, zumbidos y náuseas con posterior pérdida de conciencia y caída al suelo; tras unos segundos hay recuperación espontánea que se acompaña de síntomas vegetativos que recuerdan la hipoglucemia (sudoración, palidez, frialdad y somnolencia). Cuando la crisis dura menos de 3 segundos, aparece sensación vertiginosa sin pérdida de conciencia (lipotimias o presíncopes) pero, si dura más de 15 segundos, puede acompañarse de crisis tónica y, a veces, de sacudidas clónicas (síncopes convulsivos). Dentro de los síncopes vasovagales se incluyen los síncopes febriles, que se pueden confundir con convulsiones febriles, pero que se acompañan de síntomas vegetativos con pérdida de conciencia e hipotonía sin fenómeno convulsivo.

Síncopes cardiogénicos. Menos frecuentes que los vasovagales, acompañan a las arritmias; particular mención merece el Q-T largo, anomalías cardíacas obstructivas o, especialmente, tetralogía de Fallot. Clínicamente se caracterizan por una pérdida súbita de conciencia pero sin pródromos ni cortejo vegetativo acompañante. La exploración complementaria, fundamental para el estudio de los síncopes y su diagnóstico diferencial con la epilepsia, es el "test de basculación" (*head up tilt test*), que intenta provocar el síncope en situación controlada pasando al paciente del decúbito supino a la bipedestación, con monitorización de presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación periférica de oxígeno, saturación cerebral de oxígeno, capnografía, Doppler transcraneal y registro EEG. El resto de pruebas dan un rendimiento pobre, si se exceptúa al ECG en el estudio de las arritmias (véase cap. 17.8). Para evitar las manifestaciones graves del síncope se recomienda la adopción del decúbito supino en cuanto el paciente note los síntomas premonitorios. El tratamiento farmacológico (betabloqueantes, anticolinérgicos, vasoconstrictores adrenérgicos) debe considerar seriamente la gravedad del proceso y su recurrencia, pues sus indicaciones no están claramente establecidas.

Trastornos paroxísticos psicógenos

Se trata de una serie de trastornos funcionales que simulan una crisis epiléptica. Se describen, a continuación, los principales por su frecuencia y necesidad de diagnóstico diferencial con epilepsia y, en el Cuadro 23.5.3, se exponen las principales diferencias entre ambos.

Rabietas. Son crisis de furia, desencadenadas, entre 3 y 6 años, por una frustración o capricho, con gritos, llanto, agitación, falta de respuesta y, a veces, autolesiones. Finaliza con una fase de agotamiento o somnolencia. Si se repiten los episodios, suelen ser diferentes entre ellos.

Cuadro 23.5.3. Diferencia entre crisis epilépticas y psicógenas (modificado de C. Carrascosa y cols.)

Características clínicas	*Crisis psicógenas*	*Crisis epilépticas*
Desencadenante	Estrés emocional	En general, ausente
Frecuencia	Mayor pese a concentración elevada de anticomiciales	Menor
Inicio	Gradual (minutos)	Brusco, a veces con aura
Terminación	Gradual con normalidad inmediata	Rápida con confusión o sueño
Duración	Mayor (> 5 minutos)	Menor
Clínica	Actividad motora bilateral, agitación, forcejeo, oscilación, erráticos, hiperextensión axial, arqueo de espalda, sacudidas pélvicas	En algunos tipos de crisis epilépticas
	Sacudidas intermitentes arrítmicas, fuera de fase	Rítmicas, en fase se lentifican al desaparecer
	Fluctúan de una crisis a otra	Patrón constante
	Modificable por distracción/atención	No
	Inducibles por sugestión	No
Pérdida conciencia	No, parcial	Sí, con excepciones
Autolesiones, incontinencia, mordedura lengua, cianosis	Poco frecuentes	Frecuentes
Llanto	Posible	No durante la crisis
Confusión postcrisis	No	Sí, con excepciones
Respuesta a estímulos dolorosos	Sí	No
EEG	Normal	Patológico (excepciones)
Aparición durante el sueño	Excepcional	Frecuente

Crisis de pánico. Suelen afectar a adolescentes y están desencadenadas por un factor concreto. Se manifiestan con terror, sensación de muerte inminente, opresión torácica, palpitaciones o sensación de asfixia. En casos intensos, se acompaña de pérdida de conciencia y relajación de esfínteres. Al igual que las rabietas, se pueden confundir con crisis parciales complejas.

Onanismo o masturbación. También conocido como trastorno de autogratificación, es más frecuente en niñas y suele aparecer al final del primer año de vida pero, a veces, antes. Se producen movimientos rítmicos, frotando los genitales con las piernas cruzadas, con el colchón o con un objeto saliente. Se produce agitación, sudoración, jadeo y, en ocasiones, temblores y mirada perdida. Termina con hipotonía y tendencia al sueño. Suele desaparecer en la edad escolar o antes si se procura distraer al lactante, evitar factores favorecedores ambientales o locales, como irritación genitourinaria.

Crisis histéricas o imitadoras o pseudocrisis. El paciente es consciente del ataque y persigue un fin concreto, atención paterna, no ir al colegio, etc. Los episodios motores, muy teatrales, suelen ocurrir en niños epilépticos que quieren simular una crisis pero, habitualmente, simulan alucinaciones visuales o auditivas, diplopía, alteración en la marcha o parálisis. Este proceso no suele encubrir una psicopatología y es necesario tranquilizar a los padres evitando ridiculizar al paciente sin descubrirlo ante ellos. En situaciones de duda diagnóstica, es útil la monitorización vídeo-EEG.

Crisis de hiperventilación psicógena. Propia de niñas adolescentes, se acompaña de palpitaciones, dolor precordial, "falta de aire", parestesias en las manos, mareos y gran ansiedad, producidos por una hiperventilación que no es evidente en todos los casos. Suelen buscar el absentismo escolar; en casos extremos se acompaña de hipocalcemia y tetania.

Trastorno ficticio o síndrome de Münchausen. Se trata de la aparición de síntomas fingidos por la necesidad psicológica de adquirir el rol de enfermo soportando hospitalizaciones y pruebas complementarias que, generalmente, se les practican en diversos centros hospitalarios. En estos pacientes existe una psicopatología, que precisa control psiquiátrico, por lo que su pronóstico es peor que en las pseudocrisis. Cuando la simulación proviene de los padres del niño, corresponde al síndrome de Münchausen (véase cap. 25.11).

Trastornos paroxísticos del sueño

Durante las horas del sueño acontecen una serie de hechos que son fisiológicos en su mayoría, pero pueden plantear problemas diagnósticos al no ser recordados por el paciente (véase también cap. 22.11). Los más importantes por su frecuencia o importancia clínica son:

Hipersomnias. Necesidad imperiosa de dormir en horas no habituales y de forma brusca, pudiendo simular una pérdida de conciencia. Se distinguen dos tipos:

Narcolepsia-cataplexia. Afecta, principalmente, a adolescentes y se caracteriza por la "tétrada narcoléptica": narcolepsia somnolencia diurna y cataplexia pérdida súbita del tono postural sin pérdida de conciencia y desencadenada por emociones, parálisis del sueño con incapacidad de movimientos voluntarios al dormirse o despertar y alucinaciones hipnagógicas al inicio del sueño. Los dos últimos síntomas son los menos frecuentes. La hipersomnolencia incluye somnolencia diurna con ataques repentinos de sueño durante 15-20 minutos, pudiendo ocurrir hasta 10-15 veces al día. Los estados de vigilia entre crisis suelen ser normales. Para el diagnóstico de narcolepsia se necesita un síntoma mayor (narcolepsia o cataplexia) y un registro EEG-poligráfico continuo. Es susceptible de tratamiento farmacológico con estimulantes adrenérgicos.

Síndrome de Kleine-Levin (hipersomnia periódica). Aparece entre los 10 y los 20 años, frecuentemente tras cirugía, traumatismos o infecciones, y se caracteriza por accesos de hipersomnia que comienzan de forma súbita o gradualmente, con inestabilidad emocional, cansancio, cefalea y vértigo. Posteriormente se presenta la hipersomnia, en crisis de 16-24 horas, acompañándose de bulimia en la vigilia espontánea o forzada y anomalías del comportamiento sexual. Estos accesos duran unos 9-10 días y ceden con insomnio de 24-48 horas. Puede existir amnesia lacunar de los episodios. La curación es constante en un período de 1 a 7 años. Se considera un trastorno hipotalámico (véase cap. 23.27).

Apnea obstructiva del sueño. Se revisa con detalle en el capítulo 16.6.

Parasomnias. Se trata de la presencia de trastornos motores durante el sueño, como sonambulismo, ritmias motoras, terrores nocturnos, pesadillas y otros. Se revisan en el capítulo 22.11. Las *mioclonias nocturnas benignas del neonato* aparecen en las primeras fases del sueño y pueden confundir con epilepsia, diferenciándose por la normalidad del EEG durante el sueño. *Sobresaltos hípnicos.* Son mioclonías aisladas, no repetitivas, que afectan sobre todo a las extremidades, provocando sensación de caída al vacío. Se deben diferenciar de los movimientos periódicos del sueño (MPS), que son más frecuentes en los adultos, ocurren en la fase NREM, caracterizándose por dorsiflexión del pie con extensión del primer dedo. Ambos cuadros no tienen significado patológico y se ven favorecidos por el estrés.

Trastornos paroxísticos motores

Algunos son referidos en otras partes de la obra, en especial a propósito de los trastornos del movimiento en el capítulo 23.13, pero interesa un recuerdo global útil para su diagnóstico diferencial en atención primaria. Incluyen: temblores del RN, crisis de estremecimiento, mioclonías benignas de la infancia, hiperekplexia (reacción exagerada a estímulos auditivos y táctiles que afectan a los miembros y a la cara, de preferencia en pirámide nasal), corea benigna del lactante, síndrome de Sandifer, coreoatetosis paroxística familiar, discinesias inducidas por fármacos (haloperidol, metoclopramida, fenotiazinas, fenitoína, butiferona), el gran problema de los tics, temblores de origen diverso, opsoclonus mioclonus, *spasmus mutans* (lactante con nistagmo, tortícolis, movimientos laterales cervicales) y estereotipias. Todos ellos se exponen en el capítulo 23.13 sobre Trastornos del movimiento.

Otros trastornos paroxísticos

Existen un gran número de procesos, de difícil clasificación, y que se pueden considerar como miscelánea. Entre ellos cabe destacar: *hemiplejía alternante.* En lactantes menores de 6 meses se manifiesta con hemiplejía flácida, trastornos oculomotores, signos vegetativos y crisis tónicas o tónico-clónicas, alternando de un lado a otro del cuerpo. Puede repetirse varias veces al mes y su duración oscila desde varios minutos a días. Evoluciona hacia retraso psicomotor, coreoatetosis, distonía y signos piramidales. Se puede ensayar tratamiento con flunarizina. *Vértigo paroxístico benigno.* Habitualmente en niños de 1 a 4 años que, de repente, presentan episodios en los que se "asustan" y pierden el equilibrio, por lo que se sujetan a algo o se ponen a gatas. No se altera la conciencia y refiere lo que le está pasando con cara de angustia; le pueden acompañar náuseas, vómitos, palidez y nistagmo. Estas crisis duran alrededor de un minuto y se pueden repetir esporádicamente, tendiendo a la desaparición. La exploración intercrítica y el EEG son normales y se pueden desencadenar las crisis con estimulación calórica laberíntica. *Tortícolis paroxística benigna.* Es un proceso de aparición en lactantes y se manifiesta con episodios repetidos de tortícolis de duración variable (minutos o días) y que suelen ceder antes de los 5 años. Se suele acompañar de flexión de una pierna y torsión del tronco, irritabilidad y vómitos. En el primer episodio se hace necesario descartar la existencia de un tumor de la fosa posterior. *Síndrome de vómitos cíclicos.* Al menos tres episodios de vómitos en tres meses; vómitos repetidos, impredecibles, explosivos e inexplicables y autolimitados que duran horas o días y que se repiten tras un intervalo variable en ausencia de enfermedad previa neurológica, digestiva o metabólica; pueden acompañarse de náuseas, cefalea, cinetosis, fotofobia o letargia. *Hipotermia espontánea episódica:* se caracteriza por episodios de hipotermia acompañada de sudoración, hipertensión arterial leve y tendencia a la bradicardia; dura de minutos a días y puede evolucionar a migraña si existen antecedentes familiares de la misma. Los cinco cuadros anteriores se consideran como "equivalentes migrañosos sin cefalea", aunque no está totalmente demostrada su relación con la migraña.

Migraña complicada. En determinadas ocasiones y en niños mayores de 6 años a los signos clásicos de la migraña clásica (cefalea con aura,

náuseas, vómitos) se añaden otros. Se puede citar la migraña basilar con signos cerebelosos, cocleovestibulares o corticobulbares con trastornos visuales y de la conciencia y, a veces, auténticas convulsiones; migraña confusional con un estado confusional agudo y cefalea poco importante; pueden añadirse otros datos neurológicos y, a veces, amnesia; suele ser postraumática; migraña hemipléjica que suele ser manifestación del aura y quedar limitada a este estadio; se asocia a síntomas visuales, afasia y hemiparesia; se relaciona con alteración en el cromosoma 9. *Para más datos, véase el capítulo 23.15.*

Trastornos metabólicos. Alteraciones del metabolismo de la glucosa, sodio o calcio pueden provocar temblor, estupor, convulsiones, parestesias, tetania y otros movimientos involuntarios (véase cap. 23.13).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cano España J, Martín de la Rosa L, Jurado Ortiz A. Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos no epilépticos. En: Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de Reumatología y Urgencias en Pediatría. Madrid: AEP, 2002. p. 21-48.
- Carrascosa C, del Castillo J, Castañeda M. Fenómenos conductuales paroxísticos no epilépticos. *Rev Neurol Clin* 2000; 1: 256-64.
- Castro-Gago M, Novo MI, Eirís J. Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos no epilépticos en relación con el sueño. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 193-202.
- Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology. 4ª ed. Filadelfia: WB Saunder, 2001.
- García Peñas JJ, Romero Andújar F. Migraña como episodio paroxístico no epiléptico. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 60-71.
- Nieto-Barrera M. Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos no epilépticos. *Rev Neurol* 1999; 28: 73-6.
- Palencia R, Pedrola D. Convulsiones en la edad pediátrica. Epilepsia. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001.
- Rodríguez Barrionuevo AC, Rodríguez Vives MA, Bauzano Poley E. Trastornos paroxísticos no epilépticos. Los trastornos del sueño en la infancia. En: Neurología Pediátrica en la Infancia. Madrid: Ergon, 2000. p. 265-73.
- Ruiz-Falcó Rojas ML. Episodios paroxísticos no epilépticos por anoxia cerebral: espasmos del sollozo y síncopes. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 18-23.
- Sánchez Lastres JM. Síncopes y mareos en la edad pediátrica. *Pediatr Integral* 2004; VIII (7): 577-93.

23.6 Espasmo del sollozo o apnea del llanto

M.J. Torregrosa, J.L. Tizón

La crisis de espasmo del sollozo o apnea del llanto es un fenómeno frecuente y alarmante que ocurre en niños aparentemente sanos. Suele provocar una situación estresante para los padres y una alteración en la calidad de vida familiar. Generalmente se trata de un proceso benigno y autolimitado que no se asocia con secuelas graves, como muerte súbita ni procesos convulsivos. Su secuencia suele ser bastante típica y repetitiva, apareciendo los episodios en la espiración forzada. Dependiendo del color que adquiere el niño durante la crisis se clasifica en forma cianótica o pálida. Se trata de un fenómeno paroxístico no epiléptico, involuntario y reflejo. Se ha identificado una base genética con un rasgo AD con penetrancia incompleta.

FISIOPATOLOGÍA

La diferenciación de las dos formas clínicas es importante, ya que sus mecanismos fisiopatológicos son diferentes y, desde el punto de vista psicológico, tal vez impliquen sucesos o estructuras psicológicas distintas. Sin embargo, también existen las formas mixtas en las que el niño sucesivamente se pone cianótico y pálido. La patogenia esta relacionada con una disfunción subyacente del SNA, vía de mediación que condiciona la pérdida de conciencia. El mecanismo fisiopatológico en el *tipo cianótico* es consecuencia de la hiperventilación producida por el llanto, unida a un aumento de la presión intratorácica secundaria a la maniobra de Vasalva (producida por el lloro silente prolongado), que condiciona una disminución del retorno venoso, hipotensión y pérdida de conciencia. En la *forma pálida* existe una excesiva descarga vagal con asistolia transitoria súbita ocasionando bradicardia, anoxia cerebral y palidez (Fig. 23.6.1).

CLÍNICA

Forma cianótica o azul. Es la más frecuente y responde a la descripción clásica. Ante una contrariedad o frustración que despierta en el niño afectos de ira y rabia o bien tras un llanto demandante que tal vez no se siente suficientemente atendido, el niño inicia un llanto más o menos duradero que, a menudo, las madres suelen reconocer "como el que les produce los ataques". Tras un período de llanto o bien brusca e inopinadamente, llega un momento de silencio, habitualmente tras una sacudida estridulosa. En ese momento el niño está con la boca completamente abierta y en espiración forzada. La cara y el tronco cambian de color. Después de esta pausa silenciosa, la crisis puede resolverse con una inspiración laboriosa y sin pérdida de conciencia (forma simple). Si el cuadro continúa, la cianosis se hace generalizada y sobreviene la pérdida de conciencia (forma compleja). En ocasiones pueden aparecer cambios posturales, hipertonías parciales (o, por el contrario, hipotonías) que pueden progresar rápidamente hacia un opistótonos y desembocar incluso en una crisis convulsiva generalizada, con o sin omisión de orina. Esta asociación de convulsiones hipóxicas ocurre en el 15% de las formas graves. Suelen aparecer en la fase terminal del episodio y no responden al tratamiento anticonvulsivo.

Esta forma clínica suele presentarse en niños con una personalidad enérgica, activa y con cualidades oposicionistas. La crisis se desencadena por una contrariedad y podría considerarse, desde el punto de vista psicológico, como una forma de expresión somatizada de la rabia. Algunos estudios han relacionado esta forma clínica con cuadros de ferropenia,

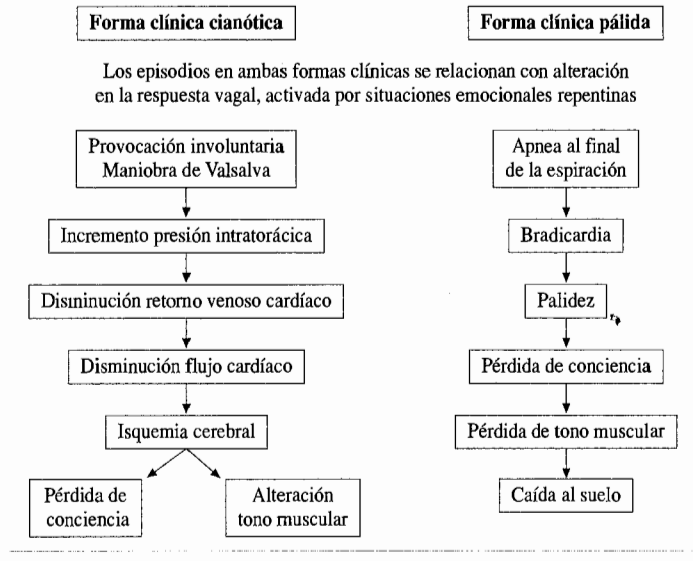


Figura 23.6.1. Fisiopatología del espasmo del sollozo.

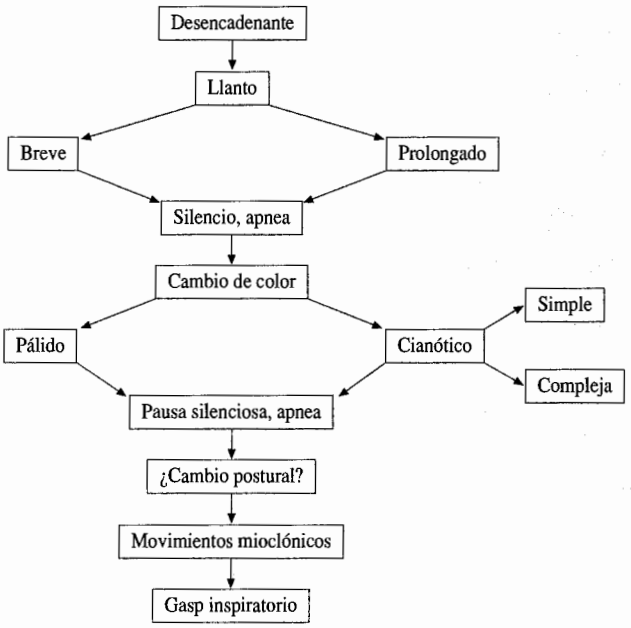


Figura 23.6.2. Esquema de la secuencia de cambios clínicos producidos por el espasmo del llanto (modificada de Di Mario).

observando una disminución de las crisis e incluso su desaparición tras el tratamiento con sulfato ferroso.

Forma pálida o sincopal. Tiene una causa desencadenante sensiblemente diferente. Generalmente se trata de una situación de dolor (por ejemplo, un traumatismo, incluso leve) o una emoción desagradable y brusca que produce temor intenso o sorpresa desagradable. Súbitamente, tras esbozar un breve grito de dolor, el niño se pone pálido. Una cierta bradicardia es la responsable patogénica de dicha tonalidad pálida y de la posible pérdida de conciencia. Esta brevedad de los pródromos hace que, en muchas ocasiones, la pérdida de conciencia y la convulsión sean la forma de presentación, por lo que la crisis puede ser etiquetada de estado comicial. Estos niños suelen tener una personalidad pasiva, inhibida, son aficionados a actividades tranquilas, más dependientes, hipotónicos, poco impulsivos e incluso tímidos. La crisis generalmente es provocada por una irrupción emocional de tonalidad dolorosa, ansiosa o fóbica, siempre desagradable y súbita. En más del 50% de los casos puede objetivarse una disminución exagerada de la frecuencia cardíaca en respuesta a la compresión ocular (Fig. 23.6.2).

Cualquiera que sea el tipo del espasmo, el episodio siempre es breve (de segundos a un minuto) y el niño reemprende su actividad habitual al cabo de unos minutos, olvidando la contrariedad inicial. Si existe pérdida de conciencia, la recupera rápidamente y, tras la crisis, el niño puede sentirse abatido, e incluso, en ocasiones, se duerme. Recordando la situación, la emoción o la frustración inicial, puede ponerse a llorar de nuevo, pero la crisis raramente recidiva en las horas siguientes. La recuperación es, pues, total, rápida y sin lesiones orgánicas demostrables.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia. Varía según los diferentes estudios (prospectivos o retrospectivos) y si están o no realizados a nivel poblacional, con cifras que oscilan entre el 5-27% para las formas simples y del 0,1-4% en las formas complejas. Di Mario (2001) da valores de prevalencia general de 0,1-4,6% de niños sanos.

Tipos clínicos. La forma cianótica es la más frecuente (54-62%). La forma pálida comprende el 19-22% de los casos y la mixta, el 12-19%.

Edad de comienzo. Se inician de forma típica en el segundo año de vida, con un pico de máxima frecuencia entre los 12-18 meses (rango de 6 meses a 4 años). También pueden presentarse en el período neonatal en el 5% de los casos y antes de los 6 meses en el 12% de los casos. Lo habitual es que desaparezcan a los 3-4 años aunque en el 10 al 15% de los casos pueden persistir hasta los 6-7 años. Lo normal es que comience dentro del período del proceso psicológico de *separación-individuación* del niño con respecto a las figuras parentales, proceso que presenta un período clave entre el primero y cuarto año.

Número de crisis. Es muy variable, pudiendo evolucionar con varios episodios al día (30%), con episodios semanales (lo más frecuente) o con episodios poco frecuentes (uno al mes o menos).

Antecedentes familiares. Se observan en el 34% de los niños, afectando por igual a la línea paterna o materna. No se observan diferencias en cuanto al tipo de crisis (cianótica o pálida) en una misma familia.

Comprensión psicosomática

Desde la perspectiva psicológica, el síndrome puede entenderse desde dos marcos de referencias diferentes pero concordantes:

1. Como una reacción somatomorfa aprendida, tendente a modificar la relación de los otros miembros del entorno para con el niño. Así, puede entenderse como un *síntoma conversivo* (una forma de influenciar los afectos del otro utilizando para ello trastornos de expresión corporal predominantemente psicomotrices), como una *somatización* de la ansiedad fóbica o bien como una *protoperversión* (es decir, una forma de relación en la que se logra el control del otro mediante el propio sufrimiento y la propia desorganización).
2. El punto de visto psicodinámico o psicoanalítico tiende a conferir un sentido a los espasmos durante el llanto, entendiéndolos como reacciones individuales ante la frustración, el dolor y la pérdida, y como formas de comunicar y exigir cambios conductuales y afectivos en el entorno del niño.

El concepto de *contención* y su opuesto, el de *pérdida de la contención* y evacuación de la ansiedad, pueden proporcionar un marco general para la comprensión de este cuadro, así como indicaciones para el tratamiento. Se considera el concepto de *contención* como la función emocional o capacidad psicológica para percibir y recibir las ansiedades (propias o ajenas) y de incorporarlas en nuestro interior sin necesidad de actuar (o de actuar inmediatamente) bajo su presión. Un ejemplo básico sería el típico en la convivencia con un bebé: cada vez que el bebé llora, la madre se pone más o menos ansiosa. Pero esta ansiedad no significa que el niño o la madre hayan de comenzar toda una tempestad de movimientos para calmarla: limpiar al niño, mirar si tiene frío o calor, moverle, darle alimento. Más bien lo que hace la madre es recoger esa ansiedad y plantearse qué es lo que está pasando, de forma que su conducta o su relación con el bebé tendrá que ver no con todas las posibilidades, sino con aquellas que sean seleccionadas en función de su experiencia previa de relación con ese niño, y no en función de sus propios conflictos internos. La madre funciona como un continente para el bebé: lo contiene con sus brazos y su cuerpo ante las situaciones desagradables y lo contiene con su capacidad de metabolizar por él las situaciones angustiosas, para luego actuar o no en función de lo que sus propias capacidades y experiencias le dicten. Así el bebé y, más tarde, el niño, se calman y se integran progresivamente, en vez de desintegrarse por el impacto de la ansiedad. Es decir, la *contención* y las *capacidades de contención* son asumidas como modelos por el bebé y el niño.

Si cada vez que el niño es frustrado, con la ansiedad, ira y otros afectos desagradables que ello crea, la madre o sus sustitutos reaccionan negando o proyectando la ansiedad que el niño trasmite o bien intentando disociarla, el niño crecerá en un ambiente de *falta de contención*. Es más fácil, pues, que una amenaza o sufrimiento de cualquier tipo le haga *regresar* en sus vivencias y actitudes. Si, además, la madre y sus sustitutos no logran contener la ansiedad personal que les produce el llanto del niño y, así, organizar una conducta adecuada para calmarlo, distraerlo o cambiar su atención (porque la madre se encuentre desbordada por la ansiedad o deprimida), es posible que el niño comience a desarrollar modelos y formas dramáticas de comunicar su desesperación. Primero es una situación ocasional, puntual incluso, facilitada por los elementos biológicos facilitadores. Pero, sobre todo en el caso de las

"crisis azules", una vez que el niño observa el impacto familiar que produce, es fácil entender que el llanto en las próximas ocasiones sea aún más inconsolable: ya posee la experiencia de que, en ultimo extremo, sólo si el drama o la urgencia es suficientemente intensa le van a atender. El otro factor que ayuda a las recidivas es el biológico: no hay que olvidar las sensaciones de ebriedad producidas por la hipoxemia, que pueden ser objeto de un interés autosensorial secundario por parte del niño, con las características autocalmantes de muchos de esos procesos hipersensoriales y autosensoriales.

La *contención* en este contexto se considera como una función emocional que proporciona ayuda en la elaboración de los conflictos mentales y con la realidad externa y, a un tiempo, proporciona la aportación básica para evitar su cronificación y, por lo tanto, la psicopatología. En estos casos, parece que el niño no puede tolerar la ansiedad producida por la frustración y la proyecta en sus padres, que no pueden tolerarla tampoco y la niegan, proyectan, actúan, con lo cual el niño se siente menos contenido y tiende a proyectar más la ansiedad, a desarrollar sus capacidades para hacérselas sentir al otro a través de las crisis. Confirma este enfoque psicodinámico del espasmo del sollozo la coexistencia de otros problemas relacionales, como la anorexia y los conflictos con las comidas y el sueño. También parece ser que estos niños presentan un aumento de neuroticismo y de problemas escolares.

DIAGNÓSTICO

Es fundamental investigar minuciosamente las circunstancias previas al acontecimiento. "Una crisis convulsiva que reconoce constantemente una causa desencadenante tiene más posibilidades de ser un espasmo del sollozo que una crisis convulsiva, cualquiera que sea la forma de convulsión, incluso aunque sea lateralizada" (J. Aicardi). El diagnóstico se basa en la presencia de episodios múltiples (> 3) acompañados siempre de un factor desencadenante que provoca la secuencia clínica. Se debe dirigir especial atención a los siguientes aspectos: 1) historia clínica familiar y personal. 2) Anamnesis cuidadosa de la crisis: hora del día, que ocurren los episodios, hora de la última comida y detalles de las actividades que precedieron la crisis. 3) Observación en la consulta de la desaparición de todos los síntomas y signos. 4) Exploración clínica completa que incluya indispensablemente signos vitales y examen neurológico. 5) El curso natural del proceso.

Pruebas complementarias

No son necesarias en presencia de una clínica típica y leve. En casos complejos o con antecedentes de crisis muy frecuentes se puede realizar:

Hemograma y ferritina: en las formas cianóticas para descartar ferropenia.

EEG: en niños que no presentan un mecanismo desencadenante evidente; primera aparición en niños menores de 6 meses o mayores de 4 años; presencia o sospecha de convulsiones epilépticas.

ECG: en casos complejos y atípicos. Es útil en las formas pálidas para descartar un síndrome del QT alargado (QT corregido = QT ÷ $\sqrt{RR}$ > 0,44 segundos).

Prueba de compresión ocular (PCO): sólo indicada en las formas pálidas complejas de difícil diagnóstico. La PCO debe realizarse bajo monitorización con EEG y ECG. Se realiza aplicando una presión firme sobre los ojos cerrados de unos 10 segundos de duración. La presión sobre el globo ocular estimula el reflejo oculocardíaco, que provoca una respuesta mediada por el tronco encefálico con impulsos aferentes desde la córnea, iris y párpados a través de la rama oftálmica del nervio trigémino, produciendo una inhibición vagal de las vías eferentes al corazón (véase cap. 23.27). Una respuesta positiva consiste en asistolia de al menos 3 segundos, registrada en el ECG, provocando una crisis pálida, sin observarse descargas epileptiformes en el EEG. Esta prueba confirma el diagnóstico. Es segura, pero se aconseja la presencia de personal médico entrenado y con el equipo de resucitación cardiopulmonar disponible. Dada la situación compleja que se crea al practicarla, el profesional ha de valorar seriamente si la misma no va a contribuir al dramatismo del cuadro y, por lo tanto, a "somatizarlo" y cronificarlo.

Cuadro 23.6.1. Diagnóstico diferencial del espasmo del sollozo o apnea del llanto

Trastorno	*Elementos para el diagnóstico diferencial*
Trastornos convulsivos	• Anamnesis de convulsiones previas a las apneas • Cambio de color • EEG
Síncope ortostático y desvanecimientos	• No hay llanto previo • No hay provocación previa • Son más frecuentes en adolescentes
Apneas: central y obstructiva	• Anamnesis y exploración clínica • En el síndrome de apnea durante el sueño e hipersomnia hay antecedentes de: – Ronquidos – Retracciones o apnea obstructiva durante el sueño – Retraso en el aprendizaje o trastornos de conducta
Problemas respiratorios: manifestaciones respiratorias de alergia, asma, sincope por tos	• Anamnesis • Exploración clínica • Observación en la consulta: en la apnea del llanto los signos físicos han desaparecido tras la crisis
Tumores y malformaciones del tronco cerebral	• Anamnesis • Observación clínica y exploraciones elementales • Exploración neurológica
Síndrome de Rett	• Típico del sexo femenino • Períodos intermitentes de apnea en el primer año de vida • Conducta autística • Ataxia y movimientos anormales
Síndrome de disautonomía familiar (Riley-Day)	• Estigmas típicos: – Ulceración corneal, ausencia de papilas fungiformes, temperatura corporal inestable, sensibilidad cutánea disminuida
Síndrome de Sandifer	• Posturas anormales y tortícolis • Reflujo gastroesofágico
Síndrome congénito del QT prolongado: • Síndrome de Jervell-Lage-Nielsen se asocia con sordera neurosensorial • Síndrome de Romano-Ward sin sordera	• Síncope grave • Arritmias ventriculares • Convulsiones • ECG

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque el diagnóstico parezca manifiesto por sí mismo, es importante valorar las crisis mediante un análisis cuidadoso de los acontecimientos que provocan el ataque, los factores precipitantes, lo que ocurrió durante el mismo y la naturaleza y duración del período post-ictal. Si algunos de estos aspectos no coinciden con la sintomatología clásica del espasmo del sollozo, se tendrán presentes otras entidades clínicas a fin de realizar un diagnóstico diferencial (Cuadro 23.6.1 y capítulo 23.5. Trastornos paroxísticos no epilépticos).

EVOLUCIÓN

El espasmo del sollozo no es un trastorno mental sino un síntoma relacional que, como síntoma, desaparece con el tiempo o, menos frecuentemente, es sustituido por otros síntomas más evolucionados en el futuro. La evolución natural es variable, desapareciendo espontáneamente hacia los 4 años y prácticamente siempre a los 7-8 años. La base o fundamento en conflictos emocionales y relacionales es visible en algunos casos, en los cuales persiste en la vida adulta una tendencia a las lipotimias y desvanecimientos sin base orgánica evidente (17% de los casos) y, menos veces trastornos por ansiedad y trastornos fóbicos, con o sin intervalo libre tras la primera infancia.

Cuadro 23.6.2. Protocolo de actuación ante el espasmo del sollozo o apnea del llanto

Diagnóstico y diagnóstico diferencial	Historia clínica completa, anamnesis cuidadosa, observación en la consulta y exploración física completa incluyendo exploración neurológica
Educación sanitaria	Señalar y recordar a la familia la inocuidad de las crisis: su propia experiencia muestra que no hay peligro vital, no dejan secuelas, no hay peligro de convulsiones si se atienden correctamente
Categorizar las situaciones desencadenantes	• Frustraciones • Amenazas de separación • Sustos, sorpresas • Exigencias desmedidas • Conflictos celosos o de otro tipo
Desaconsejar las medidas persecutorias o culpógenas	Todas las medidas percibidas como aversivas o persecutorias aumentan la ansiedad y facilitan la falta de contención ante el conflicto desencadenante
Aumentar la seguridad del niño	Pero sin evitar fóbicamente: • Las limitaciones • Las reconvenciones • Las negativas • Toda situación sorpresiva o frustrante
Medidas reaseguradoras	• Evitar las separaciones innecesarias padres-hijo • Aumento del contacto físico

TRATAMIENTO

No existe medicación específica ni se justifica el tratamiento antiepiléptico en estas situaciones. Existen algunos estudios que parecen indicar que los niños que presentan la forma cianótica y ferropenia mejoran al ser tratados con sulfato ferroso, 5-6 mg/kg/día (repartido en 3 dosis), durante 2-3 meses. En niños que presentan asistolia o bradicardia prolongada, documentada durante el episodio, pueden utilizarse bloqueantes muscarínicos, como glicopirolato a dosis de 0,25-0,5 mg/día (repartido en 3 dosis). En casos rarísimos en los que se asocian largos períodos de asistolia o traumatismos repetidos durante la crisis, puede considerarse la implantación de marcapasos. No hay estudios ni observaciones clínicas longitudinales que apoyen el uso de ansiolíticos menores o neurolépticos en estos niños. En general el uso de psicofármacos ha de ser sumamente meditado en estas edades, tanto por sus efectos secundarios biológicos, como por la alta posibilidad de que su uso crónico interfiera en el desarrollo emocional, relacional y cognitivo, además, el uso de psicofármacos para este tipo de problemas en la infancia tiende a cronificar actitudes y relaciones inadecuadas de los padres o familiares, posibles de modificar mediante la orientación del médico o del especialista en salud mental.

En general y para la inmensa mayoría de los casos, no se ha de considerar el cuadro como una enfermedad o como un trastorno mental y también que la familia lo considere como tal, ya que puede disminuir aún más sus capacidades de contención o *resiliencia*.

El tratamiento se basará en dos premisas fundamentales: la consideración del cuadro como una indicación de dificultades de contención por parte de la familia y de autocontención por parte del niño. La necesidad de estimular la autonomía y las capacidades de la familia ante estos problemas en la atención primaria a la salud.

GUÍA PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Según el Cuadro 23.6.2 consiste en:

1. Diagnóstico y diagnóstico diferencial.
2. Educación sanitaria: tranquilizar y desangustiar a los padres señalando y remarcando la experiencia, ya vivida por ellos, de que las crisis terminan sin peligro vital, sin secuelas, sin mayores peligros.
3. Procurar ayudar a los padres a categorizar las situaciones que desencadenan las crisis: frustraciones, amenazas de separación, sustos, conflictos celosos, teniendo en cuenta que el niño en esos momentos no las soporta. Consentir sólo las frustraciones indispensables, evitar separaciones innecesarias de las figuras de vinculación, evitar competir con el niño.
4. Desaconsejar medidas que resulten persecutorias para el niño, que pueden aumentar la ansiedad y las ansiedades anticipatorias, facilitando así la falta de contención ante el conflicto desencadenante. No se recomienda utilizar "técnicas de distracción" (soplar fuerte en la cara, rociarlo con agua fría).
5. Aumentar la seguridad del niño de que tiene suficiente atención y cuidados, sin que ello suponga evitar fóbicamente toda limitación o situación sorpresiva. Es importante explicar y ayudar a los padres para que comprendan e interioricen esta orientación. Discutiendo de estos temas podemos observar a padres que ponen límites demasiado rígidos o violentos a sus hijos o, por el contrario, madres (o padres) incapaces de ponérselos de forma adecuada y de sentirse apoyadas y contenidas, a su vez, por su pareja al hacerlo.
6. Recomendar 2 tipos de medidas reaseguradoras:
   - Evitar separaciones innecesarias: días sin ver al padre, enviar con otras familias ante el nacimiento de un hermano, colonias vacacionales largas o separaciones de los padres durante las vacaciones.
   - Aumento del contacto físico: la expresión física de la ternura es la forma de proporcionar mayor seguridad al bebé y a los niños de que son queridos.
7. Aplicar las recomendaciones para la crisis (Cuadro 23.6.3).

Cuadro 23.6.3. Recomendaciones para la crisis

Si hay pérdida de conciencia	• Colocar al niño recostado en posición lateral para evitar lesión o aspiración • Evitar maniobras de resucitación
Si no hay pérdida de conciencia: evitar toda actuación dramática o persecutoria	• Abrazar al niño con cierta fuerza • Quedarse en una habitación tranquila los dos solos (el niño y el progenitor o cuidador) • Pronunciarle al niño palabras de cariño repetidas lentamente o canciones tranquilizadoras
Contención emocional basada en medidas físicas y concretas: abrazo, caricias, habla cariñosa	• Trasmite cariño y confianza • Estimula la respiración • Evita el dramatismo (ambiente o habitación tranquila) • Mejora contacto padres-hijo • Aumenta la confianza de los padres en sus propias capacidades parentales • Disminuye la heteronomía

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boon R. Does iron have a place in the management of breath holding spells? *Arch Dis Child* 2002; 87: 77-8.
- Breukels MA, Plotz FB, Van Nieuwenhuizen O et al. Breath holdin spells in a 3-day-old neonato: an unusual early presentation in a family with history of breath holding spells. *Neuropediatrics* 2002; 33: 41-2.
- Di Mario FJ. Breath-holding spells and pacemaker implantation. *Pediatrics* 2001; 108: 765-6.
- Di Mario FJ. Increased QT dispersion in breath-holding spells. *Acta Paediatr* 2004; 93: 770-4.
- Di Mario FJ. Prospective study of children with cyanotic and pallid Breath-holding spells. *Pediatrics* 2001; 107: 265-9.
- Julu POO, Kerr AM, Apartopoulus F et al. Characterization of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001; 85: 29-37.
- Kohyama J, Hasegawa T, Shimohira M et al. Rapad eye movement sleep in breath holders. *J Chile Neurol* 2000; 15: 449-52.
- Mattie-Luksic M, Javornisky G, Di Mario FJ. Assessment of stress in mothers of children with severe Breath-holding spells. *Pediatrics* 2000; 106: 1-5.
- Millichap JG. Clinical features and outcome of Breath-holding spells. *AAP Grand Rounds* 2001; 5: 35-6.
- Mocan H, Yildiran A, Orhan F et al. Breath holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Arch Dis Child* 1999; 81: 261-2.
- Narchi H. The Child who passes out. *Pediatr Rev* 2000, 21: 384-8.

- Nelly AM, Porter CJ, McGoon MD et al. Breath-holding spells associated with significant bradycardia: successful treatment with permanent pacemaker implantation. *Pediatrics* 2001; 108: 698-702.
- Ruiz-Falcó ML. Episodios paroxísticos no epilépticos por anoxia cerebral: espasmos del sollozo y síncopes. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 29-35.
- Tizón JL, Sanjosé J, Nadal D. Protocolos y programas elementales para la atención primaria a la salud mental. Barcelona: Herder, 1999.
- Torregrosa MJ. El espasmo del sollozo. En: Callabed J, Comelles MJ, Mardomingo MJ. Las enfermedades psicosomáticas y su relación con la familia y la escuela. Barcelona: Laertes, 1997.
- Torregrosa MJ, Tizón JL. El espasmo del sollozo o apnea del llanto: una revisión y una propuesta para la asistencia. *Atención Primaria* 1998; 22: 112-21.
- Wieling W, Ganzeboom K, Saul JP. Reflex Syncope in children and adolescents. *Heart* 2004; 90: 1094-100.

23.7 Comas en la infancia

F.J. Cambra, X. Pastor

Las principales características del ser humano son la actividad física y psíquica. Para desarrollarlas dispone de un conjunto de funciones neurosensoriales que permiten un estado de vigilia, durante el cual se relaciona con el medio ambiente y al mismo tiempo es capaz de comunicarse consigo mismo (conciencia del yo). Éste es el principal rasgo diferencial con el conjunto de los demás seres vivos: la capacidad de reflexión. El contenido de la conciencia es desconocido, pero la conducta refleja este contenido y permite objetivar el estado de alerta o vigilia. Las fases de vigilia se alternan con los períodos de sueño, imprescindibles para el normal descanso de tanta actividad como realizan una serie de estructuras en la fase precedente. Durante el sueño, el SNA es responsable de mantener las funciones vitales (véase cap. 23.27). Un complejo sistema de integración neurológica en el encéfalo y médula espinal es el encargado de mantener la fase de vigilia. Una de las piezas fundamentales en su regulación es la formación reticular que marca la sucesión de períodos entre los dos estados, si bien un enorme conjunto de estímulos aferentes y el resultado de sus interacciones encefálicas sostienen la actividad de una persona. La integridad de estas funciones pasa por un aporte correcto de oxígeno y metabolitos (glucosa) en un microambiente adecuado (pH, osmolaridad, electrolitos).

Cualquier agresión física (mecánica, eléctrica), química (tóxicos) o biológica (infecciones) puede producir una disrupción de los procesos neurológicos y disminuir el nivel de alerta del individuo acerca de sí mismo o sobre el ambiente. Esta razón explica que la etiopatogenia del coma sea múltiple y que su frecuencia sea elevada en la infancia. Se considera *coma* cualquier estado cuyo nivel de conciencia esté disminuido excluyendo, como es natural, el sueño fisiológico. En pediatría un paciente en coma puede suponer una gravedad extrema con riesgo de muerte inminente, siendo imprescindible una actuación serena, rápida y ordenada, tanto en los sucesivos escalones diagnósticos, como en los terapéuticos, que a menudo se intercalan, para obtener un buen pronóstico. Desgraciadamente, en ocasiones el coma constituye el estado terminal de muy diversas enfermedades; este hecho debe suponer para todo profesional una actitud receptiva hacia la familia, que cree el clima adecuado para afrontar los hechos que pueden acontecer y tomar todas las decisiones necesarias para asegurar el bienestar del niño y apoyo a los padres sin prolongar innecesariamente una situación irreversible.

CONCEPTO DE COMA Y VALORACIÓN DE SU GRAVEDAD

La palabra coma proviene del griego *komao*, que significa sopor. Se produce como consecuencia de un trastorno orgánico o funcional del SNC y se define como un estado caracterizado por la ausencia de respuestas frente a estímulos, sin que el paciente despierte, permaneciendo con los ojos cerrados. Ciertamente éstas son cualidades de un estado de coma comúnmente calificado como profundo, pero puede ser el resultado final de situaciones clínicas previas que, si bien no cumplen todos los requisitos de la definición anterior, deben ser motivo de una evaluación diagnóstica y de una intervención terapéutica. Esta reflexión apunta a la existencia de una serie de estadios evolutivos que han dado lugar a una rica terminología, no usada de forma similar por todos los autores y que, en ocasiones, puede generar equívocos: existe un cierto consenso en aceptar el término de *letargia* cuando el paciente tiene dificultad para mantenerse despierto, *obnubilación* cuando existe una marcada somnolencia con respuesta generalmente disminuida, aunque presente frente a estímulos acústicos (palabras, órdenes, sonidos) o visuales (padres, juguetes). Suele coexistir con ella una desorientación temporoespacial. *Estado estuporoso* cuando sólo existe respuesta frente a estímulos muy intensos, como el dolor. La respuesta, generalmente, es motora (muecas, retirada) y, si es verbal, los sonidos no están bien articulados, apareciendo disartria o una ideación incorrecta (estado confusional).

Habitualmente no se utiliza la nomenclatura comentada y la gravedad del coma se cuantifica mediante diversas escalas, la de mayor aceptación hasta ahora es la *escala de Glasgow* (GCS). Propuesta en 1975 por Jennett y Teasdale, se realizó una adaptación a la edad pediátrica para solventar la dificultad en el intercambio de información (Cuadro 23.7.1). Valora la respuesta ocular y las mejores respuestas verbales y motoras otorgando una puntuación de 4, 5 y 6 puntos, respectivamente, para la normalidad, que se sitúa en 15 puntos totales. Disminuciones de la puntuación indican depresión neurológica y valores por debajo de 9 suponen una grave afectación. El valor mínimo es de 3 puntos. Es aconsejable al realizar la valoración individualizar los tres apartados y transmitir la información mediante la suma total haciendo constar los parciales. El componente de mayor valor pronóstico es el motor, que debería referirse a las cuatro extremidades aunque en la práctica se analiza con más frecuencia la respuesta de las extremidades superiores. La valoración de esta

Cuadro 23.7.1. Escala de Glasgow (adaptada a la edad pediátrica)

Puntos	*> 1 año*	*< 1 año*	
		Apertura ocular	
4	Espontánea	Espontánea	
3	Respuesta a órdenes	Respuesta a la voz	
2	Respuesta al dolor	Respuesta al dolor	
1	Sin respuesta	Sin respuesta	
Puntos	*> 1 año*	*< 1 año*	
		Respuesta motora	
6	Obedece órdenes	Movimientos espontáneos	
5	Localiza el dolor	Retira al contacto	
4	Retira al dolor	Retira al dolor	
3	Flexión al dolor	Flexión al dolor	
2	Extensión al dolor	Extensión al dolor	
1	Sin respuesta	Sin respuesta	
Puntos	*> 5 años*	*2-5 años*	*< 2 años*
		Respuesta verbal	
5	Orientada	Palabras adecuadas	Sonríe, balbucea
4	Confusa	Palabras inadecuadas	Llanto consolable
3	Palabras inadecuadas	Llora o grita	Llora al dolor
2	Sonidos incomprensibles	Gruñe	Queja al dolor
1	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta

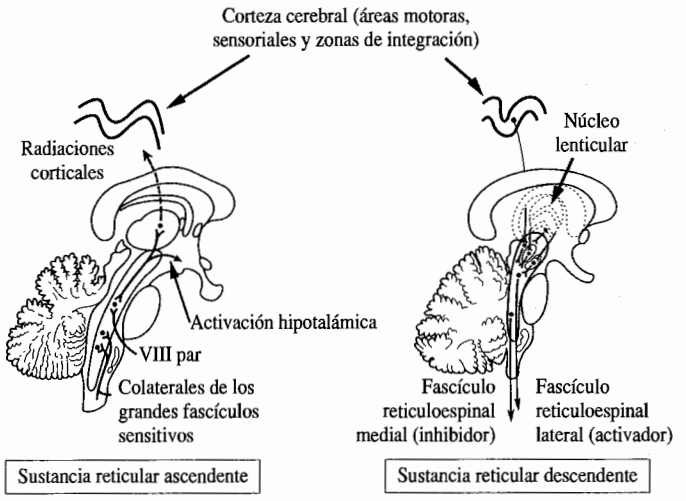


Figura 23.7.1. Estructuras relacionadas con el mantenimiento de la conciencia.

escala permite una evaluación rápida que puede repetirse periódicamente y, por tanto, monitorizar la evolución, intercambiar información entre los profesionales que atienden al niño de una manera concisa, y orientar el enfoque inicial del niño a la vez que relaciona las puntuaciones más altas con un mejor pronóstico. La evaluación mediante otras escalas, como la de *Raimondi*, adaptadas para niños más pequeños, pueden ser válidas aunque se utilizan con menos frecuencia. Se ha propuesto para el adulto en fecha reciente (E. Wjdicks, Clínica Mayo, *Annals Neurology,* 2005) la escala FOUR, siglas de *Full Outline of Unresponsiveness*, que valora actividades ocular, motora, respiratoria y del tronco del encéfalo, puntuando desde 0 hasta 4, que es lo normal. Parece que supera en exactitud y rapidez a la de Glasgow.

ETIOPATOGENIA

Las dos estructuras principales que mantienen la conciencia son la corteza cerebral y la formación reticular (Fig. 23.7.1). Esta última consiste en un conjunto de neuronas más o menos agrupadas en unos fascículos que ascienden a lo largo del tronco cerebral, con un marcado engrosamiento en el mesencéfalo, hasta las regiones diencefálicas, y de allí proyectan conexiones con diferentes zonas del córtex. Su ubicación, por lo tanto, es difusa, de ahí que cualquier noxa que incida sobre la homeostasis de estas neuronas, de sus comunicaciones o de las neuronas corticales, dará lugar a un estado de coma. Estas estructuras anatómicas precisan para su correcto funcionamiento una perfusión adecuada, que contenga sangre oxigenada. Esta condición imprescindible viene mediada por una situación hemodinámica correcta, una oxigenación y ventilación adecuadas y una presión intracraneal que permita un flujo sanguíneo cerebral efectivo. Dos fenómenos destacan en la etiopatogenia del coma: la hipoxia y el edema cerebral (Fig. 23.7.2). *Causas directas* son las agresiones que tienen lugar sobre el SNC: los traumatismos craneales constituyen la causa de coma más frecuente en la infancia, infecciones, malformaciones, hemorragias, tumores, degeneraciones, etc. La neurona soporta muy mal la anaerobiosis y responde alterando sus funciones. Es también muy sensible a los cambios biofísicos del medio ambiente. *Alteraciones iónicas* de diversa etiología desajustan dos de los principales equilibrios que se establecen a nivel microambiental: el equilibrio osmótico y el eléctrico. Las anomalías en el primero originan movimientos de agua que, según sea su signo, hiperhidrata o deseca la célula nerviosa. El *desequilibrio bioeléctrico* modifica el potencial de reposo transmembrana y el potencial de acción, lo cual repercute en los fenómenos de excitabilidad, conducción y propagación de las señales nerviosas.

La ausencia de sustratos elementales para el metabolismo celular es otro de los caminos que conducen al coma. La *hipoglucemia* es el más frecuente dentro de este grupo. La neurona no posee reservas de carbohidratos y, por tanto, requiere este sustrato de forma continuada para la síntesis de ATP, que luego será utilizado como molécula energética para llevar a cabo las funciones fisiológicas responsables de mantener la homeostasis celular (transporte de iones transmembrana, síntesis de neurotransmisores). Otro mecanismo consiste en la existencia de *sustancias tóxicas de origen endógeno o exógeno* en el microambiente neuronal. En estos casos el bloqueo de funciones neurológicas se deberá a la inhibición de procesos específicos. Las insuficiencias renal y hepática son las principales responsables del acúmulo de metabolitos tóxicos, que no pueden ser eliminados por los medios habituales. Cabe recordar aquí igualmente una serie de enfermedades metabólicas o errores congénitos del metabolismo que se relacionan directamente con el metabolismo de la neurona y que alteran sus funciones.

Las *intoxicaciones exógenas*, voluntarias, criminales o accidentales, son también una causa importante de los comas pediátricos, de tal forma que su despistaje es prácticamente obligatorio en la actualidad, cuando los datos clínicos no ofrecen una explicación plausible. El Cuadro 23.7.2 cita las *principales causas de coma en pediatría*. Se remite al lector a los capítulos específicos de la obra para cada una de las patologías causantes de coma.

EVALUACIÓN Y CUIDADOS INICIALES

La actuación inicial ante un coma pediátrico requiere una evaluación rápida de las funciones vitales (A, B, C de la reanimación) ya que alteraciones fundamentalmente en la respiración o en la hemodinamia pueden representar un daño neurológico añadido (daño cerebral secundario) al producido por la alteración primaria. Por tanto, las *primeras actuaciones* serán: a) verificar el estado de permeabilidad de las vías aéreas; b) valorar la efectividad de la oxigenación y de la ventilación (frecuencia y profundidad de la respiración) y c) valoración de la situación hemodinámica y la posibilidad de hemorragias. En este último aspecto deben tenerse en cuenta posibles focos de hemorragia no exteriorizable (intra-

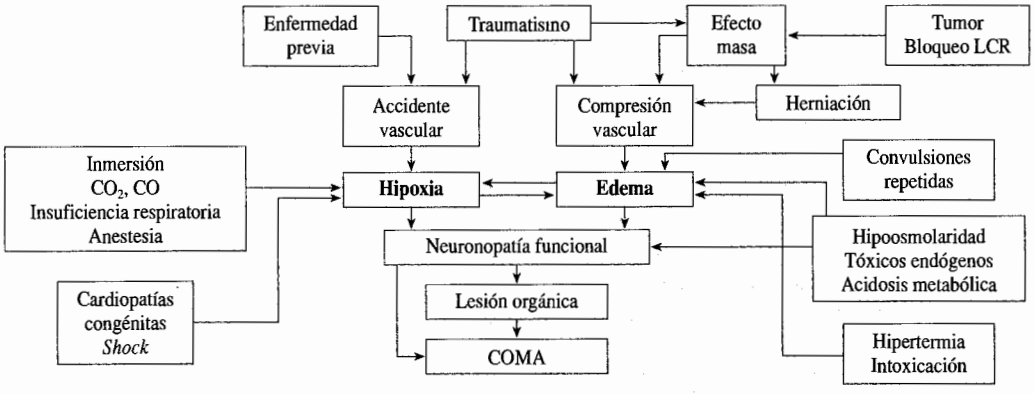


Figura 23.7.2. Fisiopatología del coma.

Cuadro 23.7.2. Etiología del coma en pediatría

Agresiones físicas del encéfalo
- Traumatismos
- Golpe de calor. Electrocución
- Embolia gaseosa por descompresión brusca

Agresiones bioquímicas del encéfalo
- Alteraciones hidroelectrolíticas
  - Coma hiperosmolar (hipernatremia, diabetes mellitus)
  - Coma hiposmolar (hiponatremia, secreción inadecuada de ADH)
  - Coma hipercalcémico. Hipofosforémico. Hipermagnesémico
- Alteraciones metabólicas
  - Hipoglucemia (ayuno, hiperdosificación de insulina)
  - Cetoacidosis (diabetes mellitus)
  - Hiperamoniemias (coma hepático, enfermedades del ciclo de la urea)
  - Uremia (insuficiencia renal, síndrome hemolítico-urémico)
  - Errores congénitos del metabolismo y enfermedades heredodegenerativas del encéfalo (hiperglicinemia cetósica, enfermedad de Leight)
  - Síndrome de Reye
- Alteraciones endocrinas
  - Insuficiencia suprarrenal adrenocortical (enfermedad de Addison)
  - Insuficiencia suprarrenal medular (Waterhouse-Friedericksen)
  - Insuficiencia tiroidea (mixedema). Crisis tireotóxica
- Intoxicaciones exógenas
  - Narcóticos (mórficos), hipnóticos (barbitúricos), sedantes (benzodiazepinas)
  - Anticolinérgicos (antihistamínicos, fenotiazinas, atropínicos)
  - Intoxicación etílica. Intoxicación salicílica
  - Intoxicación por monóxido de carbono. Ídem por cianuro
  - Intoxicación por insecticidas órgano-fosforados
  - Intoxicación por metales pesados (plomo y mercurio)
  - Intoxicación por venenos animales

Agresiones biológicas del encéfalo
- Infecciones
  - Meningoencefalitis: bacteriana, tuberculosa, viral, fúngica, protozoaria
  - Ventriculitis. Absceso cerebral. Empiema epidural o subdural
  - Sepsis. Botulismo
- Depresión del período postconvulsivo
- Hemorragias
  - Hematomas subdural y epidural. Hemorragia periventricular
  - Hemorragia subaracnoidea (aneurismas)
  - Hemorragia por discrasia sanguínea
- Trombosis vasculares
  - Aterosclerosis. Homocistinuria
- Embolismo arterial
  - Cardiopatía (endocarditis, fibrilación auricular)
  - Embolia grasa por fractura de huesos largos
- Hipertensión arterial
- Estados de bajo gasto cardíaco
- Insuficiencia respiratoria. Hipoxia intensa o hipercarbia
- Tumores del SNC
  - Primarios. Metastásicos. Infiltración meníngea (leucemias, linfomas)

torácica o intraabdominal), sobre todo cuando una anamnesis dirigida y rápida confirme la existencia de un traumatismo previo o una discrasia sanguínea. Se asegurará una vía aérea, si es necesario mediante la intubación, y se procederá a ventilar mecánicamente al paciente En el caso de que el paciente se encuentre en estado de choque será tratado enérgicamente (véase cap. 27.8 de Reanimación cardiopulmonar).

Se valorará la necesidad del empleo de antídotos específicos frente a tóxicos depresores de la función respiratoria (naloxona y flumazenil para mórficos y benzodiazepinas, respectivamente) como podría ocurrir en el caso de intoxicaciones por fármacos voluntarias o accidentales o con la administración de diversas drogas. Asegurada la oxigenación y la perfusión, también es correcta la administración de glucosa a dosis de 0,5-1 g/kg, aun cuando no exista noción etiológica alguna. En los casos de politraumatismo o traumatismo craneoencefálico debe tenerse un especial cuidado con la movilización de la columna cervical con el objeto de no extender la lesión primaria sobre la médula, hasta no disponer de alguna exploración de imagen (Rx, TC, RM) que permita comprobar su indemnidad. El segundo punto fundamental en la evaluación inicial es la *cuantificación del coma*, como se ha citado (Cuadro 23.7.1). Si la puntuación resulta menor a 9 en la escala de Glasgow, es obligada la intubación

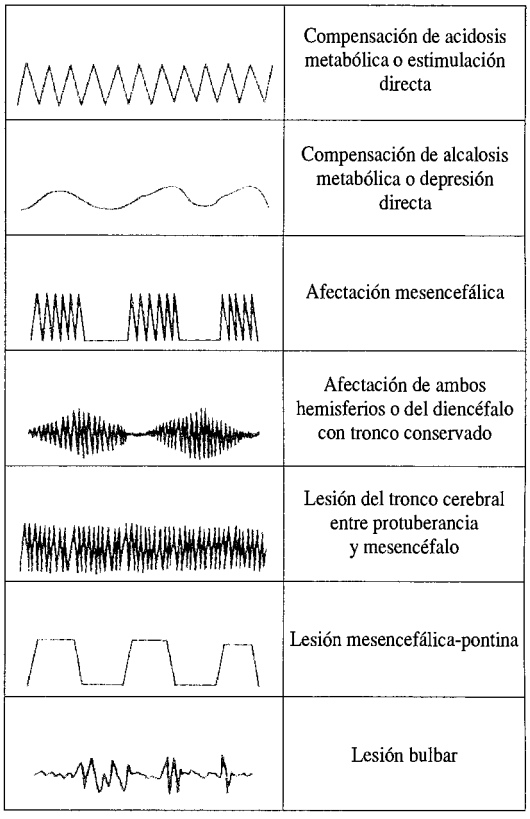


Figura 23.7.3. Tipos de respiración en el coma.

por la vía menos traumática y más rápida posible (generalmente, la oral) y proceder a la *ventilación controlada* del paciente. Teniendo en cuenta que los reflejos están disminuidos, debe drenarse el contenido gástrico mediante una *sonda nasogástrica* abierta para evitar el riesgo de aspiración. La *reposición hidroelectrolítica*, si es necesaria, se efectúa de forma enérgica, evitando el uso de soluciones hipotónicas, que contribuyen a incrementar el edema cerebral. Es obvia la necesidad de disponer de una buena *vía endovenosa* para infundir perfusiones o medicación. El tercer punto elemental en estos primeros momentos consiste en descartar la existencia de signos de *herniación cerebral*, ya que es un estado premonitorio de muerte inminente y requiere tratamiento urgente que puede ser médico, quirúrgico o combinado, en función de la etiología del cuadro. Uno de los signos hemodinámicos que apuntan hacia esta grave situación es la bradiarritmia asociada con hipertensión arterial (*respuesta de Cushing*); sin embargo, no siempre es evidente. Es necesario observar el patrón respiratorio (Fig. 23.7.3), el tamaño y reactividad pupilar frente al estímulo lumínico, los reflejos oculocefálico (ROC) y oculovestibular (ROV), así como la actitud del paciente, espontánea y tras una estimulación.

El ROC se explora girando la cabeza 40° alrededor del eje craneocaudal (Fig. 23.7.4). Por tanto, está contraindicada su práctica en los casos de sospecha de lesión cervical y, por ende, en la evaluación inicial de todo paciente traumático craneal grave. La respuesta normal (positiva) recuerda la mirada de los ojos de una muñeca antigua, puesto que al movimiento de la cabeza se contrapone un giro ocular de la misma amplitud, pero en sentido contrario, de tal manera que los ojos siguen dirigidos al mismo punto del espacio al que miraban antes de iniciar las maniobras propias del reflejo. El ROV se comprueba inyectando agua caliente o fría por el conducto auditivo externo. No se debe realizar en caso de rotura timpánica. Su significado es similar al anterior y sirve de comprobación alternativa en casos con contraindicación de ROC. El plano de la cabeza ha de estar situado a 30°. Se instila lentamente (a lo largo de 2 minutos) un volumen considerable (de 60 a 120 mL) de agua o suero fisiológico frío. Los ojos se desvían de forma conjugada hacia el lado donde se está produciendo la instilación. No antes de 5 minutos se comprueba en

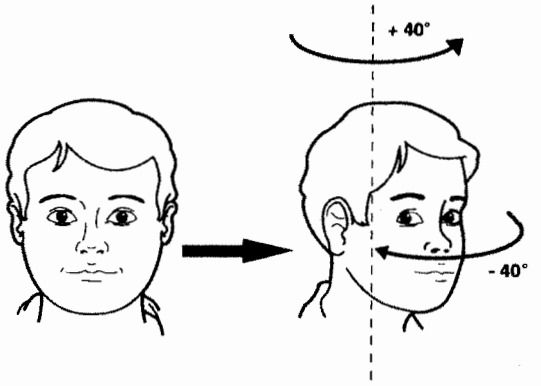


Figura 23.7.4. Reflejo oculovestibular en "ojos de muñeca". Tras la rotación de la cabeza los globos oculares giran en sentido contrario, de forma que el eje de la mirada persiste en la misma dirección (0°).

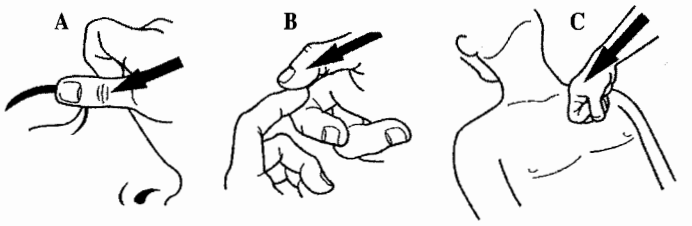


Figura 23.7.5. Algunas maniobras elementales para estimular a pacientes en estado de coma. A) Presión sobre el etmoides. B) Presión sobre el lecho ungueal. C) Presión sobre el esternón.

el oído contrario, verificando la integridad bilateral. Para valorar los movimientos oculares verticales, la instilación de líquido ha de ser simultánea por los dos conductos auditivos. La solución fría desvía la mirada hacia abajo mientras que, si la solución es caliente, la mirada se dirige hacia arriba. Desde un punto de vista práctico la valoración de los reflejos del tronco, como los ROV, que pueden suponer unos minutos, pueden demorarse para realizar las exploraciones de neuroimagen que se consideren necesarias.

Para producir un *estímulo sensorial doloroso* se recomienda utilizar alguna de las maniobras expuestas en la Figura 23.7.5.

Las *lesiones supratentoriales* producen dos tipos distintos de hernia cerebral: a) en la *hipertensión endocraneal global*, el cuadro clínico tiene una instauración más lenta y la herniación se produce a través del orificio tentorial, siguiendo un patrón de deterioro neurológico cefalocaudal: pérdida de conciencia, pupilas de pequeño tamaño y escasamente reactivas, respiración cíclica (Cheyne-Stokes), ROC y ROV conservados e hipotonía con ausencia de movimientos frente a estímulos que puede evolucionar a una actitud de decorticación (Fig. 23.7.6); b) en la *hipertensión endocraneal localizada* en un hemisferio cerebral (tumores, hematoma epidural), tiene lugar la herniación con enclavamiento uncal, de instauración y evolución más rápidas que la anterior; casi simultáneamente aparecen: hiperventilación o patrón cíclico, dilatación pupilar ipsilateral y arreactiva, ausencia de ROC y ROV en el ojo que corresponde al mismo lado de la lesión y actitud de decorticación o descerebración (Fig. 23.7.7). Ambos tipos de lesiones abocan a una final *compresión del tronco cerebral* con enclavamiento amigdalar, cuyo patrón se configura con una respiración irregular, pupilas centradas y arreactivas, ausencia bilateral de ROC y ROV, hipotonía fláccida con reflejo de Babinski positivo bilateralmente (Fig. 23.7.8). El diagnóstico de una herniación cerebral de cualquier tipo va parejo a una actuación inmediata basada en medidas de soporte vital y maniobras de descompresión, como el tratamiento médico enérgico del edema cerebral (diuresis osmótica, hiperventilación) o una intervención quirúrgica inmediata, con frecuencia diagnóstica y terapéutica; en ocasiones debe realizarse sin disponer de exámenes complementarios, ni imágenes que documenten el diagnóstico clínico con los hallazgos anteriormente citados. Los aspectos referentes al tratamiento se exponen más adelante en este capítulo. Por último, superada la fase

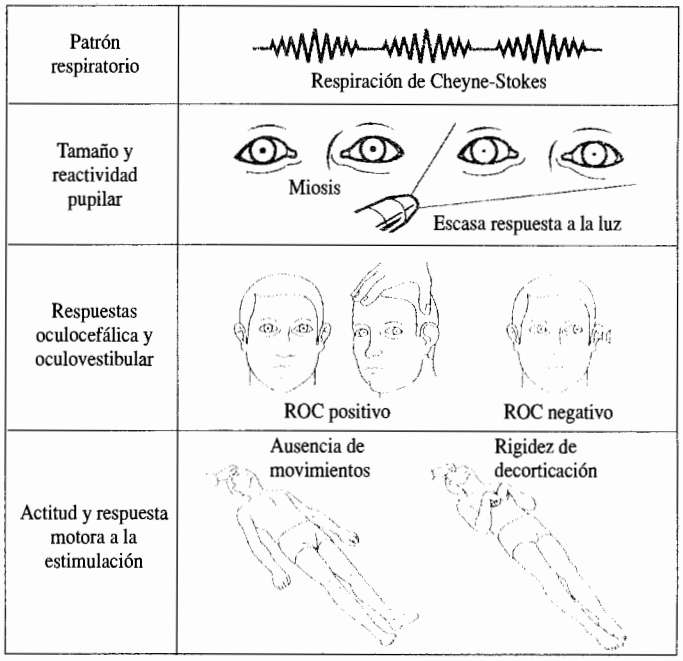


Figura 23.7.6. Signos de herniación transtentorial.

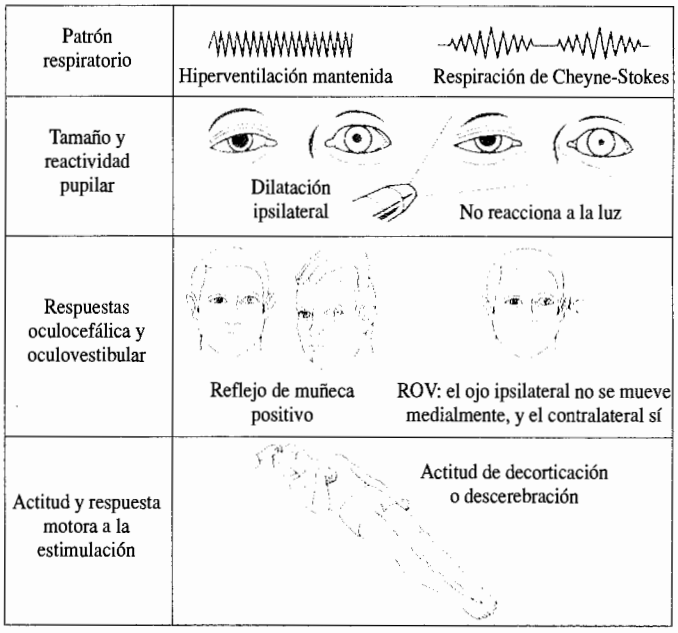


Figura 23.7.7. Signos de herniación del uncus, con afectación del tercer par.

inicial y estabilizado el paciente, no debe olvidarse el establecimiento de un riguroso *seguimiento neurológico* con la misión de detectar la evolución en los grados del coma y la aparición *de novo* o reiterada de signos de herniación cerebral.

EVALUACIÓN CLÍNICA GLOBAL Y LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN

Anamnesis

Es importante investigar las características iniciales, instauración aguda o bien progresiva y, en este último caso, conocer la evolución de las sucesivas manifestaciones apreciadas hasta el momento de llegar a la pérdida de conciencia como, por ejemplo, la existencia previa de temblores, alucinaciones, delirio y convulsiones o de una depresión progresiva del nivel de conciencia, llegando al coma.

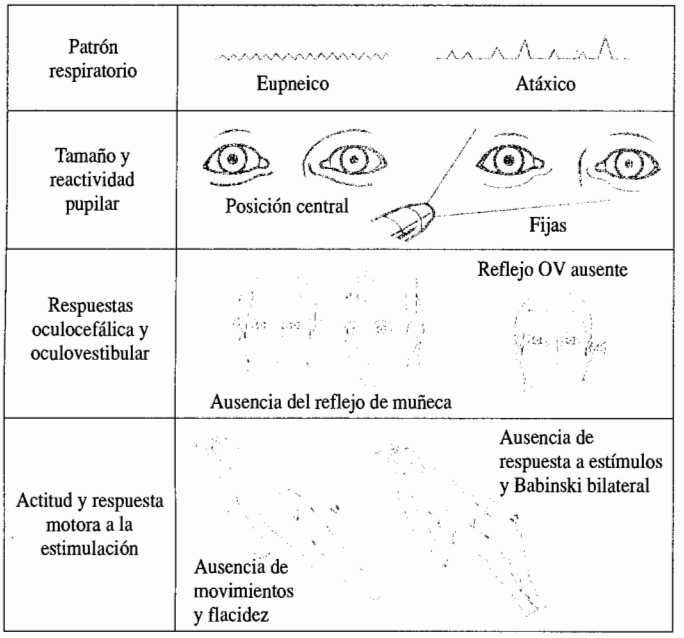


Figura 23.7.8. Signos de herniación cerebral tardía.

Antecedentes inmediatos. Se busca siempre la existencia de un traumatismo previo que puede haber sido inmediato, o mediar un *intervalo libre* variable desde horas (hematoma epidural) hasta meses (hematoma subdural crónico), aunque en esta última posibilidad es sumamente infrecuente que debute con un estado de coma. Otros dos grandes síndromes a descartar en la anamnesis son la *hipertensión endocraneal* y los procesos de etiología infecciosa. Se preguntará siempre por el antecedente de cefaleas, especialmente de predominio nocturno o matutino, vómitos sin náusea previa, trastornos visuales, convulsiones o alteraciones de carácter o de conducta y su instauración temporal. Si el dolor de cabeza era causado por una sinusitis deberá pensarse en una trombosis del seno venoso o un empiema subdural. La existencia de fiebre debe valorarse siempre y su presencia hará sospechar la etiología infecciosa. Interesa anotar la existencia de *enfermedades previas* en el paciente (encefalopatía, cardiopatía congénita, insuficiencia renal, discrasia sanguínea, diabetes mellitus) y de patología familiar como migraña, epilepsia, psicosis y encefalopatías heredodegenerativas. Incluso una historia de pica puede asociarse a una eventual *ingestión de sustancias tóxicas*. Un punto a investigar en todo momento se refiere a la toma concomitante de cualquier tipo de *fármaco*; puede tratarse de un tratamiento prescrito que llega a dar problemas, ejemplo característico lo ofrece la hipersensibilidad a la metoclorpropamida con su cuadro de agitación extrapiramidal y alteración del umbral de conciencia o puede ser una intoxicación accidental o voluntaria de fármacos o de cualquier producto que pueda tener efectos depresores sobre el sistema nervioso central. Otro gran espectro de posibilidades se abre cuando el coma aparece en un *paciente postoperado*: accidentes anestésicos, hiperhidratación con alteraciones iónicas como la hiponatremia, embolismo arterial, etc. El *carácter recurrente* del coma deberá inducir a descartar procesos metabólicos, como los errores innatos del metabolismo de los carbohidratos (hipoglucemia por glucogenosis) o acidosis orgánicas (leucinosis, lacticoaciduria). Ante un inicio brusco sin antecedentes evidentes, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un accidente vascular cerebral, ya sea hemorrágico o isquémico.

Exploración clínica

Debe ser detallada, valorando una serie de hallazgos, especificados por órganos y sistemas en el Cuadro 23.7.3 y que orientan el diagnóstico diferencial. Dada la patología actual, deben buscarse con especial interés señales de punciones por agujas (drogadicción) y marcas de golpes o quemaduras que no encajen con los accidentes habituales en la infancia o con las explicaciones dadas para su justificación ya que no es infrecuente descubrir el maltrato de un niño que llega a urgencias en estado de coma. Ciertas exploraciones clínicas tienen una importancia especial. Tal es el caso de la otoscopia, que puede ofrecer una imagen característica de hemotímpano indicativa de fractura de base del cráneo, o la detección de una epistaxis fluida o rinorrea continua, que traduce la existencia de una fístula con pérdida de LCR. La funduscopia ocular es obligada.

Cuadro 23.7.3. Orientación diagnóstica clínica de los comas (Argemí J, Martín Santana J)

Región o examen	*Observación clínica y principales causas de la misma*
Piel	Seca: deshidratación, mixedema, insuficiencia suprarrenal Húmeda: lipotimia, hipoglucemia Pigmentada (cicatrices, mucosas, areola): Addison Nevus, manchas acrómicas o "café con leche": esclerosis tuberosa (convulsiones, tumor) Petequias: sepsis, púrpura Equimosis: traumatismo, hepatopatía (síndrome de Reye), trombocitopenia, coagulopatía Cianosis: cardiopatía (poliglobulia, embolia), hipoxia Eritema generalizado: intoxicación por CO, atropina o mercurio
Cráneo	Contusiones: traumatismo Dilatación vascular: trombosis del seno sagital Fontanela tensa: hipertensión endocraneal
Ojos	Quemosis y edema periorbital: trombosis del seno cavernoso Equimosis periorbital: fractura de base del cráneo Hemorragia subhialoide: hemorragia subaracnoidea Espasmo vascular o edema de papila: hipertensión endocraneal
Pupilas	Anisocoria: intoxicación barbitúrica Midriasis unilateral arreactiva: lesión III par, herniación uncal, traumatismo ocular Midriasis bilateral arreactiva: anoxia, lesión del tronco cerebral, midriáticos, atropina, glutetimida Arreactividad pupilar transitoria: período postconvulsivo, colirios y atropínicos Miosis intensa: lesiones protuberanciales, intoxicación opiácea Miosis reactiva: barbitúricos, opiáceos, propoxifeno, meperidina, metadona, CO, organofosforados Midriasis reactiva: anfetaminas, antihistamínicos, atropina, cocaína, efedrina, alcohol
Movimientos oculares	Erráticos conjugados: anestesia superficial Abolición de ROC y ROV: alteración del tronco cerebral y nervios oculomotores Desviación conjugada: lesión destructiva homolateral Estrabismo convergente: hipertensión endocraneal (parálisis VI par)
Oídos	Otorragia: fractura de base de cráneo Supuración: absceso cerebral, trombosis del seno lateral
Nariz	Rinorrea acuosa: fractura de la lámina cribosa del etmoides
Boca	Lesión en lengua: convulsiones Encías azules: saturnismo Fetor cetonémico: diabetes mellitus Fetor pútrido: coma hepático Fetor a ajos: intoxicación por selenio Fetor a almendras: intoxicación por cianuros
Cuello	Rigidez de nuca: meningoencefalitis, meningitis bacteriana, hemorragia subaracnoidea
Respiración	Taquipnea: acidosis metabólica, neumopatía, insuficiencia cardíaca, psicógena, Reye Cheyne-Stokes: alteración diencefálica, herniación del uncus Irregular: lesiones medular y bulbar
Extremidades	Decorticación: lesión grave del córtex Descerebración: disfunción mesencefálica
Temperatura	Fiebre: infección, deshidratación, tirotoxicosis
Pulso	Taquicardia: choque, insuficiencia cardíaca, insuficiencia suprarrenal Bradicardia: hipertensión endocraneal, mixedema, síncope
Presión arterial	Hipertensión: glomerulonefritis, síndrome hemolítico urémico Hipotensión: choque, insuficiencia suprarrenal

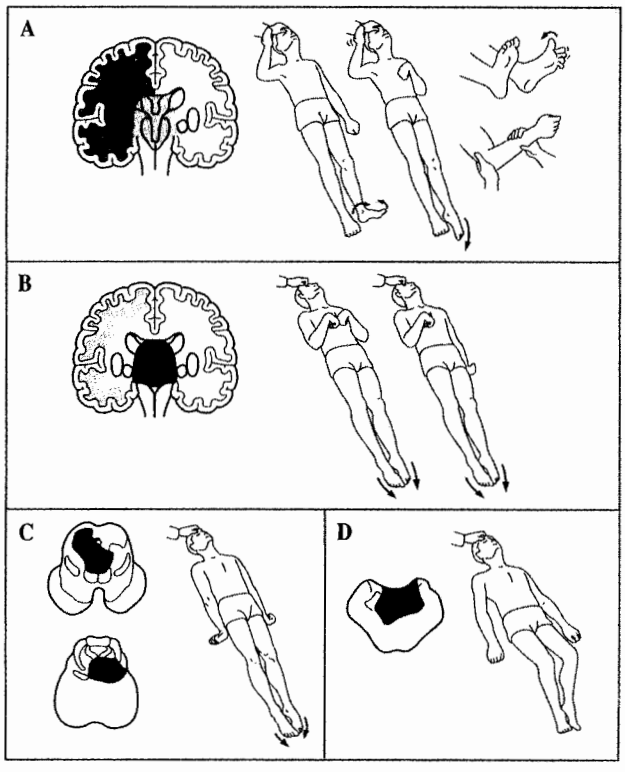


Figura 23.7.9. Respuestas motoras a los diferentes estímulos en los pacientes en coma según la localización de las lesiones. A) hemiplejía con Babinski +. B) Actitud de decorticación. C) Actitud de descerebración. D) Hipotonía fláccida.

Localización de la lesión estructural. Una orientación se obtiene al valorar el nivel de conciencia (comentado anteriormente), el patrón respiratorio, la actitud del paciente, los pares craneales y su respuesta motora. En el momento de realizar la valoración, el estado hemodinámico del paciente debe encontrarse estable ya que, si la tensión arterial media está por debajo de 50 mmHg, la exploración puede estar alterada por la hipoperfusión cerebral, magnificándose la afectación del sistema nervioso central; esta situación es importante tenerla en cuenta en el caso de niños con politraumatismos en los que una situación de choque hipovolémico puede hacer que la valoración según la escala de Glasgow dé puntuaciones bajas que al recuperar la tensión arterial podrían verse mejoradas. También puede falsearse la valoración del coma si el paciente ha recibido cualquier sustancia que pueda alterar el nivel de conciencia. Si la lesión incide mayormente en el hemisferio dominante, las manifestaciones clínicas son más intensas. El *patrón respiratorio* forma parte de la primera impresión que ofrece el paciente y ya ha sido comentado anteriormente (Fig. 23.7.3).

Actitud y respuesta motora. Permiten evidenciar la existencia de posturas asimétricas (Fig. 23.7.9). Los movimientos pueden ser espontáneos o inducidos mediante estímulos variados. Pueden presentarse convulsiones; para su diferenciación con otro tipo de movimientos puede fijarse la extremidad que está realizando contracciones y, si se trata de una convulsión, el movimiento persiste con las mismas características. Puede ocurrir que la localización de las *convulsiones* varíe con rapidez. Se habla entonces de convulsiones multifocales, características de encefalopatías infecciosas o metabólicas. Otras veces las manifestaciones convulsivas pueden ser más sutiles, en forma de sacudidas mioclónicas repetitivas, que generalmente tienen un origen anóxico y expresan un grave daño cerebral. La aparición de movimientos de succión, rumiación o deglución, pueden confirmar la integridad del tronco cerebral. Es interesante notar que la abducción del hombro y cadera son movimientos que indican integración cortical de la respuesta, puesto que no obedecen a ningún reflejo.

Pueden presentarse dos posturas bien definidas y que indican una importante gravedad, son la decorticación y la descerebración. En la *decorticación* la disfunción hemisférica es bilateral, existiendo un tronco cerebral intacto. El paciente tiene ambas extremidades superiores flexionadas por el codo. En la *descerebración* que significa un peor pronóstico, el daño intenso asienta en las estructuras diencéfalo-mesencefálicas. Tanto las articulaciones de extremidades superiores como inferiores se encuentran hiperextendidas. Su expresión máxima es el opistótonos.

La *flacidez generalizada* con ausencia de cualquier tipo de respuesta motora sugiere una lesión irreversible situada en las porciones bajas del tronco cerebral, generalmente a nivel bulbar o medular alto. Hasta aquí se puede establecer la participación cortical en el fenómeno del coma. La *exploración de la sustancia reticular* no puede realizarse de forma directa. No obstante, estructuralmente se encuentra adyacente a muchos de los núcleos de los pares craneales, por lo que su detenido análisis puede ayudar a inferir el nivel de lesión reticular.

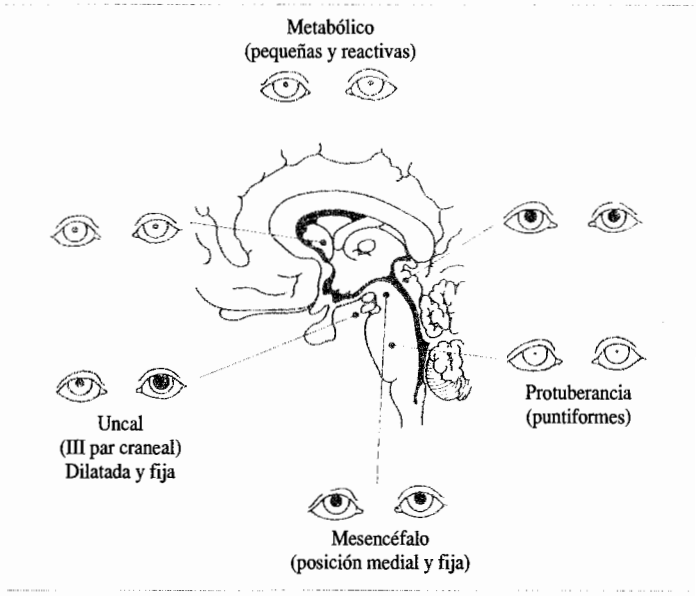


Figura 23.7.10. Reacción de la pupila en los pacientes en coma.

Exploración ocular. La exploración clínica apunta especialmente al III par, para estudiar la *reactividad pupilar y movimientos oculares* valorando también el VI. La *respuesta corneal* permite establecer la integridad del trigémino y del VII par y los *reflejos vestíbulo-oculares* validan el VIII par. En las pupilas se mira el tamaño individual y comparativo y la reactividad a los estímulos lumínicos. La Figura 23.7.10 muestra ejemplos de *respuesta pupilar* según localización de las lesiones estructurales. Prácticamente toda lesión estructural anula por completo la reactividad pupilar en el modo correspondiente al fascículo afecto; sin embargo, cuando la etiología del coma es tóxica o metabólica, las pupilas suelen tener una reactividad, aunque mínima, frente a los estímulos lumínicos. Entre los pocos tóxicos que bloquean totalmente la reactividad pupilar se encuentran la atropina, escopolamina y glutetimida.

La *sensibilidad corneal*, vehiculizada por el V par, se valora estimulando con distinta intensidad la córnea y observando la respuesta de parpadeo mediada por el facial, tanto en el ojo estimulado como en el contralateral. Si tras el estímulo se produce respuesta en el ojo contralateral, se tratará de una parálisis facial ipsilateral. Al instalar agua caliente o fría en cada uno de los oídos se obtienen distintos patrones. La vía aferente de este reflejo proviene de los órganos laberínticos y transcurre a través del VIII par, integrándose en la unión bulbo-protuberencial. La vía eferente motora implica una descarga coordinada de III, IV y VI pares craneales. La presencia de un ROC o ROV vivo indica una integridad de tronco cerebral y una depresión cortical ya que, en caso de integridad de las funciones superiores, el paciente habría fijado la atención sobre algún objeto, interfiriendo con la respuesta refleja. Un ROC o ROV alterados en un paciente comatoso implican un grave *deterioro de la función del tronco cerebral* y su ausencia completa constituye uno de los criterios clínicos de muerte cerebral.

En la exploración clínica el paciente debería quedar clasificado en una de las siguientes *categorías*: 1) comatoso sin lesiones objetivables

Cuadro 23.7.4. Principales exámenes de laboratorio en el niño en coma

Exámenes básicos
- Gasometría. Equilibrio ácido-básico
- Glucemia. Calcemia
- BUN o creatinina
- Ionograma completo (sangre y orina)
- Hemograma y fórmula leucocitaria
- Orina (glucosuria, proteinuria, cetonuria)

Sospecha de alteración metabólica
- Pruebas de función hepática
  - ASAT, ALAT ("transaminasas")
  - Pruebas de coagulación
  - Proteínas totales
- Amoniemia. Aminoacidemia y aminoaciduria
- Hormonas tiroideas (T_3, T_4 y TSH)
- Cortisol plasmático

Sospecha de intoxicación
- Análisis de tóxicos (sangre y orina)
- Salicilemia. Metales pesados (sangre y orina)
- Carboxihemoglobina

Sospecha de infección
- Cultivos (sangre, LCR)
- Marcadores serológicos (antígenos, anticuerpos)
- Detección de parásitos

Cuadro 23.7.5. Orientación etiológica del coma, según el equilibrio ácido-básico

Acidosis metabólica ($\downarrow pH$, $\downarrow CO_2$, $\downarrow HCO_3$)
- Coma diabético. Intoxicación salicílica
- Síndrome de Reye (a veces)
- Lactacidemias (primaria o secundaria)
- Envenenamiento (etilenglicol, alcohol metílico, paraldehído)
- Diarrea grave. Uremia

Acidosis respiratoria ($\downarrow pH$, $\uparrow CO_2$, $\uparrow HCO_3$)
- Neuropatía grave. Traumatismo torácico
- Intoxicación por sedantes
- Alteración neurorrespiratoria
- Enfermedad neurovascular

Acidosis mixta ($\downarrow o = pH$, $\downarrow CO_2$, $\downarrow HCO_3$)
- Intoxicación salicílica. Sepsis

Alcalosis metabólica ($\uparrow pH$, $\uparrow CO_2$, $\uparrow HCO_3$)
- Vómitos incoercibles
- Síndrome de Bartter

Alcalosis respiratoria ($\uparrow pH$, $\downarrow CO_2$, $\downarrow o = HCO_3$)
- Síndrome de Reye (en general)
- Intoxicación salicílica
- Sepsis. Neumonía. Coma hepático

en hemisferios cerebrales o en tronco; 2) comatoso con focalidades neurológicas que indican lesiones hemisféricas; 3) comatoso con focalidades neurológicas por disfunción de tronco cerebral; 4) comatoso con lesiones focales troncoencefálicas. Cuando un paciente cae en la primera categoría y presenta algún tipo de disociación o inconsistencia en la exploración (ejemplo, apnea con pupilas reactivas), deben buscarse con interés causas tóxicas o metabólicas.

Exámenes complementarios

Ante el variado espectro etiológico del coma, es lógico utilizar los exámenes complementarios para precisar la causa principal que lo ha desencadenado y conocer el alcance de la lesión sobre el encéfalo. Para resolver el primer aspecto se recurrirá a los exámenes biológicos como los expuestos en los Cuadros 23.7.4 y 23.7.5. La elección debe decantarse hacia aquellas exploraciones que ofrezcan información más específica a menor costo y riesgo para el paciente.

Punción lumbar. Es primordial en caso de sospecha de una causa infecciosa, y altamente informativa en casos de alteración metabólica o tóxica. Su práctica obliga a una cuidadosa planificación de los análisis a los que se debe someter la muestra y de la metodología de extracción, conservación y transporte de ésta. Estaría contraindicada si existe hipertensión intracraneal, ante cualquier duda sobre este último punto es necesario realizar la práctica previa de una TC o una ecografía transfontanelar si la edad lo permite, para descartar la presencia de una lesión expansiva o de signos como compresión de los ventrículos y/o cisternas basales que serían indicativos de hipertensión intracraneal.

Técnicas de imagen. De menor a mayor complejidad, cabe citar en primer lugar la *radiografía simple*, aunque no es especialmente informativa sobre lo que ocurre en el encéfalo y tendría una utilidad muy escasa. La *ecografía cerebral* puede realizarse sin necesidad de desplazar al paciente. Sus principales inconvenientes estriban en la necesidad de disponer de una ventana fontanelar y la baja resolución. Sin embargo, puede visualizar las principales estructuras y poner de manifiesto sus lesiones, así como lesiones hemorrágicas meníngeas. La *TC* es más útil, ya que revela toda la morfología a un nivel de resolución elevado, permite la realización de estudios seriados para ver la evolución de las lesiones y se puede combinar con la administración de contraste endovenoso que muestra la vascularización; además, el tiempo requerido actualmente para realizar la exploración completa es muy corto. La principal limitación consiste en el transporte y control del paciente en la sala de exploraciones y la radiación. La *RM* es la técnica más completa al ofrecer información, no sólo tisular, sino también de funcionalismo celular, al analizar la actividad molecular y atómica de forma selectiva; el problema es el mayor tiempo necesario. La *angiografía cerebral* permite estudiar la vascularización cerebral, y será de gran utilidad en el caso de accidentes vasculares hemorrágicos o isquémicos. La aparición de una hemorragia se puede deber a la ruptura espontánea de una malformación arteriovenosa, una fístula pial o postraumática, por la ruptura de un cavernoma o, excepcionalmente, por la rotura de un aneurisma. La práctica de una angiografía intervencionista puede suponer un tratamiento para muchos de estos problemas, pudiendo evitarse la cirugía convencional. Gran predicamento han alcanzado las exploraciones basadas en la administración de *isótopos radiactivos* como el hexametilpropilenaminaoxima marcado con tecnecio-99 (^{99m}Tc-HMPAO) o la N-isopropilanfetamina marcada con yodo-133 (+I-IMP) y su detección ulterior mediante gammacámaras.

Monitorización de la presión intracraneal. Es necesario el control de la PIC siempre que se sospeche que puede estar elevada y sea necesario valorar la respuesta a las diversas terapéuticas. Su medición, aparte de ofrecer una valoración de la tensión endocraneal, es imprescindible para medir la *presión de perfusión cerebral* (PPC), que queda definida mediante la diferencia: presión arterial media (PAM) - PIC y debería ser mayor de 60 mmHg en adolescentes y mayor de 50 en niños pequeños y lactantes, aunque existen autores que admiten como suficiente presiones de perfusión menores es un límite peligroso al poder aparecer hipoperfusión cerebral y lesiones graves ya que, por debajo de 40 mmHg, existe un elevado riesgo de muerte o estado vegetativo permanente. El patrón de referencia es la presión medida mediante un catéter intraventricular que, además, permite la extracción de líquido cefalorraquídeo en caso de aumento de la PIC. En ocasiones puede ser difícil su colocación dado que el aumento de la PIC puede colapsar los ventrículos. Los sistemas intraparenquimatosos con transductores situados en la punta del sensor (tipo Camino®) están a continuación en cuanto a fiabilidad y estabilidad y son ampliamente utilizados. Los sensores subdurales subaracnoideos y epidurales son menos precisos y se usan poco. Las cifras normales de PIC se sitúan por debajo de 15 mmHg en el paciente sedado y exento de estímulos.

Doppler transcraneal. Es una técnica no agresiva que puede realizarse en la cabecera del niño. Mediante una sonda emisora-receptora de Doppler pulsado a 2 MH se mide la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en las arterias del polígono de Willis. La arteria de mayor interés es la cerebral media, que refleja mejor el flujo cerebral global. Tiene gran utilidad para el diagnóstico de hipertensión intracraneal y su evolución, situaciones de isquemia, hiperemia o vasoespasmo cerebral y en el diagnóstico de muerte cerebral.

Electroencefalografía. Puede efectuarse de manera continua o discontinua. Registrará la actividad eléctrica de la corteza cerebral informando de las posibles alteraciones de su trazado de base como enlentecimientos o focalidades que puedan orientar al diagnóstico de encefalitis, detectará crisis convulsivas que pueden pasar desapercibidas clínicamente, sobre todo si el niño está relajado farmacológicamente; será determinante para constatar el coma barbitúrico inducido como tratamiento de hipertensión intracraneal al demostrar el patrón de salva-supresión y en el diagnóstico de muerte será de utilidad al confirmar la ausencia de actividad eléctrica cerebral. Ha de tenerse en cuenta que la administración de sedación puede afectar el EEG.

Potenciales evocados. Pueden estudiarse a la cabecera del paciente y ponen de manifiesto la respuesta eléctrica cerebral a un estímulo sensorial acústico, visual o de un nervio periférico. Tienen utilidad indicando un peor pronóstico si están alterados y contribuyen al diagnóstico de muerte cerebral al mostrar desaparición de sus ondas. No se afectan por la administración de fármacos.

Saturación de la sangre venosa en el golfo de la yugular. El análisis de la sangre a ese nivel puede conseguirse mediante la cateterismo retrógrado de la vena yugular, alojando el extremo del catéter en la zona del golfo; prácticamente toda la sangre allí recogida procede del cerebro; al medir la saturación sanguínea en esta zona se valora la sangre de retorno cerebral obteniéndose una aproximación del consumo de oxígeno cerebral. También puede determinarse la concentración de O_2 que, al restarla de la de la sangre arterial, permite calcular la diferencia arteriovenosa de O_2. Se utiliza en el traumatismo craneal grave y otras alteraciones que puedan cursar con hipertensión intracraneal, como meningitis o encefalitis, para poder modular tratamientos como la hiperventilación. Permitirá distinguir situaciones de hiperemia en las que la saturación será elevada (> 75%) y las de isquemia < (55%); en las primeras puede realizarse hiperventilación y en las de isquemia estará contraindicada.

Presión tisular de O_2 ($PtiO_2$). Consiste en la introducción de un catéter (polarográfico tipo Clark) en el parénquima cerebral para medir la presión tisular de O_2 ($PtiO_2$) y detectar isquemia cerebral.

Microdiálisis. Poco utilizada hasta el momento en el ámbito pediátrico, puede ser útil en el seguimiento del niño con traumatismo craneal grave, al valorar mediante un catéter colocado en el parénquima cerebral la concentración de sustratos y metabolitos como glucosa, ácidos láctico y pirúvico, aminoácidos como el glutamato e indicadores de daño cerebral, como el glicerol en líquido extracelular cerebral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen una serie de cuadros que requieren un diagnóstico diferencial con el coma. La *hipersomnia* es una exageración del sueño fisiológico durante el cual el niño duerme profunda y prolongadamente y le cuesta despertar. La *narcolepsia* es un sueño irresistible de comienzo súbito. A diferencia del coma, se puede despertar al paciente, pero vuelve a dormirse rápidamente. La duración del cuadro se extiende de horas a días. Su etiología no se conoce, aunque se ha relacionado con lesiones retículo-encefálicas. Si se acompaña de cataplejía, es decir, hipotonía generalizada, se denomina *síndrome de Gelineau*, correspondiente a una afectación retículo-hipotalámica y retículo-espinal. *Mutismo aquinético* es un término empleado para describir una situación de inmovilidad aparentemente con alerta, que caracteriza a estados crónicos de alteración de la conciencia con períodos de sueño y otros de aparente vigilia, en los que no se puede demostrar actividad mental. Se acepta que es producido tras lesiones que comprometen la integración retículo-cortical, pero que respetan las vías corticoespinales. El *síndrome apálico*, descrito por Kretchmer, se debe a una destrucción bilateral del córtex cerebral, quedando el paciente con una perceptibilidad muy alterada y una reactividad a veces conservada, incluso exagerada, acompañada de una actitud rígida de decorticación. La variante descrita por Jouvet asocia una marcada insensibilidad al dolor, estando las lesiones anatomopatológicas localizadas en zonas altas

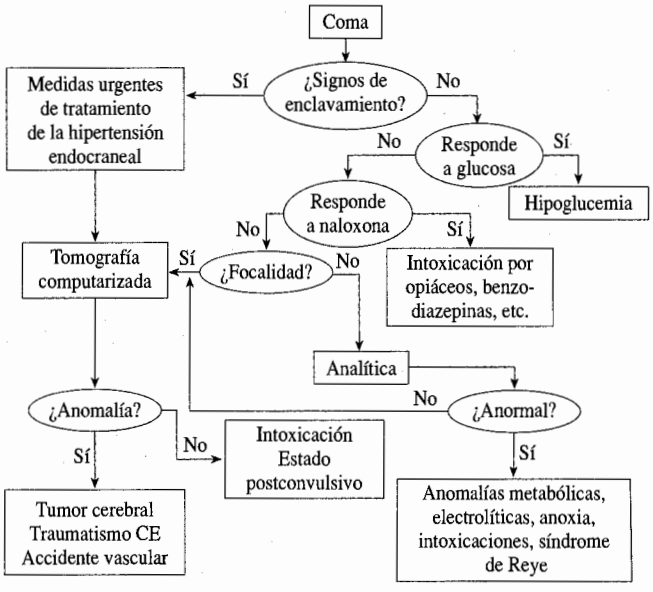


Figura 23.7.11. Algoritmo de actuación diagnóstico-terapéutica en los comas.

del tronco. El *síndrome del cautiverio* por parálisis extensas (*loocked-in*), según la descripción de Plum y Post-ner, aparece cuando el paciente, estando consciente, no puede manifestar sus respuestas a los estímulos por parálisis de las cuatro extremidades y de los pares craneales inferiores. Existe un bloqueo total de la comunicación verbal y motriz y la capacidad de respuesta se limita a movimientos verticales de los ojos y al parpadeo. Es fácil su confusión con el mutismo aquinético, que puede diferenciarse con una exploración detenida. Se presenta en lesiones destructivas de la protuberancia o bulbo y en ciertas polineuritis graves. La incomunicación puede paliarse utilizando el parpadeo con algún tipo de código como el lenguaje Morse. La *afasia completa* es la falta de capacidad para comprender y producir el lenguaje. El paciente no puede expresarse, lo cual facilita su confusión con el coma; sin embargo, no implica un estado de inconsciencia. Es importante tener en cuenta que la falta de respuesta a estímulos no es igual a una falta de conciencia. Tal es el caso, por ejemplo, del botulismo o del paciente relajado con fármacos como el pancuronio. Ciertos *procesos psiquiátricos*, como la histeria en adolescentes o la esquizofrenia, pueden simular estados de coma. Se pueden desenmascarar por el contexto clínico, la exploración (reflejo cócleo-ocular o corneal) y el EEG (Fig. 23.7.11).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del coma en pediatría se dirigen, de una parte, a mantener las funciones vitales del paciente en óptimas condiciones, evitando al máximo la hipoxia, asegurando una correcta ventilación y una correcta situación hemodinámica con normotensión para minimizar el riesgo de daño cerebral secundario y, de otra, a tratar la causa fundamental.

Medidas generales

1. Movilización cuidadosa del paciente en coma; en el caso de pacientes traumatizados, es necesario inmovilizar la columna cervical mediante un collarín y mover el resto de la columna en bloque. La posición idónea del paciente será en decúbito supino, con la cabeza centrada y a unos 30° de inclinación con respecto al plano horizontal, lo que asegura un drenaje venoso yugular lo más fluido posible. Es conveniente utilizar un colchón neumático antiescaras y realizar movilizaciones pasivas y fisioterapia para evitar posturas anómalas y úlceras de decúbito. Realizar cuidados oculares, con instilación de lágrima artificial y protección corneal con pomada epitelizante.
2. Valoración de la oxigenación y de la ventilación. Monitorización de la saturación arterial de oxígeno de la hemoglobina mediante pul-

sioximetría para detectar hipoxia y seguimiento del CO_2 espirado para diagnosticar la hipercarbia o la hipocarbia; si el paciente no está intubado es útil la colocación de un tubo de Mayo, para evitar la caída de la lengua y la obstrucción del flujo aéreo pero todos los niños en situación de coma agudo y una valoración en la escala de Glasgow de 8 deberían estar intubados y ventilados mecánicamente.

3. Control hemodinámico riguroso mediante la monitorización de la presión arterial, bien de forma invasiva con un catéter radial o mediante métodos oscilométricos y medición de la presión venosa central para valorar la precarga. Se mantendrá una situación hemodinámica estable tratando la hipotensión de manera enérgica, asegurando una volemia adecuada. Evitar los líquidos hipotónicos como el glucosado a no ser que se constate hipoglicemia o el Ringer Lactato ya que pueden propiciar el edema cerebral. Es aconsejable la utilización de suero salino fisiológico en las fases iniciales. Tratar la posible hipovolemia mediante expansores plasmáticos como la seroalbúmina o la fracción de proteínas plasmáticas (PPF) a dosis de 10-15 mL/kg. El suero salino hipertónico a concentraciones del 4 ó 6% es muy útil como expansor plasmático y para disminuir la presión intracraneal, por lo que resulta idóneo en el paciente politraumatizado. Si, una vez asegurada una buena volemia, no se consigue una situación hemodinámica correcta, está indicado el empleo de fármacos inotrópicos, como dopamina o adrenalina en perfusión continua.
4. Mantenimiento de una Hb superior a 10-11 g para asegurar un adecuado transporte de O_2; si es inferior en función de la situación que produce el coma pueden estar indicadas las transfusiones de concentrados de hematíes.
5. Conseguir niveles de glucemia correctos entre 80 y 120 mg/dL, del equilibrio ácido-básico y del ionograma.
6. Medir la diuresis horaria mediante el sondaje vesical y su conexión a un aparato de medida tipo Urimeter®.
7. Sondaje gástrico para el vaciamiento por gravedad del contenido gástrico, minimizando el riesgo de aspiración y utilización de protectores de la mucosa gástrica para evitar el ulcus de estrés, como omeprazol o ranitidina.
8. Iniciar la nutrición precoz del paciente mediante sonda gástrica o duodenal y, si no es factible, comenzar una nutrición parenteral.
9. Evitar estímulos ambientales más o menos directos (ruido, punciones, aspiración de secreciones), fundamentalmente si existe hipertensión intracraneal, como en el caso de traumatismos o infecciones del SNC ya que contribuyen a elevar la PIC. Se reducirá su frecuencia al mínimo imprescindible con sedoanalgesia previa (véase cap. 27.4).
10. Vigilar y tratar enérgicamente las convulsiones (véase cap. 23.3) y atender a los *trastornos endocrinos* que puedan aparecer, como secreción inadecuada de ADH, diabetes insípida, síndrome de pérdida salina.

Tratamiento específico

Control de la presión intracraneal (PIC). Su interés reside en la correlación pronóstica directa entre una PIC elevada y la aparición de secuelas neurológicas graves.

Junto a las medidas generales descritas, pueden iniciarse otras que se utilizan habitualmente en el niño con traumatismo craneal grave y que son aplicables en todas las situaciones en las que exista hipertensión intracraneal y que no presenten lesiones tributarias de tratamiento neuroquirúrgico. En primer lugar, se debe profundizar en la sedoanalgesia y *relajar al paciente* mediante agentes curarizantes como el pancuronio o el rocuronio. Si no se controla la hipertensión, la siguiente medida consiste en *administración de manitol* al 20% (véase cap. 23.16). Se utiliza únicamente en momentos de incremento de la PIC en bolus rápido (< 10') a dosis de 0,5 a 1 g/kg de peso. Se repondrá la diuresis producida tras su administración con suero fisiológico aproximadamente durante 2 horas y es importante realizar controles de la osmolaridad del suero, evitando que ésta sea superior a 320 mOsm/L. Otra medida a utilizar es administrar *suero salino hipertónico* (SSH), eficaz en el tratamiento del choque al aumentar el volumen intravascular y en el tratamiento de la hipertensión intracraneal al disminuir la cantidad de agua intracerebral sin producir hipovolemia, por lo que puede ser muy útil en el niño politraumatizado. Es preferible al manitol si el niño tiene natremia inferior a 135 mEq/L o si hay inestabilidad hemodinámica. Se utiliza habitualmente a concentraciones del 4 o del 6% y a dosis de 4-6 mL por kg de peso a pasar en 15-20 minutos.

La *hiperventilación* moderada en los pacientes ventilados mecánicamente ($PaCO_2$ entre 30-35 mmHg) y profunda ($PaCO_2$ 25-30 mmHg) produce vasoconstricción cerebral, disminución del aporte de sangre y, consiguientemente, disminución de la PIC. No obstante, puede producir isquemia, por lo que es importante utilizar métodos para valorar el estado de perfusión cerebral, como la monitorización de la saturación del bulbo de la yugular (SjO_2) o $PtiO_2$, y el estudio de los flujos cerebrales mediante Doppler transcraneal. No debe utilizarse sin analizar esos factores a no ser en situaciones de grave riesgo de herniación cerebral (midriasis arrefléctica, posturas anómalas), por ejemplo, en el lugar del accidente o en el traslado del niño, en tal caso se realizará puntualmente.

Coma barbitúrico. Esta opción terapéutica, habitualmente realizada con tiopental, produce un descenso de la PIC al disminuir el consumo metabólico de O_2 a nivel neuronal, por disminución del flujo sanguíneo cerebral. Su utilización debe indicarse en la hipertensión intracraneal refractaria a otras medidas, y no debe administrarse nunca como profilaxis. Tiene un efecto depresor sobre el sistema inmunitario (inhibe la actividad fagocitaria de los linfocitos) y es liposoluble, por lo que tiene poder de redistribución extracerebral (grasa, músculo y otros tejidos). La dosis de tiopental es de 5 mg/kg en bolus inicial y un mantenimiento en torno a los 2-5 mg/kg hora. La eficacia de su tratamiento puede comprobarse mediante EEG. La retirada del tratamiento puede realizarse tras 48 h de normalidad de la PIC. Se hará con lentitud, disminuyendo cada 24 h la mitad de la dosis. Los efectos secundarios más destacables son la hipotensión arterial y depresión miocárdica, hipotermia, complicaciones sépticas, hipernatremia e hipokaliemia.

La *craniectomía* amplia con apertura de la duramadre es una opción para niños con traumatismo craneal grave (véase cap. 23.19) e hipertensión craneal refractaria a otras medidas y la *hipotermia* es una de las terapias ensayadas últimamente, sobre todo en traumáticos y en pacientes que presentan lesiones hipóxicas post-paro cardíaco.

Los *corticoesteroides* deben restringirse a los niños con tumores cerebrales para disminuir el componente inflamatorio y en diversos casos de meningitis y encefalitis, fundamentalmente en las encefalomielitis diseminadas y también en casos de lesiones vasculíticas. No tienen utilidad en lesiones hipóxicas. En el traumatismo craneal pueden tener utilidad en caso de contusión única rodeada de un halo edematoso.

Se ensayan fármacos para evitar el *daño cerebral posthipóxico*, que se produce en la reperfusión cerebral. El exceso de glucosa en estas situaciones se correlaciona con un peor pronóstico. Los medicamentos que bloquean la entrada de calcio en la neurona podrían tener un papel beneficioso (nifedipino, nimodipino, verapamilo).

PRONÓSTICO

Dependerá fundamentalmente de la *etiología del cuadro y de una serie de factores*: un coma que se mantiene igual o se intensifica en las primeras 24 horas de su ingreso hospitalario ya indica una especial agresividad. Una valoración en la escala de Glasgow en su espectro más bajo indica un peor pronóstico vital y en cuanto a secuelas. La presencia de potenciales evocados auditivos del tronco alterados también indican mal pronóstico, lo mismo la etiología anóxica, la necesidad de ventilación mecánica, baja edad, persistencia del coma durante más de 15 días, falta en el EEG de la recuperación del ritmo alfa, dificultad para regular la adaptación cardiovascular y la temperatura corporal (una diferencia entre la temperatura rectal y en la superficie del cuero cabelludo de más de 4 °C puede suponer que el paciente presente muerte cerebral) y, finalmente, la ausencia de reactividad pupilar.

Es fundamental una relación próxima con los padres o familiares a cargo del paciente desde el primer momento, ya que la incertidumbre respecto a las posibilidades futuras producirá una gran ansiedad y. aunque en las situaciones más graves se intente mantener un mensaje esperanzador, no podrá rehuirse la realidad, debiendo comentarse honestamente las posibles evoluciones.

MUERTE CEREBRAL

El concepto de muerte cerebral (MC) no debe confundirse con el de coma. En la MC las funciones del córtex y del tronco han dejado de existir de manera irreversible. El mantenimiento de las funciones vitales depende de medios artificiales (ventilación mecánica) y la evolución natural, a pesar de las medidas de soporte utilizadas en cuidados intensivos será la parada cardíaca en un período de horas a días. Las primeras descripciones de este estado se remontan a Mollaret y Goulon en 1959, al describir a pacientes que, después de presentar una grave afectación de su SNC fundamentalmente traumática o anóxica, entraban en una situación irreversible pero mantenían sus funciones vitales básicas gracias al tratamiento de soporte ventilatorio y circulatorio en las unidades de cuidados intensivos. Estas técnicas de soporte pueden salvar la vida de muchos niños pero, desgraciadamente, en aquellos muy gravemente afectados con un deterioro del SNC, tan importante que lleva al cese de sus funciones cerebrales, no conseguirán impedir su muerte y solamente podrán mantener el resto de funciones durante un período corto de tiempo.

Una vez el paciente ha entrado en esta situación y se confirma la muerte cerebral, se puede proponer a los padres la posibilidad de la donación de órganos; si se acepta, los cuidados que desgraciadamente no han podido salvar la vida del niño irán encaminados a partir de entonces a mantener la viabilidad de los órganos que pueden ser donados y poder realizar las extracciones para trasplante en las mejores condiciones posibles. Todo este proceso será controlado por los centros de coordinación de trasplantes. Si la posibilidad de donación no es factible, porque no se ha concedido o porque existe alguna contraindicación médica para ello, no deben mantenerse los tratamientos de soporte, ya que el paciente se considera muerto una vez ha sido diagnosticado de muerte cerebral y su mantenimiento sólo puede acarrear sufrimiento para la familia y el equipo asistencial. Los primeros criterios de muerte cerebral se redactaron en 1968 por parte de un comité *ad hoc* de la *Harvard Medical School*. En 1987, se publicaron las recomendaciones de la *Task Force for the Determination of Brain Death in Children*, fundamento de las vigentes en la actualidad. En España, en el año 2000, se publicó una nueva ley sobre los criterios de muerte cerebral. Las revisiones que se han ido efectuando a lo largo de los años han servido para incorporar los progresivos avances tecnológicos en materia de diagnóstico que, en la actualidad, puede realizarse de una manera certera más precozmente. En el ámbito pediátrico, existen algunas recomendaciones específicas, fundamentalmente en relación a diversos grupos etarios (véanse caps. 1.2 y 27.11).

Estado vegetativo

Puede ser el resultado final de cualquier agresión aguda o proceso crónico que dañe gravemente los hemisferios cerebrales. Las *causas más frecuentes* son los traumatismos craneales y las lesiones que se producen después de un paro cardiorrespiratorio que ha dejado sin oxigenación las estructuras cerebrales sin llegar a producir la muerte. Puede ocurrir en la fase terminal de malformaciones graves del SNC en el RN y en diversas enfermedades metabólicas del niño pequeño. En todos estos pacientes, a pesar de la utilización de todas las medidas terapéuticas posibles, incluida la rehabilitación, no se obtiene ninguna mejoría. Existe una pérdida de las funciones cognitivas y de relación. El paciente no tiene conciencia de sí mismo ni de su entorno, es incapaz de recibir o transmitir información pero presenta ciclos rítmicos diarios de vigilia y sueño. Se han perdido las funciones superiores cerebrales, es decir, de la corteza cerebral (hemisferios cerebrales) mientras persisten total o parcialmente las funciones sujetas al control del tronco encefálico. El diagnóstico se fundamenta en *criterios clínicos*. Según la Academia Americana de Neurología se requieren siete criterios: 1) ausencia de conciencia de sí mismo y del entorno e incapacidad para interactuar con otros; 2) la respuesta a estímulos visuales, auditivos y dolorosos, no posee carácter reproducible, propósito o conducta voluntaria; 3) ausencia total de lenguaje expresivo o comprensivo; 4) estado de vigilia intermitente manifestado por la existencia de ritmo vigilia/sueño; 5) preservación de actividad hipotalámica y de tronco-encéfalo que permita sobrevivir con atención médica; 6) incontinencia de esfínteres; 7) variable preservación de reflejos craneales y espinales (pupilas y reflejos oculocefálicos, corneal, vestíbulo-ocular, nauseoso y espinal).

En el RN y lactante no se pueden observar todos estos criterios ya que algunos, como la valoración de la comprensión del lenguaje o el control de esfínteres, no se pueden analizar y otros, como la valoración del estado de vigilia intermitente, por la dificultad que puede suponer su análisis, ya que es normal que el niño pequeño pase durmiendo gran parte del día. A pesar de estas salvedades, puede hacerse el diagnóstico mediante la constatación de los criterios restantes. Se denomina *estado vegetativo persistente* cuando se mantiene un mes después de la lesión neurológica ya sea traumática o no traumática, lo que supone la cronificación del anterior y puede definirse como *irreversible* cuando han transcurrido tres meses en esa situación después de una lesión no traumática o un año después de una lesión traumática.

No existe ningún *tratamiento* específico que aumente la probabilidad de la recuperación de la conciencia en un estado vegetativo permanente. Deben incluirse medidas de fisioterapia y nutrición e hidratación (sonda nasogástrica o gastrostomía). Estos pacientes, que presentan una dependencia absoluta del entorno para su supervivencia y no presentan ninguna conexión con éste, plantean sin duda problemas éticos respecto a lo adecuado de las conductas a seguir, fundamentalmente la valoración de si el suministro artificial de nutrición e hidratación es una forma de tratamiento médico que puede ser interrumpido o no, de acuerdo con los principios y prácticas que rigen la interrupción y la suspensión de todas las demás formas de tratamiento médico (véase cap. 1.2).

Estado de mínima conciencia

Es una condición neurológica con grave alteración de la conciencia, con una mínima, pero definida, evidencia de conducta propia o percepción del entorno, que puede demostrarse. Son pacientes que han evolucionado desde el coma o estado vegetativo hacia la recuperación de algunas funciones neurológicas con diversas respuestas, aunque pobres, a la estimulación. Los *criterios diagnósticos* son: 1) el paciente es capaz de obedecer órdenes sencillas. 2) Responde afirmativa o negativamente, con aparente sentido, a una estimulación verbal. 3) La conducta incluye movimientos intencionales, o conductas afectivas en relación con estímulos del entorno y no como actividad refleja: risa o llanto frente a un estímulo auditivo o visual con significado emocional. Vocalización o gesticulación en respuesta directa a preguntas realizadas. Intento de tocar un objeto con clara relación entre la posición del objeto y la dirección del movimiento. 4) Seguimiento o fijación de la mirada como respuesta al movimiento del objeto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adelson PD, Bratton SL, Carney NA et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 5. Indications for intracranial pressure monitoring in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (3 Suppl): S19-23.
- Adelson PD, Bratton SL, Carney NA et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 7. Intracranial pressure monitoring technology. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (3 Suppl): S28-30.
- Adelson PD, Bratton SL, Carney NA et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 8. Cerebral perfusion pressure. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (3 Suppl): S31-3.
- Ashwal S, Cranford R. The minimally Conscious State in Children. *Pediatr Neurol* 2002; 9: 19-34.
- Bayir H, Kochanek PM, Clark RS. Traumatic brain injury in infants and children: mechanisms of secondary damage and treatment in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2003; 19: 529-49.
- Bayir H, Clark RS, Kochanek PM. Promising strategies to minimize secondary brain injury after head trauma. *Crit Care Med* 2003; 31 (Suppl 1): S112-7.
- Castro Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Director: M. Cruz. Barcelona: Espaxs, 1999. p. 103 y 117.
- Ethics Committee Core Curriculum. Brain Death Consensus Guidelines. 1997. Accesible en http://wings.buffalo.edu/faculty/research/bioethics/man-bdg.html.

- Keenan HT, Runyan DK, Marshall SW et al. A population-based study of inflicted traumatic brain injury in young children. *JAMA* 2003; 290: 621-6.
- Martínez de Azagra A, Serrano A. Monitorización instrumental del sistema nervioso central en el traumatismo craneoencefálico: Doppler transcraneal, electroencefalograma continuo y potenciales evocados en el niño politraumatizado. En: Casado J et al. El niño politraumatizado. Madrid: Ergon 2004. p. 139-52.
- Murillo F, Arteta D, Flores JM et al. Utilidad del Doppler transcraneal en la fase precoz del traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía* 2002; 13: 196-208.
- Nordstrom CH, Reinstrup P, Xu W et al. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in sever head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology* 2003; 98: 805-7.
- Palomeque A, Cambra FJ, Pons M. Traumatismo craneoencefálico grave. En: López Herce J et al. Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos 2ª ed. Madrid: Publ Med, 2004. p. 162-72.
- Pastor X. Comas en la infancia. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1701 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Pastor X. Comas en la infancia. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 788.
- Ruza F (ed). Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma, 2004.
- Tolias C, Douglas A, Bowery N et al. Extracelular glutamate in the brains of children with sever head injuries: a pilot microdialysis study. *Chid's Nerv Syst* 2002; 18: 368-74.

23.8 Meningitis asépticas y encefalitis

A. Palomeque, I. Jordán

En el curso de infecciones virales generalizadas es frecuente la invasión del SNC; en unos casos aparece exclusivamente un síndrome meníngeo de intensidad moderada y carácter benigno, que recibe el nombre de *meningitis aséptica o viral*; otras veces, junto a un síndrome meníngeo más atenuado o inaparente, aparecen síntomas que indican afectación de la sustancia cerebral (alteraciones de la conciencia, convulsiones, parálisis, etc.); en estos casos la enfermedad se denomina *encefalitis*. A pesar de las estrechas relaciones etiológicas existentes entre ambas enfermedades, es conveniente analizarlas por separado, porque su clínica difiere en muchos aspectos. Igualmente su pronóstico y tratamiento son en buena parte diferentes. En algunos síndromes clínicos muy parecidos a las encefalitis no es posible, por ahora, demostrar una etiología infecciosa: para ellos se reserva la denominación genérica inespecífica de *encefalopatía aguda*, como la encefalomielitis aguda diseminada u otras que a veces quedan cabalgando con las metabolopatías; el síndrome de Reye puede ser un buen ejemplo.

MENINGITIS ASÉPTICA

Es un síndrome meníngeo, de variada etiología, caracterizado por presentar LCR claro, con pleocitosis de predominio linfocitario, aumento moderado de proteínas y cultivo bacteriano negativo; su evolución en la mayoría de los casos es benigna y cura sin dejar secuelas. Este síndrome puede cursar aisladamente o formar parte de cuadros clínicos más complejos de etiología generalmente viral. Otras denominaciones iguales o próximas son: "meningitis aséptica benigna", "meningitis linfocitaria", "meningitis linfocitaria aguda benigna" y meningitis viral.

Etiología

Los agentes etiológicos son múltiples (Cuadro 23.8.1).

Meningitis viral. Es la predominante. Los *enterovirus no polio* son responsables del mayor número de casos (hasta el 80-90% de los casos etiquetados); pueden producirse casos durante todo el año, aunque suelen acumularse en brotes en primavera y verano. Dentro de este grupo cabe destacar en España a los *echovirus*, especialmente los 30, 9, 6 y 4, y, últimamente, el serotipo 13; también el virus *Coxsackie* B5. Los *virus herpéticos*, aunque poco frecuentes en su presentación como meningitis aséptica, están en segundo lugar en cuanto a frecuencia pero tienen importancia diagnóstica por ser los únicos tributarios de tratamiento específico. El virus varicela-zoster sólo presenta complicación meníngea (cerebelitis) en una de cada mil varicelas. También es poco frecuente la meningitis en el curso de la mononucleosis infecciosa. Los *mixovirus* seguían en orden de importancia hasta la instauración de la vacuna obligatoria (especialmente el virus de la parotiditis, que representaba hasta un 15%

Cuadro 23.8.1. Etiología de las meningitis asépticas y encefalitis (actualizada)

Virus	
• Picornavirus	Enterovirus*: polio I y II. *Coxsackie* A y B. ECHO 9, 4, 6, 11, 16 Virus de las encefalomiocarditis Rinovirus*: retinomeningoencefalitis
• Mixovirus*	Parotiditis (urliano)**. Influenza*. Gripe aviar. Sarampión*. Rubéola*
• Paramixovirus	Encefalitis de California. Virus Hendra y Nipha
• Arbovirus*	Encefalitis equinas americanas del Este, del Oeste, venezolana Encefalitis B o japonesa. Encefalitis australiana o del valle del Murray Fiebre del Nilo. Encefalitis de St. Louis Encefalitis por garrapatas: verno-estival rusa, centroeuropea, fiebre del Colorado
• Virus Armstrong	Virus de la coriomeningitis linfocitaria*
• Herpesvirus**	Herpes simple tipo 2. Varicela zoster*. Epstein-Barr. Herpes virus 6
• Adenovirus*	7, 1, 2 y 6
• Virus atenuados (vacunas)	Viruela*. Rabia. Gripe. Sarampión. Rubéola
• Otros virus	Hepatitis vírica*. Linfogranuloma. SIDA (VIH)
Microorganismos no virales	
• Bacterias	Tos ferina (enfermedad y vacuna)*. *Mycoplasma pneumoniae**. Clamidias (*C. trachomatis*) Ornitosis-psitacosis. Meningitis tuberculosa (inicial). Turalemia. Listeriosis Meningitis supurada (modificada). Meningitis concomitante por otitis, sinusitis, etc. *Borrelia burgdorferi*. Espiroquetas**. Nocardiosis Enfermedad por arañazo de gato. Leptospirosis. Sífilis
• Rickettsiosis**	Fiebre Q. Fiebre Montañas Rocosas
• Hongos	*Candida albicans*. Blastomicosis. Actinomicosis. Torulosis. Coccidioidomicosis*. Criptococosis*
• Protozoos**	*Plasmodium*. Toxoplasmas. Tripanosomas
• Otros	Priones. Encefalopatías espongiformes
Parásitos	
• Vermes*	Triquinosis. *Ascaris lumbricoides* (alergia) *Cisticercos. Bhilarzias. Angiostrongylus cantonensis* (meningitis eosinofílica)
Causas no infecciosas	
• Circulatorias	Tromboflebitis y hemorragia cerebral. Hemorragia subdural. Trombosis de los senos cavernosos
• Neoplasias	Tumoración cerebral. Leucemia. Carcinomatosis
• Inflamatorias	Sarcoidosis. Esclerosis en placas
• Colagenosis	Lupus. Enfermedad de Kawasaki. Síndrome de Behçet
• Tóxicos	Yodo. Plomo. Arsénico. Mercurio (neuroalergia)
• Medicamentos	Sulfamidas (reacción alérgica). Vacuna anti-tos ferina (reacción sérica)
• Físicos	Punción lumbar. Medicación intratecal. Traumatismos. Insolación Cuerpos extraños (reservorios, derivaciones, válvulas)

Agentes destacados como causantes de encefalitis: **frecuente; *raro.

de los casos). La *meningitis urliana* puede aparecer como manifestación única, sin afectación evidente de las glándulas salivales; en estos casos, si faltan antecedentes epidemiológicos, es imprescindible la colaboración del laboratorio para llegar al diagnóstico etiológico. El sarampión y la rubéola provocan meningitis asépticas aunque, con mayor frecuencia, causan encefalitis. El virus influenza es excepcional como agente etiológico de meningitis; sin embargo, debe pensarse en él ante un cuadro de meningitis aséptica en el curso de una epidemia de gripe. Los *arbovirus* tienen una distribución epidémica especial y predominantemente ocasionan encefalitis. El virus Armstrong de la familia *Arenaviridae* y productor de la coriomeningitis linfocitaria es también muy infrecuente en meningitis asépticas. Los *adenovirus* causan pocos casos de meningitis y son más excepcionales aún los debidos a virus de la hepatitis y otros.

Meningitis asépticas por agentes infecciosos no virales. Pueden ocurrir en la fase muy inicial de la meningitis tuberculosa, en las meningitis supuradas incorrectamente tratadas y en las meningitis concomitantes. Actualmente es raro encontrar meningitis asépticas por leptospiras, espiroquetas y rickettsias, con un interés creciente para la *Borrelia burgdorferi* y son excepcionales las provocadas por parásitos. Las producidas por hongos han aumentado a partir de la era antibiótica; aparecen, sobre todo, en enfermos sometidos a tratamientos muy prolongados con antibióticos de amplio espectro o corticoides o inmunodeprimidos. Los hongos más frecuentes, como causantes de meningitis, son *Candida albicans*, *Blastomyces*, tórulas y *Actinomyces*. No obstante, su cuadro clínico y licuoral se confunde difícilmente con el de las meningitis asépticas.

Meningitis aséptica en otros procesos. Una reacción meníngea de LCR claro y aséptico puede aparecer en afecciones diversas, como: lupus, sarcoidosis, leucemia, diseminación carcinomatosa generalizada, esclerosis en placas, tumor intracraneal, hemorragia subdural y trombosis de los senos cavernosos que también cabría considerar en relación con las encefalitis. Pero en estos casos el cuadro clínico difiere considerablemente de lo definido como meningitis aséptica. La vacuna de la tos ferina desencadena ocasionalmente alteraciones meníngeas, así como las intoxicaciones por plomo, arsénico y otras sustancias y, finalmente, ciertas técnicas exploratorias (neurorradiológicas) o terapéuticas (vía intratecal).

Clínica

Las manifestaciones clínicas pueden limitarse a signos de irritación meníngea o asociar síntomas derivados de la afectación de otros órganos, dando un síndrome más complejo. La asociación con mialgias intensas es provocada sobre todo por *enterovirus*; pleurodinia por *Coxsackie* y *ECHO*; dolores periumbilicales pseudoapendiculares por poliovirus; exantemas maculopapulosos por virus *ECHO* y *Coxsackie*; afectación parotídea, pancreática o genital por virus urliano; poliartritis por *Borrelia burgdorferi*. La meningitis comienza bruscamente o de forma gradual. A veces va precedida de un episodio febril acompañado de otros síntomas, como faringitis, diarrea, estreñimiento o un exantema; en otras ocasiones el síndrome meníngeo constituye la primera manifestación de la enfermedad. En general, aparecen pronto los síntomas más específicos, como cefaleas, vómitos, fotofobia, rigidez espinal y de nuca, exaltación de reflejos tendinosos, signos de Kernig, Lassègue y Brudzinski. En adolescentes, en ocasiones es característico un cuadro de cambio de conducta; otras veces predomina la afectación cerebelosa con ataxia. En conjunto, el cuadro clínico es más discreto que en las meningitis bacterianas o tuberculosas, siendo, en ocasiones, subclínico. La evolución es benigna. La curación se consigue en un plazo de siete a catorce días, no precisando, de entrada, hospitalización.

Exámenes complementarios. El LCR es imprescindible para el diagnóstico: es necesaria la punción lumbar siempre que se sospeche la enfermedad. La tensión es variable; en general, moderadamente alta. El aspecto es claro, pero puede ser deslustrado y aun opalescente, incluso puede detectarse un retículo fibrinoso, en especial en la coriomeningitis linfocitaria. La pleocitosis varía, desde sólo 10 hasta 2.000 células por mm^3, con predominio mononuclear, aunque habitualmente no supera las 1.000. La proteinorraquia es normal o poco elevada. La glucorraquia se mantiene dentro de los límites normales o ligeramente aumentada (excepto en infecciones por *Mycoplasma*, infiltración leucémica y meduloblastoma), igual que los cloruros y el ácido láctico. La *investigación del agente patógeno* con medios habituales es negativa, tanto por examen directo, como por cultivo en medios bacteriológicos corrientes. Entre *otros exámenes complementarios*, el hemograma ofrece datos inespecíficos dependientes del agente causal; lo más frecuente es hallar valores normales de leucocitos o leucopenia, con predominio linfocitario. El EEG es normal o bien evidencia un trazado de discreto sufrimiento cerebral difuso, sin manifestaciones de focalidad. El fondo de ojo no suele estar alterado, excepto en las retinomeningoencefalitis por rinovirus, cuyas alteraciones vasculares son muy típicas.

Diagnóstico. En general es fácil, si se atiende a la clínica y al resultado analítico del LCR. Clásicamente lo difícil era realizar la confirmación microbiológica de la sospecha clínica por el bajo rendimiento de los cultivos virales o de las técnicas indirectas basadas en la respuesta inmunitaria específica. Actualmente las técnicas de amplificación molecular han incrementado significativamente el diagnóstico etiológico, siendo las de elección para los principales agentes. El aislamiento del virus por cultivo o la detección del ácido nucleico por PCR se realizará a partir del LCR, frotis faríngeo, secreción nasal, heces u orina, si bien la interpretación de los resultados será más fiable en la muestra de LCR, por lo que será la de elección. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son hoy día muy fiables y rápidas. Además, permiten diagnóstico en tiempo real, e incluso cuantificación de la carga viral para control evolutivo de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Respecto a la serología, se precisa una elevación de al menos cuatro veces el título de anticuerpos séricos, siendo necesarias dos determinaciones: al comienzo de la enfermedad y en la convalecencia. El diagnóstico etiológico, sin embargo, sólo se consigue en la mitad de los casos, según las series.

Diagnóstico diferencial. Es importante con dos afecciones meníngeas, de peor pronóstico y, sobre todo, de distinta terapéutica. En primer lugar, la *meningitis tuberculosa* que, en fase muy inicial, cursa con líquido claro y aséptico, proteínas discretamente elevadas y pleocitosis, principalmente por linfocitos. En fase posterior, el LCR presentará un aumento muy superior de proteínas y una glucorraquia baja. En todo caso, deben valorarse cuidadosamente los datos clínicos, antecedentes de contagio, pruebas tuberculínicas y radiografía de tórax con posibles lesiones tuberculosas (véase cap. 8.2). El estudio por cultivo o PCR del *Mycobacterium tuberculosis* en LCR y la evolución de sus alteraciones, especialmente de la pleocitosis y la albuminorraquia, son también datos diagnósticos básicos. En segundo término, las *meningitis bacterianas insuficientemente tratadas*. Presentan a veces un liquor con características parecidas a las meningitis asépticas: claro, pleocitosis con ligero predominio (no constante) de polinucleares, aumento discreto de la proteinorraquia, glucorraquia normal y examen del germen negativo por frotis, antígenos bacterianos y cultivo. Orientan el diagnóstico un comienzo más brusco y agudo del proceso, el antecedente de haber recibido un tratamiento de eficacia dudosa, la evolución del cuadro clínico, de la fórmula leucocitaria y del LCR, en el que se aprecia un aumento progresivo de las alteraciones, con predominio de los polinucleares sobre los linfocitos y unos mayores niveles de ácido láctico; la PCR también es muy útil ya que puede permanecer positiva incluso 4 ó 5 días después de iniciado un tratamiento antibiótico. Si se asocian síntomas encefalíticos a una meningitis aséptica, es preferible hacer el diagnóstico de encefalitis.

Evolución y pronóstico. En general, no hay complicaciones; provienen en todo caso de la evolución de la enfermedad fundamental. Cabe observar con alguna frecuencia la persistencia de estados de irritabilidad y cambios de carácter, que luego desaparecen. No hay que etiquetar de recidiva de la enfermedad lo que en realidad es una evolución prolongada de la misma, pero ha sido señalada la posibilidad de *formas recurrentes de meningitis viral*, sin déficit inmunitario ni predisposición a otras infecciones, especialmente en etiología herpética y CMV. El pronóstico es favorable, especialmente en la etiología por enterovirus; en el espacio de unos días los signos meníngeos desaparecen y en dos a cuatro semanas se normaliza el LCR. En relación con la enfermedad fun-

damental, la gravedad del pronóstico dependerá de la afectación de otros órganos o sistemas.

Tratamiento

Es ante todo sintomático: antitérmicos y analgésicos para combatir la fiebre, las cefaleas y las algias. La agitación puede controlarse con sedantes como la clorpromazina, las benzodiazepinas a dosis bajas o, en casos más rebeldes, con propofol. Para los vómitos es útil la metoclopramida (evitar en lo posible para no enmascarar la aparición de signos encefalíticos). En caso de convulsiones se indicarán fenobarbital o hidantoínas, principalmente. No hay que descuidar corregir la deshidratación y las posibles desviaciones del equilibrio ácido-básico, mediante la administración de 80-100 mL/kg/día de la solución glucosalina habitual, añadiendo potasio o bicarbonato, según los datos clínicos y analíticos.

ENCEFALITIS

Este término designa los procesos inflamatorios difusos del SNC, de etiología generalmente viral, que presentan manifestaciones generales de infección, signos de irritación meníngea y, necesariamente, alteración del sensorio; en ocasiones, también, convulsiones, parálisis y otros síntomas indicativos de lesión del tejido cerebral. La afectación preponderante a nivel del encéfalo no excluye la afectación simultánea de otras regiones del SNC y no es rara la participación de la médula, dando cuadros de encefalomielitis. Las meninges también participan en el proceso inflamatorio y, cuando los signos meníngeos clínicos y licuorales son evidentes, se debe establecer la diferenciación con las meningitis asépticas. A veces se asocian lesiones de otros órganos, como el miocardio en las encefalomiocarditis. Sin embargo, en todos los casos deben existir síntomas que traduzcan la existencia de lesiones encefálicas.

Es clásico considerar separadamente dos tipos de encefalitis: primitivas y secundarias, llamadas también postinfecciosas. Se incluyen dentro de las *encefalitis primitivas* las debidas a invasión del SNC por un virus que, por acción directa sobre las células nerviosas, provoca las alteraciones anatomopatológicas de la enfermedad, predominio de afectación de la sustancia gris, mayor incidencia de convulsiones y depresión del sensorio. *Encefalitis secundarias o post-infecciosas* son aquellas aparecidas después de una enfermedad viral (sarampión, varicela, etc.) (Fig. 23.8.1), o de una vacunación por virus atenuados (viruela, rabia), en las que no se haya podido probar la penetración del virus en el SNC y las lesiones corresponden posiblemente a un proceso neuroalérgico, que desencadena lesiones desmielinizantes de la sustancia blanca cerebral, y afectación neurológica periférica (pares craneales). La distinción entre estos dos tipos de encefalitis es difícil desde la demostración del virus intracerebral en encefalitis típicamente postinfecciosas, como la sarampionosa, rubeólica o urliana.

Las *encefalitis víricas lentas* son procesos patológicos encefalíticos de etiología viral, evolución crónica y curso progresivo, cuyo período de incubación dura meses o años, enriquecidas recientemente con el conocimiento de los priones. Se han expuesto en el capítulo 6.12. Conviene recordar los posibles procesos encefalíticos provocados por agentes infecciosos no virales como rickettsias, leptospiras, protozoos, hongos e incluso helmintos.

Etiología

La mayoría de encefalitis, sobre todo las que cursan con un cuadro clínico típico, son de etiología viral.

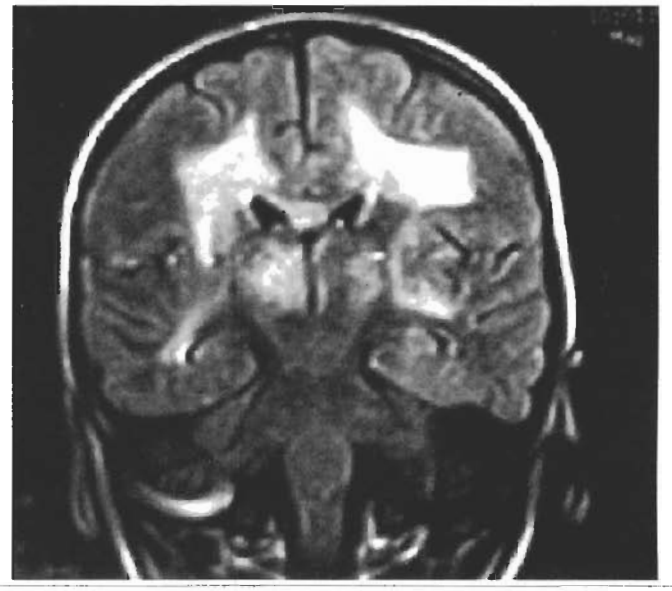


Figura 23.8.1. Leucoencefalitis varicelosa.

Agentes virales. Los productores de encefalitis primitivas se han incluido en el Cuadro 23.8.1. De los *arbovirus* se conocen cerca de doscientas especies, aunque sólo un número limitado de ellas provoca encefalitis. El dato fundamental que los agrupa y da nombre es el de ser transmitidos al hombre y animales vertebrados por la picadura de un artrópodo vector, en general mosquito o garrapata, lo que determinó la designación de arbovirus (*Arthropodborne* virus). Es curioso su carácter regional; aunque las áreas de estas encefalitis han crecido en los últimos años, persiste su distribución en zonas geográficas bastante definidas; tales áreas tienen límites, que coinciden con los del "hábitat" del artrópodo vector. Tienen un franco carácter estacional, con un máximo de presentación durante finales de primavera y el verano. En los niños corresponde la máxima frecuencia por debajo de los cinco años y tienen preferencia por los países y estratos sociales de condiciones sanitarias deficientes. Dentro de este grupo se incluyen los flavivirus, algunos de los más importantes producen: la encefalitis japonesa (la más importante en cuanto a número de afectados en el mundo), la de West Nile (con un incremento significativo en Norteamérica desde el verano del 2002), la de St. Louis y la del Valle de Murray (Cuadro 23.8.2). También abarcan las *encefalitis equinas*, llamadas así porque, coincidiendo con las encefalitis humanas, aparecen casos aislados o epidémicos en caballos u otros équidos. Se describen en algunas regiones de América y son transmitidas por mosquitos. Las encefalitis rusa y centroeuropea son entidades distintas y ambas se transmiten por garrapatas (*Ixodes persulcatus y ricinus*), tienen un curso clínico bifásico. Otra familia de arbovirus es la *Bunyaviridae*, dentro de la cual destaca el virus *Toscana*, el virus *Nápoles* y el virus *Sicilia*, que se transmiten por la picadura de flebótomos y son endémicos del área mediterránea. El único implicado en encefalitis es el *Toscana* y en España existen entre un 5-26% de personas con serología positiva a dicho virus.

Los *enterovirus* pueden intervenir, tanto poliovirus, como ECHO y *Coxsackie*, pero la proporción de encefalitis es relativamente escasa en comparación con la de meningitis aséptica. Los *rinovirus* han sido descritos como agentes etiológicos de la "retino-meningo-encefalitis".

Cuadro 23.8.2. Características epidemiológicas de los flavivirus

Características	*Encefalitis japonesa*	*Encefalitis West Nile*	*Encefalitis St. Luis*	*Encefalitis Valle Murray*
Geografía	Sudeste Asia, China, Norte Australia	África, Sudeste Asia, Australia, Sur Europa, Norteamérica	Norte, centro y Sudamérica	Australia, Nueva Guinea
Vectores	*Culex tritaeniorhyncus*	*C. pipiens, C. restuans, C. quinquefasciatus*	*C. pipiens, C. tarsalis, C. quinquefasciatus*	*C. annulirostris, C. quinquefasciatus*
Huésped	Aves migratorias, cerdo	Aves *Corvidae*	Aves	Murciélago
Grupos de riesgo	Niños en áreas endémicas	Pacientes crónicos inmunodeprimidos	Inmunodeprimidos	Niños y adultos no inmunes

Los tipos 1 (oral) y 2 (genital) del *virus del herpes simple* ocasionan formas muy graves de encefalitis necrótica, casi siempre en el curso de la primoinfección herpética, siendo menos frecuente su aparición en el curso de una reactivación. El VHS-I es el agente etiológico en las encefalitis del niño y adulto (la incidencia estimada en EE.UU. oscila entre 1:250.000 y 1:500.000 personas/año, de éstos un 30% serían en menores de 20 años), mientras que el VHS-II origina encefalitis en el RN (el 85% serían consecuencia de infecciones intraparto; mientras que del restante 15%, un 5% serían secundarias a infecciones intrauterinas y un 10% corresponderían a infecciones postparto). La frecuencia es mayor en caso de déficit inmunitario: SIDA, inmunodeficiencias congénitas o terapéutica inmunosupresora. En la grave sepsis vírica en el RN suele existir encefalitis. El virus herpes zoster-varicela ocasiona la encefalitis postvaricelosa; mucho más raramente aparece encefalitis en el curso de un herpes zoster. Los herpes virus 6 y 7 también pueden provocar encefalitis en postrasplantados.

Respecto al *CMV* entre un 40-100% de la población ha estado en contacto con este virus. Sin embargo, sólo causa graves encefalitis en caso de infección prenatal y en enfermos inmunodeprimidos. Se conocen algunos raros casos de encefalitis acaecidas en el curso de la mononucleosis infecciosa.

En los *mixovirus* destaca el del sarampión (véase Fig. 1 en Lámina de color XV), considerado como el principal causante de encefalitis postinfecciosa, así como de encefalitis víricas lentas. La rubéola ocasiona encefalitis en caso de infección prenatal; la infección adquirida postnatal es muy rara y benigna. La frecuente afectación del sistema nervioso central por el virus urliano produce habitualmente una meningitis aséptica, siendo raras las encefalitis. Se han observado raros casos de encefalitis en el curso de algunas pandemias gripales, así como encefalopatía aguda necrotizante por infección por virus influenza tipo B en niños. La *rabia* constituye una encefalitis con caracteres clínicos peculiares, detectándose actualmente en Europa del Este una progresión de la enfermedad, vehiculada especialmente por zorros y otros animales salvajes, aunque en nuestro país hace años que no se detectan casos.

Las *vacunas* del sarampión, rubéola y parotiditis producen encefalitis por virus atenuados, pero con mucha menor frecuencia que el virus natural y hoy en día son excepcionales. De los *poxvirus*, el virus atenuado de la vacuna antivariólica también podía provocar encefalitis postvacunal. Han sido descritas algunas encefalitis en el curso de procesos respiratorios ocasionados por adenovirus, especialmente el tipo 3.

Los *filovirus* producen las enfermedades de Marburg, Ébola y otras fiebres hemorrágicas. Se suman a los retrovirus, como el VIH productor del SIDA, donde la encefalopatía ocupa un destacado lugar (véase cap. 4.5). Los *virus de las hepatitis* excepcionalmente pueden ocasionar cuadros encefalíticos, aparecidos pocos días antes de la enfermedad hepática o en el curso de la misma. En cuanto a los *Coronavirus*, responsables del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), parecen no cursar con encefalitis. El virus de la "gripe aviar" es un subtipo del virus A, especialmente el H5N1, que se transmite al ser humano, con un cuadro grave que puede ser letal e incluir encefalitis.

En una reciente revisión del grupo de Microbiología del Instituto Carlos III (Majadahonda), sólo en el 32% de los casos estudiados se pudo identificar origen viral y, de estos, el 77,5% fueron herpesvirus.

Agentes no virales. En sentido restrictivo, el término encefalitis se aplica a los síndromes encefalíticos cuya etiología es viral. En un sentido amplio van incluidas, además, las inflamaciones agudas difusas del cerebro, ocasionadas por otros agentes infecciosos, que cumplan los requisitos exigidos para el diagnóstico. Algunas *bacterias* provocan cuadros encefalíticos, sea por acción directa (componente encefalítico de las meningitis por meningococo, *Haemophilus*, neumococo o *Mycobacterium tuberculosis*) o por sus toxinas, sobre todo diversas salmonelosis, la escarlatina y la tos ferina. La *vacuna antitosferina* con bacterias muertas ejerce su acción sobre el encéfalo verosímilmente por toxinas u otros productos de degradación bacteriana. Las *leptospirosis* y *borreliosis* provocan con frecuencia meningitis aséptica y, más raramente, cuadros de encefalitis; lo mismo puede ocurrir en las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*. Entre los *protozoos*, la toxoplasmosis congénita ocasiona una grave encefalitis, mientras la adquirida lo hace excepcionalmente; paludismo y tripanosomiasis tienen importancia mayor en conocidas áreas geográficas. Algunas *helmintiasis* provocan raramente auténticos síndromes encefalíticos por acción directa del helminto o de sus toxinas, como ocurre también con toxocaras (visceral *larva migrans*), triquinas, cisticercos y *Ascaris*. De todos modos, incluso en las mejores series, hasta 2/3 de las encefalitis quedan sin apellido etiológico.

Patogenia

El mecanismo de contagio no es idéntico en todos los casos. Los arbovirus penetran en el organismo humano por picadura de un insecto vector, mosquito o garrapata, contagiado de otro animal reservorio de virus (aves, équidos, ratones). En la rabia el virus entra por mordedura de perro u otro animal vertebrado. En el caso de los enterovirus el contagio se verifica por vía hídrica o de manera directa a partir de otro enfermo. La parotiditis, sarampión, viruela y varicela, tienen conocido contagio directo. Las encefalitis por virus herpético y por citomegalovirus pueden producirse por reactivación de un virus latente debido a un fracaso del sistema inmunitario normal. Finalmente, el contagio puede ser prenatal, como es el caso en la citomegalovirosis, SIDA, toxoplasmosis y rubéola.

Generalmente, después del contagio, los virus colonizan las vías respiratorias altas y tubo digestivo. A partir de éstos u otros focos primitivos se produce una viremia y los virus llegan al sistema nervioso central. En las llamadas encefalitis primitivas la lesión ocurre, fundamentalmente, en la *sustancia gris*. En este caso los virus lesionan directamente las neuronas, por penetración en el interior de las mismas, y las lesiones celulares resultantes son responsables de todo el cuadro patológico de la encefalitis. En las encefalitis postinfecciosas o postvacunales no ha sido demostrada en todos los casos una acción directa del virus sobre la sustancia gris. La llegada del virus al sistema nervioso central provoca una reacción inmunitaria normal, que consigue la eliminación del virus. Cuando este proceso inmunitario fracasa, la persistencia de los virus motiva una reacción anormal y tardía de los mismos con los anticuerpos antivirales ya generados y "asociados" al tejido nervioso. La reacción antígeno-anticuerpo tiene lugar en la pared vascular, provocando una *lesión desmielinizante perivascular* característica de este tipo de encefalitis. Parece probable la unión de las lesiones por acción directa de los virus con las ocasionadas por un proceso de respuesta inmune sistémica. Dentro de esta respuesta destaca el estrés oxidativo que genera radicales de oxígeno y nitrógeno que modulan el daño tisular, es uno de los principales responsables de las lesiones ocasionadas por los herpes, el VIH y en la panencefalitis esclerosante.

Anatomía patológica

Hay lesiones anatomopatológicas comunes a todas las formas de encefalitis: edema cerebral, intensa congestión vascular, presencia de hemorragias puntiformes e infiltrados linfocitarios de distribución perivascular. Pero, en las llamadas encefalitis primitivas se afecta, fundamentalmente, la sustancia gris y el dato más característico es la neuronofagia intensa, diseminada, que afecta, además de a la corteza, al mesencéfalo, al bulbo y a la médula. La degeneración de las células nerviosas llega a provocar destrucciones muy extensas de la sustancia cerebral, con producción de encefalomalacia. Algunas encefalitis suman lesiones específicas: en las ocasionadas por virus del herpes simple, además de necrosis cerebral, muy importante en el área temporal y el frontal inferior, aparecen unos cuerpos de inclusión intranucleares, que también se observan en la encefalitis varicelosa (Fig. 23.8.1), en la citomegalovírica y en la rabia. En las encefalitis provocadas por enterovirus existe un predominio de las lesiones del asta anterior de la médula sobre las de la corteza cerebral. Las encefalitis equinas norteamericanas provocan extensas encefalomalacias.

En las *postinfecciosas* queda afectada de forma más intensa la sustancia blanca, por lo que se han designado con el nombre genérico de leucoencefalitis: el edema, la congestión vascular y, sobre todo, los infiltrados linfocitarios perivasculares, adquieren mayor relieve y se acompañan de proliferación perivascular de la microglia; en cambio, son pocas o nulas las alteraciones degenerativas de las neuronas; las más características lesiones extensas de desmielinización, perivasculares y sin límites netos, tienen amplia semejanza con las observadas en otras leucoencefalopatías, como la esclerosis en placas.

Cuadro clínico

El síndrome encefalítico aparece habitualmente con rapidez y hasta con brusquedad, aunque existen casos de instauración lenta y progresiva. A veces la sintomatología encefalítica es ya la inicial, sin pródromos, pero muchas veces aparece durante un proceso febril de aspecto benigno o en el curso o la convalecencia de una enfermedad conocida, de etiología viral. Establecido el síndrome encefalítico, los síntomas configuran una serie de síndromes secundarios, cada uno de los cuales puede ser predominante, moderado o faltar, según la gravedad de la enfermedad y la región cerebral afectada. La diferente etiología específica no condiciona clínica distinta, salvo que genéricamente las encefalitis primarias afectan más al sensorio y son más convulsivantes, al contrario que las secundarias, en las que hay más afectación periférica y de pares craneales.

Síndrome infeccioso general. Varía en intensidad, según cual sea el agente etiológico. La fiebre no falta prácticamente nunca; su ausencia total sólo se observa en niños muy pequeños, enfermos debilitados o casos excepcionalmente leves. La intranquilidad y agitación son frecuentes en los primeros momentos y a menudo representan el primer síntoma de alarma, así como el cambio de conducta. Cuando el proceso avanza, son sustituidos por obnubilación y coma; si éste no es profundo, se intercalan períodos de agitación. La cefalalgia es debida a la frecuente hipertensión intracraneal. Existe una *facies encefalítica* característica que ha recibido el nombre de "facies de careta", porque la fisonomía permanece rígida, con amimia. La piel está brillante por el aumento de las secreciones sudoral y sebácea; la boca permanece abierta con abundante saliva y con frecuencia se agregan alteraciones de la facies producidas por parálisis de nervios craneales.

La postura del niño encefalítico depende, ante todo, de su tono muscular: al principio es poco característica y puede ser normal e incluso existir hipotonía; luego aparecen hipertonía y rigidez (resultado del progresivo edema cerebral con consecuente hipertensión endocraneal) que, en los casos más graves y prolongados, se van acentuando hasta "rigidez de descerebración", en la que el enfermo yace con las extremidades inferiores en extensión máxima, los antebrazos en flexión y pronación, las manos y dedos en flexión; el cuello y la columna vertebral en extensión. Son muy constantes los *trastornos vegetativos*, con sialorrea, sudoración profusa, crisis de enrojecimiento y palidez cutánea y taquicardia, sin relación con la temperatura corporal.

Alteraciones de la conciencia. Van desde la simple confusión al estado estuporoso o al coma profundo, como componentes obligados del síndrome encefalítico. En los casos más leves se trata de un simple estupor que puede durar horas o días. En ciertas formas la somnolencia es más profunda y constituye el síntoma más llamativo de la enfermedad. Del estado de estupor o letargo se puede pasar a un coma profundo de días o semanas de duración. Cuanto más profundo sea el coma, menores serán las probabilidades de recuperación del enfermo y más temibles las secuelas en caso de supervivencia. La gradación del mismo se realiza con la escala de Glasgow y similares (véase cap. 23.7).

Convulsiones. Son frecuentes, sobre todo en niños pequeños. Deben diferenciarse de las *convulsiones febriles simples aparecidas en el curso de una infección vírica banal*. Pueden ocurrir en cualquier momento de la evolución, desde el inicio hasta la fase terminal; su presencia agrava el pronóstico. Las convulsiones más frecuentes son las generalizadas con o sin comienzo focal, éste hará pensar en etiología herpética; las hemiconvulsiones son raras, así como las mioclonías.

Hipertensión intracraneal. Está presente en todos los casos en mayor o menor grado, pero su reconocimiento es a veces difícil por el predominio de otros síndromes y por la alteración de la conciencia. Puede producir desde cefalalgia, vómitos a "chorro", fontanela tensa, rigidez de nuca en ausencia de meningitis, edema papilar, hasta signos de descerebración, hipertensión arterial y alteraciones del ritmo respiratorio.

Síndrome paralítico. Son frecuentes las parálisis, tanto de los nervios craneales, como de las extremidades: expresan la lesión de las neuronas motoras por la propia encefalitis o hipertensión intracraneal y edema cerebral. Los nervios craneales afectados con mayor frecuencia son los motores oculares. Siguen en orden de frecuencia la parálisis facial, que suele ser de tipo central, y la parálisis del glosofaríngeo, que provoca trastornos de la deglución y parálisis del velo del paladar. La afectación del octavo par motiva vértigos e hipoacusia y es difícil apreciarla en la fase aguda de la encefalitis. Las parálisis de las extremidades, flácidas al principio, pronto se tornan espásticas y pueden curar por completo o permanecer indefinidamente. La extensión de las parálisis es muy variable, siendo frecuentes las hemiplejías y tetraplejías.

Síndrome ocular. Son llamativos la ptosis palpebral y el estrabismo debidos a parálisis de músculos motores oculares. Si el niño es mayor y no existe notable alteración de la conciencia, puede quejarse de diplopía. Cuando el síndrome encefalítico es grave se producen alteraciones pupilares: anisocoria, miosis seguida de dilatación pupilar, reacción lenta a la luz o falta total de respuesta a los estímulos.

Síndrome cerebeloso. La ataxia puede ser el síntoma inicial más evidente. Más tarde los síntomas de origen cerebeloso son difíciles de reconocer dentro del conjunto sindrómico de la encefalitis, aunque a veces predominan sobre el resto (cerebelitis).

Síndrome extrapiramidal. Suele ser poco llamativo en la fase aguda pero, en ocasiones, es posible como secuela, predominante en forma de corea típica o hemicorea, movimientos atetósicos, temblor, aquinesia y rigidez.

Otros síntomas. Signo de gravedad son las *alteraciones del ritmo respiratorio*: taquipnea o bradipnea, respiración irregular, arritmia, incoordinación de los movimientos respiratorios o respiración de Cheyne-Stokes. En casos de iniciación lenta, los primeros síntomas de encefalitis, sobre todo en niños mayores, pueden consistir en *trastornos de la esfera psíquica*: cambio de carácter, mal rendimiento escolar, conducta anómala, agitación, agresividad y trastornos de la afectividad. Las alteraciones psíquicas, en especial deficiencia, son mucho más marcadas en las fases tardías de la encefalitis y en la de secuelas. Los *síntomas asociados* son muy diversos, por la acción del agente causal (exantema, ictericia, hepatomegalia, etc.) o por la aparición de trastornos metabólicos secundarios: hipernatremia, acidosis, hipopotasemia, secreción inadecuada de ADH, diabetes insípida.

Evolución clínica. Es muy variable y difícil de predecir, dependiendo de la etiología, de la intensidad de las lesiones neuronales, de su localización y, sobre todo, del grado de hipertensión endocraneal y de la respuesta terapéutica. Existen cuadros hiperagudos, fulminantes, caracterizados por brusca hiperpirexia, instauración rápida de un coma y convulsiones. En estos casos destaca la sintomatología provocada por la afectación cerebral difusa con gran edema cerebral; la muerte puede ocurrir en pocas horas. En las formas agudas habituales, el pronóstico estará en relación con la intensidad de la afectación neurológica. Hay encefalitis benignas que pueden confundirse con una enfermedad vírica banal acompañada de convulsiones febriles. A pesar de todo, ni aun en estos casos la evolución es siempre favorable; el riesgo de graves secuelas existe en todas las encefalitis.

Exámenes complementarios. Son poco específicos, pero sirven para descartar otros procesos: el hemograma es normal o existe una discreta leucocitosis. En algunas encefalitis, sobre todo por arbovirus, la leucocitosis es acusada y va acompañada de neutrofilia. En el LCR las alteraciones son moderadas e independientes del tipo de virus causal. El líquido es claro y hay un aumento de linfocitos; habitualmente su número oscila entre 10 y 100, la presencia de hematíes sugiere el diagnóstico de infección herpética. Puede existir una moderada hiperalbuminorraquia. Dato importante para el diagnóstico diferencial es la hiperglucorraquia, que no falta casi nunca. El fondo de ojo al comienzo de la enfermedad no muestra alteraciones valorables. En casos de hipertensión endocraneal (HEC) aparece palidez o edema papilar. El *electroencefalograma* ofrece como datos característicos la aparición de ondas lentas y presencia de potenciales convulsivos (Figs. 23.8.2 y 23.8.3). En la fase

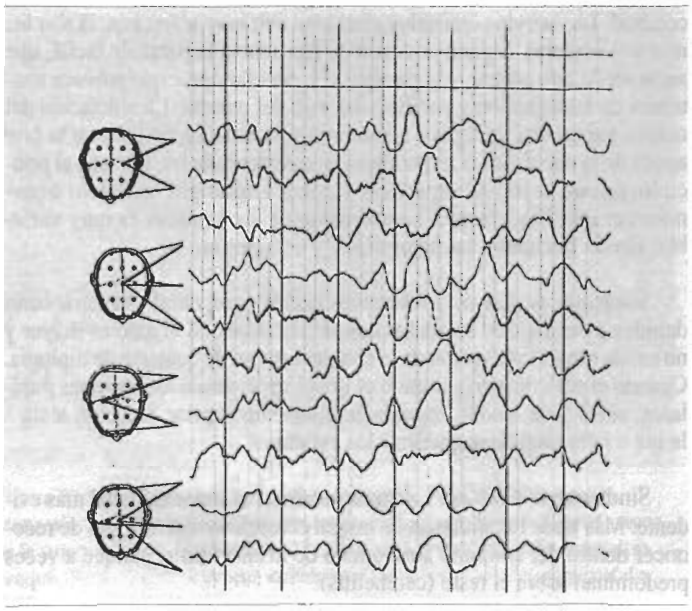


Figura 23.8.2. EEG en la encefalitis, apreciándose gran lentificación.

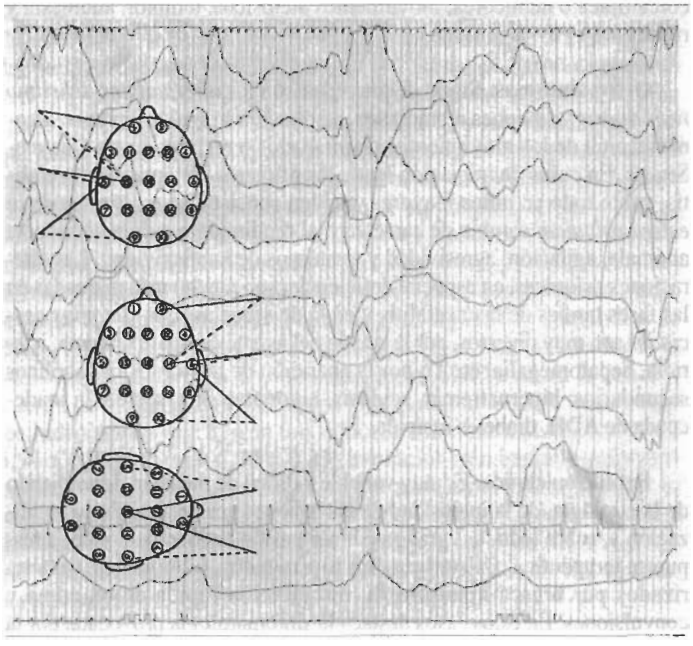


Figura 23.8.3. EEG. Ritmo periódico punta onda lenta unilateral.

aguda las ondas lentas predominan en áreas posteriores, como en otros procesos inflamatorios difusos del cerebro y meninges; la encefalitis herpética tiene un patrón típico, con descargas uni o bilaterales periódicas o enlentecimiento focal de predominio frontotemporal; el coma profundo coincide con un aplanamiento progresivo del trazado, acercándose a la línea isoeléctrica en la fase terminal; en las formas convulsivantes se observan potenciales elevados, paroxísticos, que traducen la irritación neuronal; a veces no aparecen manifestaciones irritativas hasta pasada la fase aguda. La TC puede dar únicamente imágenes indirectas de edema cerebral (colapso ventricular) o isquemia y hemorragia (origen herpético). La *RM debe ser el método prioritario* a utilizar, ya que detecta con más precisión y precocidad que la TC las lesiones estructurales. Muestra tanto lesiones de la fase aguda como las residuales (Fig. 23.8.4). El *Doppler transcraneal* es una herramienta muy útil en el diagnóstico de la hipertensión endocraneal con la ventaja de poder practicarse a la cabecera del enfermo. Los potenciales auditivos y visuales del tronco estarán indicados en función de la gravedad de la clínica. En los pacientes con predominio de un gran edema cerebral puede resultar imprescindible, para el tratamiento y pronóstico, la monitorización de la PIC.

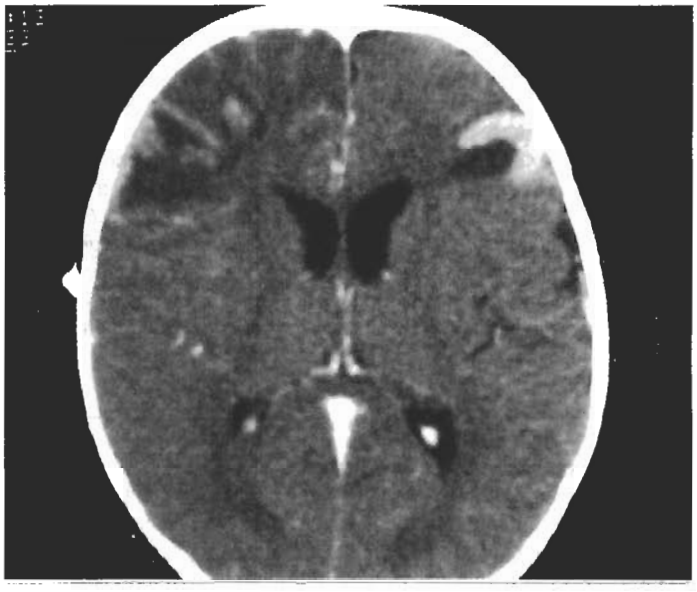


Figura 23.8.4. Encefalitis herpética, lesiones isquémico-hemorrágicas de predominio frontal.

Diagnóstico

Está basado en la clínica y en la evolución del paciente, pues no existe síntoma ni examen complementario alguno que proporcione datos patognomónicos. Debe valorarse la totalidad del cuadro clínico y recordar el valor de las alteraciones de la conciencia. El análisis del LCR y el electroencefalograma muestran las alteraciones citadas antes, que ayudan a delimitar el cuadro frente a afecciones de sintomatología similar.

Diagnóstico etiológico. Es fácil cuando el cuadro encefalítico surge en el curso evolutivo o en la convalecencia de una enfermedad viral conocida (las menos). Otras veces son las circunstancias geográficas o datos clínicos especiales los que coadyuvan a este diagnóstico. Se pensará en una etiología por arbovirus en las zonas endémicas y cuando haya coincidencia con otros casos humanos o con epizootias equinas. Los enterovirus se podrán sospechar al coexistir otras manifestaciones de enterovirasis como algias, parálisis, etc. En las encefalitis herpética y urliana pueden existir síntomas extraneurológicos de la enfermedad causal, en las primeras, además, las convulsiones focales, el EEG típico y la TC o RM característica, pueden contribuir a su diagnóstico. La rabia se diagnosticará por su clínica bien definida y el antecedente de mordedura por un animal infectado. Generalmente, el diagnóstico requiere el aislamiento del virus en sangre, LCR, orina o heces, o bien la práctica de estudios serológicos, incluyendo la inhibición de la hemaglutinación, la fijación del complemento, determinación de anticuerpos neutralizantes y técnicas de inmunofluorescencia. Hoy día la técnica de elección es la PCR. Habitualmente se dispone de PCR para diagnóstico de herpes tipos I y II e incluso existen *kits* comerciales que diagnostican toda la familia herpes (se añaden CMV y VEB). Otras técnicas de PCR de uso extendido son las determinantes para enterovirus, virus influenza, adenovirus y arbovirus. La sensibilidad y especificidad en global suele ser muy alta (95%). Algunas de ellas permiten, además, cuantificar la carga viral. Se ha de considerar la posibilidad de los falsos negativos debidos a: PCR realizada en muestra recogida durante las primeras 72 horas del cuadro clínico; paciente bajo tratamiento antiviral (> 7 días); presencia de inhibidores de la PCR (p. ej., hemoglobina en punciones lumbares hemáticas); empleo de técnicas de laboratorio de forma errónea y edad neonatal.

Diagnóstico diferencial. En ocasiones es muy difícil y se deben considerar todas las denominadas *encefalopatías agudas* (Cuadro 23.8.2). Destacan algunas afecciones:

Meningitis. Las bacterianas son las más fáciles de diferenciar, aunque la brusquedad del comienzo, semejante en ambos procesos, pueda prestarse a confusión. El análisis de líquido cefalorraquídeo proporciona elementos diferenciales suficientes. Menos difícil es la distinción con

la meningitis tuberculosa, sobre todo tratándose de niños pequeños o cuando el enfermo cae desde el principio en estado comatoso. El diagnóstico se hará por las pruebas generales de diagnóstico de tuberculosis (tuberculina, radiografía de tórax, baciloscopia) y por el examen de líquido cefalorraquídeo. Aparte del hallazgo ocasional del *Mycobacterium tuberculosis*, el dato diferencial más valioso es la hipoglucorraquia de la meningitis tuberculosa en contraste con la hiperglucorraquia de la encefalitis. En el caso de las meningitis asépticas, el diagnóstico diferencial radica en la importancia de las alteraciones licuorales, la benignidad del cuadro clínico y la ausencia de alteraciones del sensorio y otros signos capitales del síndrome encefalítico.

Procesos expansivos intracraneales. A veces pueden desencadenar crisis de hipertensión intracraneal de presentación aguda con depresión del sensorio, que se presten a confusión con la encefalitis. Lo mismo puede ocurrir en los abscesos cerebrales, en los que el cuadro infeccioso favorece aún más la confusión. Otros procesos que producen hipertensión intracraneal, como las hidrocefalias, son mucho menos confundibles. En los casos dudosos el diagnóstico lo decide el curso evolutivo y, sobre todo, los exámenes neurorradiológicos: TC, Eco, RM.

Intoxicaciones. En especial, si provocan un estado de coma y es desconocida u ocultada la ingestión del tóxico, pueden ser confundidas con una encefalitis. La brusquedad de aparición del síndrome y los exámenes complementarios (LCR y EEG) ayudan a resolver el problema. Es muy conveniente solicitar análisis de tóxicos en sangre y orina. Entre las agudas hay que señalar la salicílica y todos los fármacos psicotropos. Entre las intoxicaciones crónicas, destaca la encefalopatía saturnina: la diferenciación se hará por la existencia de bandas densas en los huesos, punteado basófilo en los hematíes y detección de plomo en sangre y LCR (véase cap. 25.7).

Encefalismo. Este concepto, paralelo al de meningismo, se refiere a la aparición de síntomas encefalíticos (alteraciones de la conciencia, convulsiones, etc.) en el curso de infecciones generalmente bacterianas. El diagnóstico diferencial puede ser difícil en encefalismos intensos con notable alteración del sensorio. La diferenciación se hará por el diagnóstico de la enfermedad causal (neumonía, salmonelosis, etc.), la ausencia de alteraciones licuorales y por la evolución.

Encefalopatías agudas no infecciosas. Comprenden una serie de cuadros clínicos parecidos a la encefalitis, que aparecen de forma aguda a consecuencia de lesiones cerebrales de naturaleza no infecciosa (Cuadro 23.8.3). Pueden deberse a trombosis u otras lesiones vasculares cerebrales, a grandes hemorragias cerebrales o a hemorragias más pequeñas diseminadas, como las que aparecen secundariamente a una insolación o en el curso de la tos ferina. Son especialmente importantes las encefalopatías agudas ocasionadas por trastornos metabólicos, como la hipernatremia, la uremia, las acidemias congénitas o el síndrome de Reye.

Pronóstico. Las encefalitis son graves por su elevada mortalidad y sus importantes secuelas: convulsiones, hidrocefalia, retraso mental y parálisis cerebral, que son más destacables en los niños más pequeños. Además de la edad, influye en el pronóstico el tipo de virus. Así, en la encefalitis del herpes simple, la mortalidad es del 19% con secuelas moderadas-graves del 50% en los casos tratados. En las encefalitis por arbovirus la mortalidad varía entre el 5 y 35% según las epidemias. El pronóstico es más benigno en las encefalitis urlianas y en las ocasionadas por enterovirus. En la postsarampionosa y en la postvacunal fueron citadas tasas de mortalidad y secuelas graves de hasta el 40%, siendo las encefalitis post-rubeólica y varicelosa las más benignas.

Tratamiento

Cuidados generales. El enfermo permanecerá en decúbito supino, con la cabeza elevada unos 30°, evitando excitaciones y manipulaciones innecesarias. En la *alimentación* hay que extremar los cuidados, para evitar aspiraciones respiratorias; se recomienda la alimentación por sonda. La instauración de una perfusión endovenosa es necesaria para mantener el equilibrio hidroelectrolítico; los volúmenes a administrar serán el 100% de los requerimientos basales.

Cuadro 23.8.3. Encefalopatías agudas* en la edad pediátrica

Intoxicaciones
- Anticomiciales. Barbitúricos. Sedantes. Psicotropos. Anticolinérgicos. Salicilatos. Plomo. Pesticidas. Insecticidas. Disolventes. Monóxido de carbono. Tóxicos metahemoglobinizantes. Alcohol. Anfetaminas. Cannabis. Coca

Metabolopatías
- Hipoglucemia (congénita, adquirida). Leucinosis. Otras amino-acidopatías. Aciduria metilmalónica y propiónica. Otras aciduras orgánicas. Trastornos de la carnitina y del ciclo de la urea

Físico-químicas
- Hipotermia. Golpe de calor. Cetoacidosis. Deshidratación. Intoxicación hídrica. Hiponatremia. Hipocalcemia. Vitaminopatías. Hipomagnesemia. Hipofosfatemia. Hipernatremia. Hipercalcemia. Hiperfosfatemia. Hipermagnesemia

Endocrinopatías
- Diabetes mellitus. Hipotiroidismo. Hipertiroidismo

Insuficiencia funcional
- Encefalopatía renal o hepática

Hipoxia (o hipoxia-isquemia)
- Bronconeumopatías. Anemia grave
- Insuficiencia cardíaca (parada, disritmias, etc.)
- Síndrome de pre-muerte súbita

Hipertensión intracraneal aguda
- Absceso cerebral. Neoplasias. Hidrocefalia aguda
- Hemorragia subaracnoidea. Traumatismo cráneo-encefálico ignorado

Procesos para o postinfecciosos
- Encefalitis. Meningitis (véase Cuadro 23.8.1). Encefalomielitis
- Síndrome de Reye

*Síndrome de brusco deterioro neurológico.

Medidas sintomáticas. La *hipertermia*, que incrementa las necesidades metabólicas, requiere tratamiento enérgico. La *ventiloterapia* es una técnica útil, no tan sólo cuando hay fallo respiratorio (clínico o gasométrico), sino también para lograr una ventilación-oxigenación en las mejores condiciones, con el menor esfuerzo inspiratorio (habrá que curarizar al paciente) y con vistas a obtener una pCO_2 baja (entre 25 y 30 mmHg) mediante hiperventilación, lo que disminuye el espacio vascular cerebral, en aquellos casos de HEC con hiperemia. En ocasiones se emplea diazepam o fenobarbital para reducir la *hiperexcitabilidad*, así como para tratar las convulsiones (a veces difíciles de controlar). La acción antiinflamatoria de los *corticoides* es útil en las encefalitis postinfecciosas (dexametasona a dosis de 0,25 mg/kg/día), bajo protección de ranitidina, para evitar la gastritis o agravación del ulcus de estrés, posible en estos pacientes.

En niños con gran edema cerebral y afectación neurológica importante, es deseable disponer de monitorización de la presión intracraneal (PIC), para valorar la eficacia de las medidas terapéuticas, o de cualquier tipo de manipulación (aspiración de secreciones, fisioterapia, posición de la cabeza) o variación en las constantes (hipercapnia, hipertensión arterial, PEEP). Pueden ser útiles fármacos para reducir la hipertensión intracraneal, como el manitol (0,25-0,5 g/kg) o el suero salino hipertónico al 4 ó 6%. Altas dosis de pentobarbital o tiopental (4-5 mg/kg/hora) producen el llamado "coma barbitúrico", como tratamiento de las formas graves de edema cerebral (con menos de 8 puntos en la puntuación de Glasgow), y en general todas las medidas indicadas en el TCE grave.

Medicación antiviral. El aciclovir, a dosis de 60 mg/kg/día, durante 21 días, es eficaz en las encefalitis herpéticas y varicelosas; los resultados han sido nulos en las otras. Cuando existen trastornos respiratorios importantes, está indicada la administración de cobertura antibiótica de amplio espectro. El ganciclovir es de elección en los casos de encefalitis por citomegalovirus y se reserva el foscarnet para los casos de resistencias. La amantadina y la rimantadina, así como el inhibidor de la neuroaminidasa oseltamivir, se ensayan en la etiología gripal, con diferentes resultados. Existen distintos estudios que recomiendan el pleconaril para los casos de enterovirus.

La *rehabilitación de las secuelas* se iniciará precozmente pasada la fase aguda, ya durante la estancia hospitalaria.

Profilaxis. Las vacunas contra el sarampión, rubéola, parotiditis, poliomielitis, varicela y rabia, pueden evitar las encefalitis producidas por estos virus. También se han conseguido vacunas frente a algunas encefalitis equinas americanas. El suero de convalecientes y la globulina gamma hiperinmune, como prevención, se han ensayado con algún éxito en encefalitis por arbovirus y en la rabia. En la profilaxis de las encefalitis postinfecciosas y postvacunales está demostrada la eficacia de las gammaglobulinas hiperinmunes cuando se administran al comienzo de la enfermedad o en el período de incubación. Otras medidas profilácticas son la lucha contra los insectos en las encefalitis por arbovirus y las normas preventivas generales de cada una de las enfermedades causales.

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

La encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) es una desmielinización inmunomediada del SNC, que se caracteriza por su sintomatología neurológica, de inicio agudo, y por la presencia en RM de una o más lesiones desmielinizantes supra-infratentoriales. Se deben excluir: lesiones sugestivas de un proceso desmielinizante previo, infecciones, vasculitis u otros procesos autoinmunes, y las lesiones que cursan con un segundo episodio de desmielinización del SNC (más allá de los 3 meses). La incidencia es desconocida, pero poco frecuente: alrededor de uno o dos casos por año en un hospital pediátrico. En la adolescencia es algo más frecuente en las mujeres (lo que iría a favor de una etiología autoinmune) y suele predominar en invierno y primavera.

Etiología y patogenia

La *causa más frecuente es la postinfecciosa* (> 70%) pero en muy raras ocasiones se consigue aislar el agente causal. Destacan los virus como el sarampión (EMAD de peor pronóstico), rubéola (incidencia: 1/500), varicela (incidencia: 1/10.000), paperas, virus influenza A y B, VHA, VHB, VHS, VEB, CMV, VIH y coronavirus. Como bacterias: *Mycoplasma pneumoniae* (principal bacteria implicada en la EMAD), *Chlamydia*, *Legionella*, *Campylobacter* y *Streptococcus*. Otra etiología es la postvacunal: clínicamente indistinguible de la EMAD postinfecciosa, aunque es más frecuente en este caso la afectación del SNP. Por último, la idiopática. En cuanto a la *patogenia*, se postula que la desmielinización es secundaria a una respuesta autoinmune desencadenada por una infección o vacunación previas. Epítopos virales, con estructura similar a determinados antígenos de la proteína básica de la mielina, producirían una respuesta inflamatoria. Probablemente exista también una predisposición genética que favorezca el desarrollo de esta respuesta autoinmune. Estos cambios afectan sobre todo a la sustancia blanca (supra/infratentorial y medular), pero también la sustancia gris cortical y subcortical (ganglios basales y tálamo).

Clínica

Aparecen síntomas generales entre 4 y 21 días antes (fiebre, malestar, mialgias, cefalea, náuseas, vómitos e infección respiratoria de vías altas). Los síntomas neurológicos surgen en pocos días: defectos motores (síntoma NRL más frecuente, incluye la insuficiencia respiratoria aunque raramente), alteración del nivel de conciencia, defectos sensoriales, alteraciones urinarias, defectos de pares craneales, convulsiones y otros síntomas como oftalmoplejía, neuritis óptica, mielitis transversa, nistagmus, meningismo, afasia y ataxia.

Exploraciones complementarias. Se practican hemograma, proteína C reactiva, EAB, ionograma, serologías y PCR para los posibles microorganismos implicados (en sangre y LCR). El LCR puede ser normal, pero frecuentemente muestra presión elevada, leucorraquia (de predominio mononuclear, aunque en fases iniciales puede haber predominio polimorfonuclear), hiperproteinorraquia y glucosa normal. En raras ocasiones se pueden detectar bandas oligoclonales (siendo entonces difícil la diferenciación con la esclerosis múltiple) que desaparecen cuando el paciente mejora. El EEG suele estar alterado pero es inespecífico. La *neuroimagen* es determinante para el diagnóstico: el TC se altera a los 5-14 días del inicio de la clínica neurológica, por lo que la precocidad de la RM (cráneo-espinal) la convierte en la imagen de elección, mostrando áreas parcheadas hiperintensas en T2, con o sin edema perilesional (es raro el efecto masa) y todas las lesiones están en el mismo estadio evolutivo (si no es así, se debe pensar en esclerosis múltiple). Los lóbulos más afectados son el frontal (100%) y el parietal (93%), seguidos de la sustancia blanca subcortical (93%), sustancia gris cortical (80%), periventricular (60%), tronco encefálico (47%) y tálamo (40%). La aparición tardía de las lesiones en RM suele sugerir un curso prolongado y resistente al tratamiento habitual.

Diagnóstico diferencial. Si predomina la alteración de la conciencia (con fiebre, convulsiones, alteraciones parenquimatosas en la RM, pleocitosis en el LCR), el principal diagnóstico diferencial se establece con la encefalitis vírica. La existencia de un período de latencia entre los síntomas sistémicos y los neurológicos va a favor de una EMAD. Si predomina la afectación espinal (raro) se hará con el síndrome de Guillain-Barré o con la enfermedad de Devic. A largo plazo debe plantearse la posibilidad de que la EMAD sea un primer episodio de esclerosis múltiple.

Tratamiento

Los corticoesteroides suelen utilizarse, ya que han mostrado una rápida respuesta en determinados pacientes. Se indicarán dexametasona, 0,5 mg/kg/día durante 5-7 días, con disminución gradual durante 1-2 semanas; o metilprednisolona, 20 mg/kg/día durante 1 semana, con disminución gradual durante 4-6 semanas. En casos de afectación extensa, con clínica neurológica grave, puede ensayarse inmunoglobulina EV (400 mg/kg/día durante 5 días o 1.000 mg/kg/día durante 2 días). En casos muy seleccionados con mala evolución a pesar del tratamiento anterior se ha realizado plasmaféresis. No hay que descuidar el tratamiento de soporte, así como de la infección que ha desencadenado el proceso desmielinizante (eritromicina, aciclovir, según la sospecha clínica).

El *pronóstico* suele ser favorable, con recuperación completa en semanas o meses en aproximadamente el 70-80% de los casos. Si quedan *secuelas*, éstas suelen ser leves (no incapacitantes) y se relacionan sobre todo con el grado de afectación medular y la existencia a nivel supratentorial de grandes lesiones confluentes > 5 mm en la sustancia blanca. La mortalidad se sitúa entre el 10-30% (en países desarrollados, la mortalidad es mínima). Existe la probabilidad de recaída entre el 1-25% de los casos según las series, especialmente por supresión rápida de los corticoides.

ENCEFALITIS VÍRICAS LENTAS

En clínica humana, existe un pequeño grupo de estas encefalitis con demostrada etiología viral y otras donde es probable aunque no existan todavía pruebas de transmisión experimental, ni comprobación directa del virus o de anticuerpos específicos, como ocurre con la esclerosis lateral amiotrófica. La demostración de etiología por virus lentos (y, más recientemente, priones, véase cap. 6.12), fue establecida primero en dos entidades poco frecuentes, las *encefalopatías subagudas espongiformes víricas o enfermedad por priones*: el kuru (enfermedad descrita en los aborígenes de Nueva Guinea) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ambas catalogadas también como demencias transmisibles, que asocian a este síndrome un cuadro extrapiramidal con movimientos coreoatetósicos y mioclonías. Posteriormente, fue demostrada la etiología viral en otras enfermedades producidas por virus bien conocidos, pero con una expresividad anómala: leucoencefalopatía progresiva multifocal (enfermedad desmielinizante asociada a papovavirus, que complica a otras de tipo sistémico, como enfermedades linfoproliferativas y autoinmunes, tratamientos inmunodepresores, tumores del SNC), la encefalopatía del VIH, la panencefalitis esclerosante subaguda (asociada al virus del sarampión) y la panencefalitis rubeólica progresiva, similar a la anterior, pero de diferente etiología. Este tema ha sido revisado en el capítulo 6.12. La panencefalitis esclerosante subaguda durante mucho tiempo fue la más representativa de este infrecuente grupo, recibiendo otros nombres, siendo también empleado el de leucoencefalitis esclerosante subaguda de Van Bogaert. La Figura 23.8.5 recuerda una manifestación electroencefalográfica característica: los complejos de Rademecker.

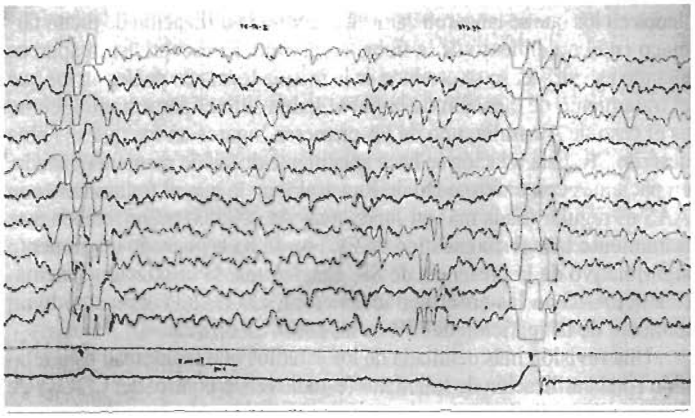


Figura 23.8.5. Complejos de Rademecker en el EEG.

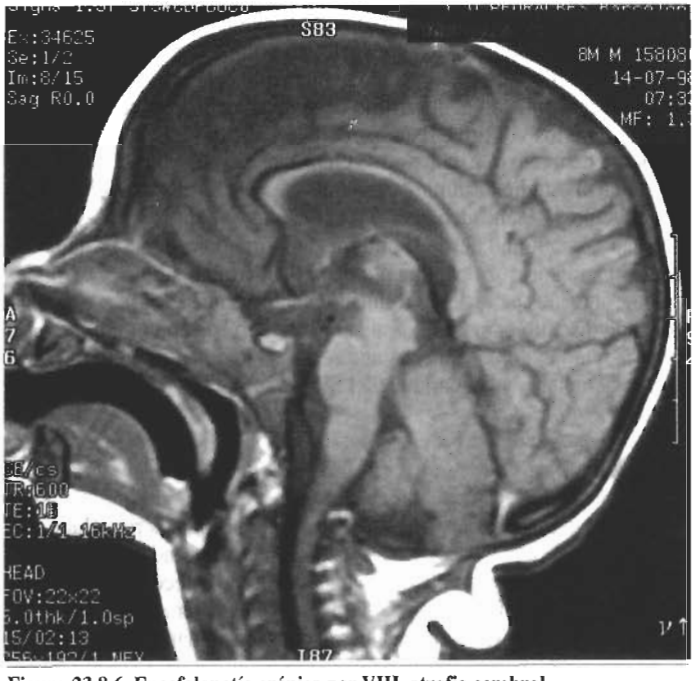


Figura 23.8.6. Encefalopatía crónica por VIH, atrofia cerebral.

Infección nerviosa por VIH

El sistema nervioso es especialmente susceptible a la infección por el VIH, en especial durante los primeros meses de vida. Las manifestaciones neurológicas confieren un mal pronóstico a la infección y suelen asociarse a las formas graves de enfermedad (véase cap. 4.5). La prevalencia y gravedad de las manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por el VIH es variable y se correlaciona con el estadio de la enfermedad, la edad de inició de la clínica, su velocidad de progresión y la edad del paciente. La forma clínica más grave y característica de afectación neurológica en los niños infectados es la encefalopatía progresiva asociada al VIH, que constituye uno de las enfermedades diagnósticas de SIDA, cuya incidencia ha disminuido con la introducción de los nuevos fármacos antirretrovirales. Sin embargo, la mayor supervivencia de los pacientes puede determinar un incremento de complicaciones secundarias a la infección del SNC por toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, CMV, así como por accidentes vasculares y tumores (linfoma). La etiopatogenia de la encefalopatía progresiva asociada al VIH no está aún del todo clara, auque investigaciones recientes destacan el papel de las quimocinas y sus receptores. El punto común de muchos de los mecanismos involucrados en la lesión neuronal es la alteración de la vía del N-metil D-aspartato.

Encefalopatía progresiva asociada al VIH. Se presenta, por lo general, antes de los 3 años. La sintomatología puede ser precoz, antes de los 2 meses; sin embargo, la edad media es de 19 meses. Las manifestaciones clínicas características de esta entidad incluyen retraso o interrupción del desarrollo psicomotor, disminución del perímetro craneal o atrofia en los exámenes de neuroimagen (Fig. 23.8.6) y manifestaciones motoras. La afectación piramidal es característica con aumento de los reflejos e hipertonía predominante en extremidades inferiores. En los niños mayores suele presentarse como un trastorno de la marcha y, menos frecuentemente, como ataxia. En lactantes pequeños suelen estar presentes al comienzo una alteración del ritmo del sueño, irritabilidad y labilidad emocional. Para establecer el diagnóstico de esta entidad, es preciso que la clínica persista al menos durante dos meses. El diagnóstico precoz e inicio de tratamiento antirretroviral mejora su pronóstico. Los adultos jóvenes y adolescentes pueden presentar, en la fase de infección aguda, una clínica de *meningoencefalitis vírica*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez F. Meningitis aséptica y encefalitis. En: Castro Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999. p. 117.
- Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 (Suppl 2): 48A-56A.
- Böttner A et al. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1126-32.
- De la Loma A. Meningitis linfocitaria en España: posible situación epidémica en el año 2000. *Med Clin* (Bar) 2002; 118: 694-5.
- Eppes SC et al. Caracterización de la meningitis de Lyme y comparación con la meningitis viral en los niños. *Pediatrics* (ed esp) 1999; 47: 297.
- Geskey JM, Thomas NJ. Amantadine penetration into cerebrospinal fluid of a child with influenza A encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 270-2.
- Gómez Sánchez E, Mateos Beato, Sánchez Díaz JI et al. Encefalomielitis aguda. Experiencia de un hospital terciario español. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 203-11.
- Kurana D, Melvin J, Kothare S et al. Encefalomielitis diseminada aguda en niños. *Pediatrics* (ed. esp) 2005; 60: 105-11.
- Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2003; 112 (1 Pt 1): 206.
- Miller C et al. The epidemiology of sub acute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1990-2002. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1145-8.
- Navarro JM et al: Meningitis por el virus Toscana en España: descripción de 17 casos. *Med Clin* (Barc) 2004; 122: 420-2.
- Newland JG et al. The child with aseptic meningitis. *Pediatr Case Rev* 2003; 3: 218-21.
- Palomeque A. Meningitis asépticas y encefalitis. Síndrome de Reye. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1713 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Palomeque A. Meningitis asépticas y encefalitis. Síndrome de Reye. En: Cruz M. et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 793.
- Salomón T. Flavivirus encephalitis, current concepts. *N Engl J Med* 2004; 351: 370-8.
- Steiner I. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005; 12: 331-43.
- Trallero G. First epidemic of aseptic meningitis due to echovirus type 13 among Spanish children. *Epidemiol Infect* 2003; 130: 251-6.
- Valyi-Nagi T, Dermody TS. Role of oxidative damage in the pathogenesis of viral infections of the nervous system. *Histol Histopathol* 2005; 20: 957-67.

23.9 Síndrome de Reye

F. Carratalá

En la década de 1960 se describió un cuadro clínico en niños y adolescentes caracterizado por vómitos repetidos en el contexto de un proceso vírico banal y que ocasionalmente, cuando parecía que se encontraba en fase de resolución, progresaba a una situación de coma irreversible. Esta evolución era conocida con anterioridad, pero es en este momento cuando se relaciona con cambios anatomopatológicos tales como la infiltración grasa del hígado y edema cerebral, junto con alteraciones bioquímicas recurrentes, cuando se daban unas condiciones ambientales especiales de brotes epidémicos de algún tipo de virus y de la exposición a sustancias, sobre todo salicilatos. Simultáneamente a la comunicación de estos hallazgos, se reivindicó el protagonismo de otros factores desconocidos, y que ya en aquel momento se relacionaron con la presencia de trastornos del metabolismo intermediario no correctamente diagnosticados. En el momento actual, el cuadro clínico del SR se explica mejor patogénicamente como la descompensación de determinadas vías metabólicas de la beta-oxidación mitocondrial, precipitada por agentes infecciosos virales y disparada por la exposición a sustancias que se comportan como tóxicas tales como los salicilatos.

DEFINICIÓN

El SR es una encefalopatía aguda de etiología desconocida, que cursa con una infiltración grasa visceral, especialmente del hígado y que comparte unas características clínicas dominadas por la presencia de vómitos en la fase de resolución de una enfermedad vírica, seguidos de letargia, estupor y coma, acompañados de síntomas evidentes de aumento de la presión intracraneal. Estos síntomas son la representación de una disfunción del metabolismo mitocondrial, especialmente en el tejido hepático, por lo que se suelen acompañar de alteraciones significativas de la función hepática incluida la elevación en suero de las enzimas hepáticas sin elevación significativa de la bilirrubina, y aumento en suero del amonio. Todos estos síntomas se han de presentar por debajo de la edad de 18 años y, en principio, no deben tener una mejor explicación, ni deben ser atribuibles a trastornos de etiología inflamatoria o infecciosa que afecte al SNC. Esta definición, empleada por la mayoría de los estudios epidemiológicos y basados en los del *Centers for Control Diseases and Prevention* CDC en EE.UU., tiene importantes carencias de delimitación del trastorno. Así, las características clínicas son comunes a otro tipo de enfermedades con origen en el metabolismo intermediario, y que presentan una sintomatología completamente superponible a la del SR, si es que no se trata del mismo tipo de trastorno. Esto puede haber generado sesgos importantes en la interpretación de la epidemiología y patogenia real de este síndrome.

EPIDEMIOLOGÍA

La presencia del SR se ha asociado a la aparición de brotes epidémicos de virus como influenza B y varicela zoster. En brotes epidémicos de influenza B en EE.UU. se llegó a cifras de incidencia entre los afectados de 3/100.000. Paralelamente a esta relación infecciosa, se relacionó el aumento de los casos de SR al *consumo de salicilatos* como tratamiento de la fiebre acompañante del proceso viral. Sin embargo, esta relación entre salicilatos y desarrollo del SR se empieza a cuestionar en la misma década de 1970, en la que la mayor parte de la evidencia de esta asociación se basaba en modestas series hospitalarias y casos clínicos. Desde los años 1980, en plena discusión sobre la etiología de la enfermedad, se produjo un descenso en la prevalencia de SR, que fue atribuido a la eficacia de los mecanismos de prevención sanitarios de los países desarrollados en los que se lanzaron campañas contra la utilización de dicho fármaco en el tratamiento de la fiebre en el niño. El escepticismo aparece cuando este descenso se produce de la misma forma en países en los que el tratamiento de elección de la fiebre había sido el paracetamol, como es el caso de Australia, uno de los primeros lugares en los que se había descrito SR. Esta relación se hace igualmente difícil de mantener cuando, en pacientes con enfermedad de Kawasaki, en la que el tratamiento con AAS es regular (nada más en Japón, más de 200.000 niños reciben este tratamiento tras el diagnóstico de EK) no se ha registrado un aumento significativo de la presencia de SR. Igualmente, la utilización sistemática del AAS en las enfermedades reumáticas no ha representado un aumento de la aparición del SR en las series analizadas.

Una revisión más detallada de los estudios que mantenían esta relación con la utilización de salicilatos (estudios caso-control del CDC, Yale 1989 y el estudio británico de factores de riesgo, 1988) revisados cuidadosamente evidenciaron la presencia de sesgos importantes. En primer lugar, el que los diagnósticos procediesen de miembros diferentes de equipos asistenciales multidisciplinarios, se traducía en una definición de enfermedad más ambigua y, por tanto, en poblaciones de estudio más heterogéneas. Por otra parte, decidir el momento del inicio del SR se estableció en relación con el desarrollo de síntomas clínicos, como el agravamiento de los vómitos. Esto hacía imposible que se estableciese un momento de inicio que, entre otros efectos de sesgo, tenía el de no considerar en el estudio la administración de algunos *fármacos antieméticos* como factores desencadenantes o precipitantes, ya que éstos se presentaban en un continuo desde la enfermedad viral precedente hasta como manifestación precoz del aumento de la PIC. Ambas situaciones sugieren que, al menos parte de los resultados sobre los que se basaba esta relación, son discutibles si bien, desde el punto de vista epidemiológico, se sigue manteniendo por muchos autores la relación entre la administración de salicilatos y la aparición del SR.

ETIOLOGÍA

Factores infecciosos. Los estudios epidemiológicos respaldan una base infecciosa del SR, y los virus son los principales candidatos. En estudios epidemiológicos amplios se han demostrado infecciones por virus influenza B y A, así como por el virus varicela zoster. Aunque durante algún tiempo se consideraron agentes exclusivos, se han registrado casos de SR con virus parainfluenza, *Coxsackie*, herpes simple y otros. La descripción de brotes epidémicos del virus de la influenza en Japón, que desarrollaban una encefalopatía que no cumplía los criterios del SR, llevó a cuestionar el factor vírico como agente único, y que requiera de forma simultánea de la participación de un factor tóxico desencadenante y la predisposición genética, para que la afectación por el virus se manifieste como un clásico SR. A esto se suma la presencia de casos aislados de SR en comunidades donde, sin embargo, existía una amplia extensión de infecciones víricas de los tipos mencionados.

Sustancias tóxicas. A pesar de que datos epidemiológicos y observaciones clínicas no respaldan de forma inequívoca la relación entre AAS y la aparición del SR, las autoridades sanitarias americanas de la *Food and Drug Administration FDA*, no sólo han desaconsejado el uso de preparados de salicilatos en el tratamiento de la fiebre de niños y adolescentes, sino también la utilización de sales de salicilatos como sustancia añadida a bebidas energizantes de venta libre en el mercado americano. Por otra parte, la relación del uso de *fármacos de empleo común* en pediatría y la presencia de SR, se extiende también al ácido valproico, tetraciclinas caducadas, paracetamol, zidovudina, dianosina y fármacos antieméticos, los cuales han podido tener un papel más relevante del atribuido, dado el amplio uso que se hizo de los mismos en el tratamiento de los vómitos, durante la época más álgida del diagnóstico de este síndrome.

Se han implicado otras *sustancias no farmacológicas*, como la aflatoxina en el desarrollo del SR, de la que se ha demostrado su amplia distribución ambiental como contaminante alimentario, incluida la leche materna. Esto significaría una exposición casi continua de los pacientes a un agente que interferiría en el metabolismo mitocondrial hepático, estableciendo unas condiciones básicas casi permanentes para la acción

Cuadro 23.9.1. Estadios del síndrome de Reye (Huttenlocher PR, Lovejoy, modificado)

Estadios	*Nivel de consciencia*	*Clínica*	*Exámenes complementarios*
I	Letargia	Sigue órdenes verbales. Tendencia al sueño	Elevación de aminotransferasas (AT), mínima elevación del amonio
I	Estupor	Irritable y combativo. Verbaliza inapropiadamente. Neuroimagen (TC)	Elevación establecida de AT, CK, amonio, hipoglucemia (variable)
III	Coma	Postura decorticada (en flexión), espontánea o al estímulo. Pupilas hiporreactivas	Hiperamoniemia franca, elevación importante de AT. Monitorización EEG
IV	Coma	Postura de descerebración mantenida (en extensión)	Monitorización EEG. Monitorización de la PIC
V	Coma	Postura flácida. Apnea	Monitorización EEG

desencadenante de la infección viral. Otras sustancias de las que se ha sugerido un papel predisponente han sido los disolventes de pinturas, el aceite de margosa, hipoglicina y, recientemente, la cereulida.

Enfermedades metabólicas. Los avances en el diagnóstico genético y enzimático de enfermedades metabólicas, como las mitocondriales, anomalías del ciclo de la urea, acidurias orgánicas y anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, ha permitido diferenciarlas de los SR de etiología desconocida con el que comparten buena parte de la sintomatología. La presentación de estas enfermedades metabólicas se ha conocido como síndromes Reye-*like*, y su clínica se ha caracterizado por la presencia de vómitos incoercibles, aparición de cuadros encefalopáticos tendentes al coma y manifestaciones bioquímicas similares, como la hiperamonemia y la hipoglucemia, sin que sea excepcional la infiltración grasa del hígado. De todos estos cuadros metabólicos, aquellos en los que se bloquea la beta-oxidación mitocondrial producen unas manifestaciones clínicas y analíticas indistinguibles de los cuadros clásicos de SR, con la salvedad de que suelen ser recurrentes con frecuencia y se siguen presentando, cuando no son fatales, en la edad adulta.

Etiología desconocida. En el momento actual, se deja poco espacio al clásico SR de etiología idiopática. Se reconsidera el sentido de "síndrome" para referirse a esta situación de encefalopatía acompañada de una degeneración grasa del hígado, a la que se puede llegar por alteraciones metabólicas dependientes de factores etiológicos bien distintos.

PATOGENIA

El mecanismo básico de producción implicaría a los tres factores etiológicos fundamentales: *infección vírica, predisposición genética /metabólica y la acción de un elemento coadyuvante, como la ingestión de los salicilatos*. Las infecciones víricas, por sí solas, han demostrado tener la capacidad de alterar la función celular, especialmente en las células de Kupffer, mediante la liberación de una endotoxina que pondría en marcha una cascada de citocinas, que acabaría liberando un factor de necrosis tumoral. Este mecanismo generaría lesiones en diversas organelas celulares que llevarían al bloqueo de la beta-oxidación mitocondrial que, a su vez, ante la falta de un adecuado débito energético, induciría nuevas lesiones celulares y tisulares. El resultado de estas disfunciones metabólicas sería la infiltración grasa del hígado y la presencia de hiperamonemia. Es conocido que el AAS es metabolizado tanto en la mitocondria como en el retículo endoplásmico del hepatocito, donde induce un efecto inhibidor de la liberación de factores antiapoptóticos y factores nucleares proinflamatorios. A este efecto, habría que sumar el bloqueo de la beta-oxidación del palmitato por inducción proporcional de la dosis de AAS de la enzima hidroacil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) del sistema trifuncional (MTE), efecto que se hace más manifiesto entre los pacientes que padecen el SR. Aparentemente, los niños sanos disponen de una proteína mitocondrial del grupo de las desacopladoras que les permitiría realizar la fosforilación oxidativa en presencia de niveles elevados de salicilatos. Su ausencia generaría una diferencia esencial entre las líneas celulares de niños afectos, comparadas con las de los niños normales.

De este modo, la mitocondria se ve privada de sus necesidades energéticas, lo que impide el mantenimiento del tono de cierre de canales de la membrana interna, lo que activa su apertura indiscriminada que, a su vez, conduce al edema y fallo subsiguiente de la fosforilación oxidativa que acabará con la muerte celular. En el hígado, la ausencia de utilización de los ácidos grasos lleva a su acúmulo intracelular, trastornos en el metabolismo de las carnitinas y aril-carnitinas y a un secuestro intramitocondrial de acetil CoA, mecanismo por el que se llega a las características anatomopatológicas del mismo (véanse Figs. 4 y 5 en Lámina de color XV). En el SNC, mecanismos similares producen un aumento de la PIC con descenso secundario del riego cerebral. Esto provoca una agresión hipóxico-isquémica que será, en buena parte, responsable de las secuelas neurológicas irreversibles detectadas en el 5% de los pacientes con SR.

Se puede decir que el SR es la *expresión clínica del fracaso mitocondrial* inducido por una infección viral, en la que el AAS podría actuar como factor desencadenante. Sin embargo, a pesar de las definiciones al uso, sí se asume la presencia de estirpes celulares con deficiencias moleculares esenciales en los pacientes con SR, al contrario de lo que ocurre en los niños sanos, habría que admitir que, en realidad, el SR no sería más que la expresión clínico-patológica de una enfermedad del metabolismo intermediario.

CLÍNICA

Suele comenzar como un cuadro de características víricas reconocibles, como la influenza o la varicela. Aparece fiebre, no especialmente elevada, síntomas de congestión de vías altas y presencia de dificultad respiratoria que, en ocasiones, se suelen solapar con sintomatología gastrointestinal. Especialmente en el lactante, parece existir una mejoría del cuadro clínico justo antes del agravamiento de la enfermedad. Aparecen vómitos que en poco tiempo se tornan incoercibles y que, a menudo, se suelen relacionar con los síntomas intestinales, que previamente han presentado los pacientes. A partir de ahí, se observa cómo, junto a la persistencia de la fiebre, se detecta un agravamiento del *cuadro letárgico intermitente*, que comúnmente los pacientes febriles pueden mostrar. Después se progresa al estupor, del que se sale puntualmente como consecuencia de los vómitos y la reacción de agitación subsiguiente, comparable al de la deshidratación y la fiebre en cuadros menos graves. El estado mental del paciente se deteriora a un ritmo variable, que puede ser desde pocas horas hasta dos días. El cortejo de síntomas neurológicos se muestra variable dependiendo de la edad del paciente. En el lactante pequeño, la hipoglucemia no cetósica puede dar, como primera manifestación, la presencia de *convulsiones*, previa a los síntomas neurológicos de aumento de la PIC, predominante en niños más mayores en los que el compartimiento craneal tiene nula expansibilidad. Como en muchos casos de encefalitis, los síntomas de confusión, irritabilidad y comportamiento disruptivo iniciales, pueden ser malinterpretados como trastornos del comportamiento y poco valorados como indicadores precoces de la enfermedad en las primeras 24 a 48 horas de su evolución. A partir de este momento, el trastorno presenta, de forma simultánea, manifestaciones del deterioro bioquímico, por la afectación multiorgánica existente, con predominio hepático. Esta evolución repite un patrón muy estable, lo que ha permitido establecer una gradación del nivel de conciencia y los síntomas asociados del SR (Cuadro 23.9.1), que son fundamentales para el establecimiento de las actuaciones terapéuticas y pronóstico del paciente.

Gradación. La evolución clínica del SR se ha establecido clínicamente en cinco fases relacionadas con el nivel de conciencia. El estadio I se caracteriza por la presencia de letargia y donde la exploración neurológica se conserva en el rango de la normalidad. En el estadio II el paciente

se encuentra irritable y estuporoso y las reacciones pupilares comienzan a ser perezosas. Verbaliza inapropiadamente y padece cuadros de tipo alucinatorio. En el estadio III el cuadro ha evolucionado a un coma franco, con posturas de decorticación espontánea o ante estímulos, y desviación conjugada de la mirada. Hasta este punto, los casos leves y moderados pueden evolucionar de forma benigna con posibilidad de resolución espontánea. A partir del estadio IV, el coma se caracteriza por la presencia de signos clínicos de descerebración. En ese momento, el edema cerebral se presenta como el factor predominante y la recuperación espontánea, desde este punto, es improbable si no se practican terapias agresivas para el control del aumento de la PIC. Por último, en el estadio V se establece un coma con flacidez generalizada sin reacción pupilar alguna y ausencia de reflejos óculo-cefálicos. La rápida evolución del paciente a este último estadio ensombrece claramente el pronóstico.

La aplicación de este sistema de puntuación, sin embargo, puede llevar a la omisión del diagnóstico de SR en las formas moderadas del paciente pediátrico. La rápida evolución del cuadro en períodos inferiores a las 24 horas puede sugerir una base séptica que se ha resuelto con la aplicación de tratamientos antibióticos, aunque después no pueda demostrarse con cultivos. Por otra parte, cuando la edad del paciente se sitúa por debajo del año, es frecuente que la sintomatología sea de predominio respiratorio, y los demás síntomas no alcancen relevancia en el contexto del lactante, al que hay que suministrar soporte ventilatorio, como también ocurre en el debut de algunas enfermedades del metabolismo intermediario.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Si bien el diagnóstico del SR es básicamente clínico, algunas anomalías en los exámenes complementarios son características de este trastorno. Es el caso de las alteraciones bioquímicas, cuya evolución corre paralela a la evolución clínica del paciente. En el estadio I se detecta la elevación de las aminotransferasas hepáticas con valores que van desde el doble de lo normal hasta 20 veces. En este momento la hiperamoniemia es leve, al igual que ocurre con el aumento del tiempo de protrombina que, cuando aumenta, indicaría un riesgo de progresión a estadios más avanzados. La elevación del amonio en sangre está, como mínimo, tres veces por encima de los valores normales en momentos iniciales, llegando hasta seis veces en el estadio III. La hipoglucemia no es muy constante, si bien se manifiesta más frecuentemente en niños pequeños y lactantes. La elevación sistemática de la CK sugiere la implicación muscular en el proceso, tanto de las fracciones MM como MB que, si bien no son constantes, pueden decuplicar los valores basales. Las cifras de bilirrubina, ácidos orgánicos de cadena corta, ácidos dicarboxílicos y aminoácidos en sangre y orina pueden estar elevadas. Las anomalías del EEG, aunque inespecíficas, suelen correr en paralelo al deterioro progresivo del sistema nervioso, especialmente cuando las necesidades terapéuticas requieran la sedación y relajación del paciente, lo que impediría la valoración clínica.

La determinación de la PIC, especialmente la intraparenquimatosa, al igual que el EEG, puede ser de ayuda en la monitorización de la enfermedad y establecimiento del pronóstico más allá del estadio III. En las primeras fases del cuadro TC resulta orientativa, ya que presenta los signos de aumento de la PIC habituales, como el descenso del tamaño del sistema ventricular y reducción de los espacios fisiológicos intracraneales. El estudio de LCR no presenta anomalías significativas y, además, la realización de la punción puede entrañar cierto riesgo. El recuento celular del hemograma puede reflejar anomalías relacionadas con el episodio desencadenante. La investigación de sustancias tóxicas no debe limitarse a los salicilatos, sino a otros fármacos que interfieren en la función mitocondrial, como los antirretrovirales, anticonvulsivantes y drogas de diseño.

TRATAMIENTO

Se centra en el soporte vital inespecífico, que tendrá diferentes modalidades y objetivos dependiendo del estadio en el que se presente la enfermedad. Ante los estadios I y II, las medidas de soporte habituales de las situaciones de fiebre y vómitos, como el mantenimiento de perfusiones glucosalinas, puede ser suficiente para dar respuesta a la necesidad de mantener los niveles de glucosa en el rango alto de la normalidad. En el estadio II es probable que se necesite sedación si el paciente muestra signos de agitación. Ésta se puede obtener con la administración de clonazepam o fenobarbital por vía oral. A partir del estadio III, el tratamiento se centra en el manejo del coma (véase cap. 23.7), que se debe realizar en UCI. En ocasiones, cuando en el estadio III se mantiene respiración espontánea con reflejos de tronco normales y escasa repercusión metabólica, sólo es necesario mantener un correcto nivel de perfusión de fluidos. Sin embargo, en este nivel, en pacientes con mayor compromiso metabólico, se debe actuar sobre el soporte ventilatorio y el control de la presión intracraneal. El control de la PIC se puede obtener con bolos o infusiones de manitol con un ajuste de dosis dirigido a bajar la PIC (véase cap. 23.16) por debajo de los 30 Torr. No existe unanimidad de criterios sobre el momento de iniciar el tratamiento con manitol. Parece aconsejable su inicio en fases precoces porque, una vez el edema ha hecho progresar la clínica hasta el estadio IV, la eficacia de estas medidas es controvertida.

Históricamente, se han ensayado muchas terapias que se las ve reaparecer de tanto en tanto, como la realización de punciones subdurales evacuadoras, la administración de fármacos anticomiciales preventivos o la plasmaféresis sanguínea, sin que hayan demostrado una clara mejoría en el pronóstico.

PRONÓSTICO

La mortalidad ha bajado drásticamente en las últimas décadas, debido posiblemente, no sólo a la mejora de las condiciones asistenciales en UCI, sino también a la reducción epidemiológica del SR, lo que ha llevado a que muchos nuevos pediatras no hayan tenido un contacto directo con esta patología. Sin embargo, la tasa de resolución satisfactoria, comprendida entre el 62 y 70%, puede resultar falsamente esperanzadora, ya que lo que sí se ha observado es un aumento en casos de inicio precoz (18 meses). Se sospecha que, como consecuencia de ello, aumentaría la morbilidad, no sólo en déficit neurológico puro, sino también en trastornos neurocognitivos y del comportamiento, que con los perfiles de edad iniciales, quedaban pronto fuera de los seguimientos a largo plazo, asumiéndose que la restitución neuronal era completa. A pesar de que se ha intentado buscar marcadores bioquímicos que revelen el pronóstico en los primeros momentos del cuadro y que, además, guarden relación con la fase clínica, se ha visto que, incluso pequeñas elevaciones del amonio en fases precoces, se pueden asociar a resultados fatales y a la aparición de síndromes neurológicos, especialmente en niños mayores. Es posible que, en el futuro, se asista a unas amplias variaciones en el pronóstico del SR, posiblemente derivadas de la identificación de nuevos trastornos del metabolismo intermediario. Esta circunstancia hará caer las tasas de mortalidad y morbilidad, como ya empieza a ocurrir en los trastornos del metabolismo mitocondrial (véase cap. 23.26).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baldellou Vázquez. Síndrome de Reye. Cuarenta años después. *An Pediatr* (Barc) 2003; 59: 319-22.
- Bever HP, Quek SC, Lim T. Aspirin, Reye syndrome, Kawasaki disease, and allergies; a reconsideration of the links. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1178.
- Casteels-Van Daele M, Van Geet Ch, Wouters C et al. Reye syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 641-8.
- Castro Gago M et al. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Dir. Cruz M. Barcelona: Espaxs, 1999. p. 177.
- Clake JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. 2ª ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
- Glasgow JFT, Middleton B. Leading articles. Reye syndrome - insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 351-3.
- Palomeque A. Meningitis asépticas y encefalitis. Síndrome de Reye, En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1713.
- Swaiman K, Ashwal S, Ferreiro DM. Pediatric Neurology. Principles & Practice. San Luis; Mosby Elsevier, 1999.

23.10 Meningitis bacterianas

A. Palomeque, E. Esteban

Las meningitis bacterianas, supuradas, purulentas o piógenas, incluyen los procesos inflamatorios de las leptomeninges encefálicas y medulares, que cursan típicamente con LCR turbio o purulento, intensa pleocitosis y claro predominio de células polinucleares. Alcanzan su máxima frecuencia en lactantes y párvulos, siendo más raras después de los 10 años. En la edad neonatal revisten caracteres especiales, tanto desde el punto de vista clínico, como etiológico y terapéutico. Los progresos de la antibioterapia han aumentado el índice de curabilidad por encima del 90%, excepto en el período neonatal en que la mortalidad es del 15-20%. El amplio empleo de antibióticos en el tratamiento de rinofaringitis, otitis, sinusitis, bronconeumonías, etc., que representan muchas veces el foco de partida de estas meningitis, ha conseguido disminuir su frecuencia, lo mismo que la parcial vacunación existente. En contrapartida, a causa de esta amplia terapéutica han aparecido nuevos hechos clínicos, como su posible evolución con LCR claro o escasamente turbio, sin gérmenes, lo que hace difícil el diagnóstico etiológico y el oportuno empleo del antibiótico específico. Además, en estos casos el análisis del liquor es atípico (pleocitosis escasa, predominio de linfocitos, etc.) y la clínica se encuentra "modificada", siendo los signos meníngeos dudosos o de evolución lenta. Las secuelas más temidas son la hipoacusia (8-10%), retardo mental (1-3%), convulsiones (2-5%), hidrocefalia (1-2%) y espasticidad o paresias. Se ven más frecuentemente en el período neonatal y secundariamente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. El agente principal sigue siendo el *N. meningitidis* en nuestro medio.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Etiología

Las meningitis supuradas son producidas por una gran variedad de agentes bacterianos, cuya frecuencia relativa es muy variable. Considerados globalmente los preponderantes son *N. meningitidis* (Fig. 23.10.1), *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, especialmente los dos primeros. En los países desarrollados, las campañas de vacunación masivas frente a *H. influenzae* y *N. meningitidis* C y, más recientemente, *S. pneumoniae*, ha cambiado de forma drástica la distribución de estos gérmenes. Así, hasta 1998, en España la meningitis estaba causada por *N. meningitidis*, seguida de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en tercer lugar. Con posterioridad a esta fecha, desapareció prácticamente la enfermedad invasiva por *Haemophilus* y gran descenso del meningococo C, como había pasado con anterioridad en Estados Unidos. Se espera que esta distribución todavía cambie más en los próximos años cuando se observen los resultados de la campaña de vacunación que se desarrolla desde que se comercializó la nueva vacuna conjugada frente a neumococo en el año 2000 en Estados Unidos y en España. La frecuencia relativa de cada microorganismo depende también de otros factores. El clima y la estación del año influye; el *N. meningitidis* es más frecuente en las épocas frías. Sin embargo, la edad del paciente es el factor que más interviene. En el RN los agentes más frecuentes son el *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Salmonella* y otras enterobacterias. Después del primer año de edad, las bacterias que predominan son: el *N. meningitidis* en todas las edades, el *Haemophilus influenzae* de 3 meses a 5 años y el *S. pneumoniae* también con predominio en los primeros 5 años (Cuadro 23.10.1). La meningitis tuberculosa está expuesta en el capítulo 8.3.

Patogenia

Los microorganismos que invaden las meninges lo hacen procedentes de un foco infeccioso primitivo. La mayor parte de las veces llegan por diseminación hematógena a partir de la presencia de patógeno en la mucosa nasofaríngea. Entre 5-25% de los niños sanos están colonizados por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. Si se produce una infección viral a este nivel se puede facilitar el paso del germen al torrente circulatorio. Se puede producir infección en diferentes localizaciones, entre ellas, las meninges. En otras ocasiones alcanzan las meninges por propagación de continuidad a partir de un foco infeccioso próximo, como otitis, sinusitis y mastoiditis e incluso implante coclear.

Para la penetración de las bacterias en el encéfalo y meninges es necesario que se produzca el fracaso de la *barrera hematoencefálica*. Esta teórica barrera está formada por el endotelio de las paredes de los capilares del SNC, cuya constitución anatómica determina una permeabilidad menor de la que es habitual en otros territorios orgánicos. El factor anatómico más importante está constituido por los "pies terminales de los astrocitos". Apoyados en la pared de los capilares determinan la formación de una especie de membrana que recubre la pared capilar en casi toda su extensión. La *función de la barrera hematoencefálica* (BHE) consiste en mantener constante el medio ambiente de las neuronas, cuyo funcionalismo se afecta por la composición iónica del líquido que las baña. La plenitud funcional de esta barrera sólo se alcanza pasada la edad del lactante. Especialmente en el RN presenta notable inmadurez que determina una permeabilidad anormal. Se comprende la trascendencia de la inmadurez de la BHE, que explica la repercusión sobre el sistema nervioso de la fiebre, los trastornos del equilibrio ácido-básico, los estados de cetosis, los cambios iónicos y la hiperbilirrubinemia, de lo que resultan síntomas clínicos alarmantes, alteraciones del EEG y a veces graves secuelas. Por otra parte, son frecuentes los factores que anulan la eficacia de la BHE. Destacan los tumores, la irradiación, la anoxia, la acidosis, los traumatismos craneales y muchas infecciones. Una consecuencia práctica es que, en estas condiciones, atraviesan la BHE las células de la inflamación y muchos fármacos que no la pueden cruzar en circunstancias normales. El desencadenamiento de una meningitis bacteriana está favorecido cuando la BHE no cumple su misión protectora del SNC, sea por inmadurez en el caso de las meningitis neonatales, sea por alteración secundaria por algunas de las circunstancias arriba mencionadas, entre ellas la misma agresión bacteriana o una infección viral previa. La Figura 23.10.2 recuerda la importancia del trastorno de la BHE en las menin-

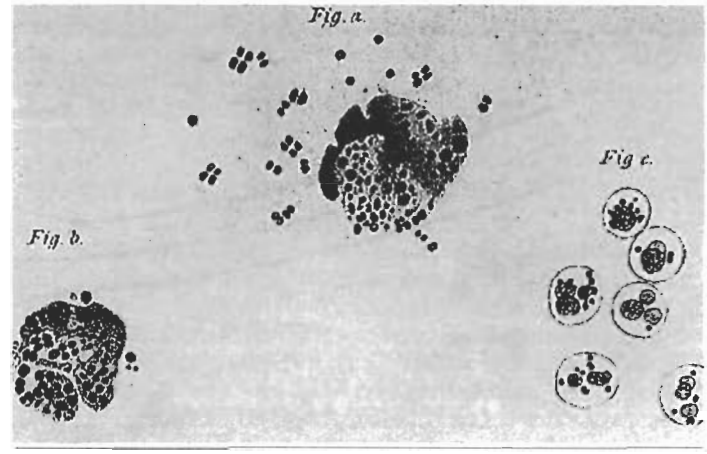


Figura 23.10.1. ***Neisseria meningitidis*, tal como fue dibujada por Weichselbaum en 1887.**

Cuadro 23.10.1. Incidencia de las meningitis bacterianas según edad. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, 2000-2004

	< 12 m	*1-5 años*	*> 5 años*	*Total*
Meningococo	66%	47%	86%	62%
Haemophilus	4%	9%	0	6%
Neumococo	14%	33%	10%	20%
Otras (estafilococo, estreptococo y BGN)	14%	9%	5%	11%
Total (nº casos)	42	65	38	145

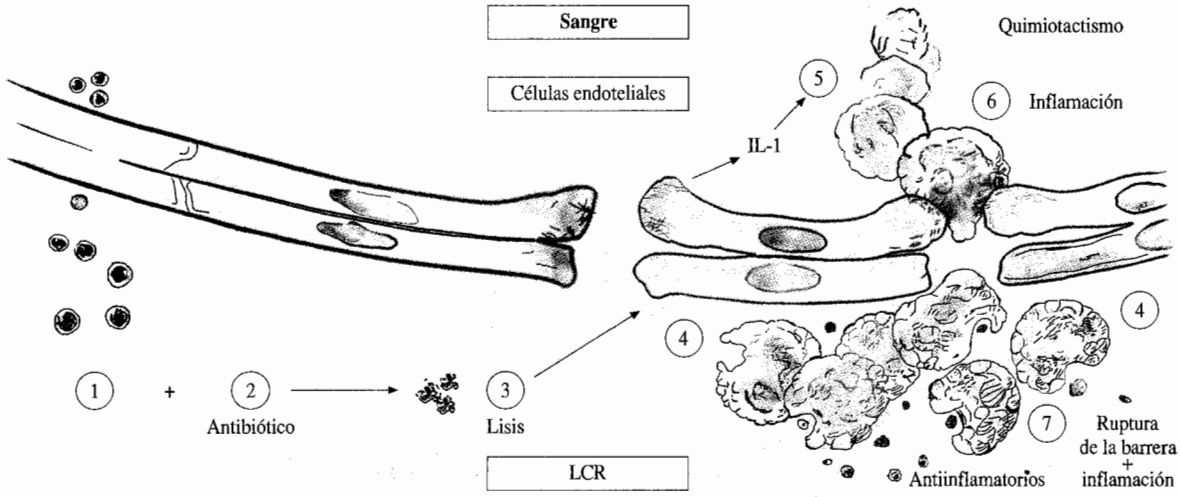


Figura 23.10.2. Fisiopatología de la meningitis supurada. 1) Las bacterias penetran en el SNC. 2) Antibiótico en el cerebro. 3) Lisis bacteriana por la acción del antibiótico. 4) Los restos bacterianos provocan fenómenos inflamatorios en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, liberando IL-1, que atrae a los leucocitos (5). 6). La alteración del endotelio consuma la ruptura de la barrera hematoencefálica, de modo que los gérmenes patógenos y las células de la inflamación pueden aumentar sus acciones patógenas (7); lo que inhiben los antiinflamatorios (corticoides, AINE).

gitis, su acentuación en el curso de la antibioterapia y el interés de la medicación antiinflamatoria. Entre ellas destacan las infecciones virales, que pueden abrir la puerta de entrada a la infección bacteriana de las meninges.

Anatomía patológica

Llegados los microorganismos al SNC, se produce la inflamación purulenta de las meninges aracnoideas y piamadre, con aparición de un infiltrado leucocitario y un exudado purulento, que se extiende por la base y superficie de ambos hemisferios. Se liberan componentes de la membrana celular al espacio subaracnoideo que desencadenan la cascada inflamatoria con liberación de citocinas, entre ellas el TNF e interleucina 1. Se aumenta la permeabilidad de la BHE, pudiendo aparecer edema cerebral e hipertensión intracraneal. La infección puede alcanzar los ventrículos, dando lugar a una ventriculitis; las adherencias que se producen llegan a obstruir las vías de circulación o reabsorción del liquor, ocasionando una hidrocefalia. Adherencias y bridas inflamatorias se producen también en otras zonas y dan lugar a la formación de tabicamientos, con constitución de celdas, en las cuales el pus y los gérmenes patógenos quedan aislados, persistiendo en ellas la infección de forma prolongada. Se producen igualmente infiltraciones perivasculares, vasculitis y trombosis, que condicionan la presentación de hemorragias cerebrales, zonas de necrosis y derrames subdurales. Las alteraciones producidas por los agentes patógenos en las meninges y en el encéfalo pueden dejar alteraciones irreversibles, que persisten una vez curada la infección. Son el substrato anatómico de las secuelas psíquicas y neurológicas de las meningitis supuradas.

MENINGITIS MENINGOCÓCICA

La meningitis meningocócica o cerebroespinal epidémica es la más frecuente en pediatría, tanto en España como en muchos otros países.

Etiopatogenia

Agente etiológico. Es la *Neisseria meningitidis*. Pertenece, junto con el agente de la gonococia (*N. gonorrhoeae*), a la familia de las *Neisseriaceae*, en las que también están incluidos agentes patógenos menos temibles: *Acinetobacter*, *Branhamella* o *Moraxella*. La *N. meningitidis* es un diplococo intracelular gramnegativo, con forma de granos de café. Es productor de endotoxinas, se comporta como aerobio y es muy sensible a los agentes externos. Su escasa resistencia a la temperatura ambiente se ha de tener en cuenta al realizar los cultivos.

Existen diferentes serogrupos en función del polisacárido capsular: A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, H, 1, K, L y W135. Los A, B y C son los más patógenos y los que se aíslan en casi todos los enfermos. Recientemente han cobrado importancia los serogrupos Y y W135. El A, antiguo productor de la mayoría de las epidemias, ha sido desplazado, casi totalmente, por el B y C en Europa, en EE.UU. predominaba el C y A, y en África y Asia, el A. La tasa de incidencia en Cataluña de enfermedad meningocócica en 2003 fue de 2,5 casos/100.000 habitantes, según el registro de enfermedades obligatorias. En España ha disminuido la incidencia de meningococo C en los niños tras la introducción de la vacuna en otoño del 2000 en el calendario vacunal, a raíz de la última epidemia en 1996-1997. Esto ha sido más evidente en niños menores de 10 años, mientras que en el grupo de niños no vacunados y en pacientes de mayor edad aumentó la tasa de ataque. Por este motivo, en algunos países se ha aumentado la edad de vacunación. Se pensó que tras la vacunación frente al serogrupo C habría un riesgo de aumento de casos por meningococo B ya que podría ocupar su nicho biológico, pero esto no ha sucedido hasta el momento. Es preocupante el cambio en el perfil antigénico de las diferentes cepas de *N. meningitidis*, sobre todo ante la fabricación de las vacunas. La incidencia del meningococo B costará de modificar debido a que es difícil fabricar una vacuna por su escaso poder inmunógeno y porque es químicamente igual a un polisacárido que se expresa en el tejido neuronal fetal. Los brotes epidémicos se describen cada 8-10 años. La *estación del año* en que se presentan es al final de invierno y principio de primavera, aunque pueden observarse casos esporádicos en cualquier época del año. La edad de máxima incidencia son los 4 primeros años, en que aparecen más del 50% de todas las meningococemias. Además, la edad influye en la gravedad: mayor cuanto más pequeño es el niño.

Contagio. Se verifica de manera directa por las gotitas de Pflügge expulsadas por los enfermos o, con mayor frecuencia, por portadores sanos. Parece que existen más portadores en la población adolescente, fumadora y con condiciones de hacinamiento. La transmisión por mecanismo indirecto es casi imposible, debido a la labilidad del *N. meningitidis*, que muere rápidamente fuera del organismo. En circunstancias normales se encuentran *N. meningitidis* en la faringe del 1-5% de la población pero, durante la época de epidemia, este porcentaje aumenta hasta el 30-40% y, en las personas que rodean al enfermo, llega a alcanzar el 60%. La inmunidad antimeningocócica depende, fundamentalmente, de los anticuerpos IgA secretorios (defensa local), de los IgG séricos de acción bactericida y del complemento. La mayoría de RN tienen anticuerpos bactericidas que persisten hasta los 3 meses, explicando la poca frecuencia de la infección meningocócica a esta edad. De 3 a 8 meses no se detectan anticuerpos. A partir de los 8 meses aumenta progresivamente el porcentaje de niños que los presentan y, a la edad de 5 años, el 97% de los niños tienen niveles protectores de anticuerpos. De ahí la menor incidencia de meningitis meningocócica después de esta edad.

Figura 23.10.3. Opistótonos en meningitis meningocócica.

Figura 23.10.4. Lesiones purpúricas petequiales y tromboembólicas en la sepsis-meningitis meningocócica.

Puerta de entrada. Habitualmente es la rinofaringe donde los meningococos causan una sintomatología banal de tipo catarral. Estos microorganismos, además de su complejo lipoproteinalipopolisacárido, responsable de los 15 antígenos antes citados, y de la producción de endotoxina, poseen fimbrias, gracias a las cuales consiguen su adherencia al epitelio de la mucosa de vías respiratorias altas. Desde la región nasofaríngea pasan a la sangre, donde se multiplican produciendo una sepsis, con ulterior localización en las meninges o en otros tejidos, principalmente en la piel, mucosas, pericardio y peritoneo. El curso de la infección meningocócica dependerá en gran parte del estado inmunitario y de la activación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; si existe una buena inmunidad frente a la infección, sólo van a presentar manifestaciones leves en forma de rinofaringitis, catarro de vías respiratorias superiores o cuadros extrameníngeos localizados o, rara vez, la infección evoluciona como una sepsis lenta. Por último, los cuadros hiperagudos, de sepsis fulminante, en los que el niño puede fallecer en pocas horas, son producidos por *N. meningitidis* extraordinariamente virulentos o bien, en algunas ocasiones, por sufrir el paciente defectos del complemento o déficit de anticuerpos.

Clínica

La sintomatología varía de acuerdo con los datos etiopatogénicos expuestos. Así, habrá cuadros de predominio séptico (signos cutáneos, inestabilidad hemodinámica hasta llegar al choque) y otros fundamentalmente meníngeos; los primeros son de evolución rápida, requieren diagnóstico temprano y tienen peor pronóstico; los segundos son más lentos y benignos. El comienzo del cuadro clínico de predominio meníngeo viene señalado por una brusca elevación febril, que alcanza ordinariamente 39-40 °C, pulso rápido, grave sensación de enfermedad y síntomas de afectación meníngea: cefaleas de gran intensidad localizadas especialmente en región occipital y vómitos "a chorro", sin náuseas, y que conforman la "tríada meningítica".

A la *exploración* se aprecia rigidez de nuca y signo del trípode, que aumentan conforme progresa la enfermedad, apareciendo en los casos más floridos opistótonos (Fig. 23.10.3) y extremidades inferiores flexionadas en posición de gatillo de fusil. Una tercera parte de los pacientes presentarán inicialmente el temido *exantema petequial* tromboembólico irregular y a veces claramente hemorrágico o necrótico. En ocasiones va precedido por una fase maculosa o maculopapulosa, más frecuente en lactantes; en éstos la meningitis puede comenzar con una crisis convulsiva, hecho que es necesario tener en cuenta, para no incurrir en errores diagnósticos. Aparte de estos síntomas fundamentales, que permiten orientar el diagnóstico hacia un proceso meningítico, existen otros de menor importancia, como irritabilidad, hiperestesia cutánea y fotofobia. El niño se encuentra muy intranquilo, llora o grita ("grito meníngeo") y no permite que lo toquen ni lo muevan de la cama.

Período de estado. Se caracteriza por un aumento de los síntomas anteriores: la rigidez de nuca se intensifica, el opistótonos es más marcado, las cefaleas y vómitos continúan. Los signos de Lasègue, Kernig y Brudzinski son, generalmente, muy positivos, y el sensorio va deprimiéndose, adquiriendo el enfermo un aspecto encefalítico. El edema cerebral que se origina, por su componente encefalítico o vasculítico, puede llegar a producir herniación cerebral, con repercusión sobre tronco encefálico: trastornos respiratorios, midriasis arreactiva, hipertermia y bradicardia, que pueden conducir a enclavamiento y muerte cerebral.

Síntomas cutáneos. Deben ser destacados. Con frecuencia aparece un herpes simple localizado en los labios u otras regiones, aunque suele ser tardío, ya en la fase de estado. Si no marcó el comienzo, podrá apreciarse ahora la erupción roseoliforme, maculopapulosa, tenue y de escasa duración y, más a menudo, un *exantema purpúrico*, que constituye la típica lesión cutánea de las meningococemias. Está formado por petequias o elementos hemorrágicos de mayor tamaño, como una lenteja y más grandes, irregulares, estrellados, de carácter tromboembólico (Fig. 23.10.4 y Fig. 2 en Lámina de color XV). Se distribuyen por toda la superficie cutánea, aunque suelen predominar en las extremidades. Los elementos de mayor tamaño suelen transformarse en flictenas y dejar lesiones necróticas (púrpura necrótica); más rara vez, los elementos son muy grandes y adoptan la forma de púrpura fulminante. Las lesiones cutáneas tromboembólicas son manifestaciones de una púrpura infecciosa angiopática con CID. En ellas pueden demostrarse los meningococos.

En los *lactantes* los signos meníngeos clásicos son discretos o faltan, siendo en cambio de gran valor clínico la hipertensión de la fontanela, que se halla tensa a la palpación e incluso se aprecia a simple vista como abombada sobre el cráneo.

Datos de laboratorio. En el *hemograma* existe una leucocitosis elevada (excepto aquellos cuadros sépticos graves, que cursan con leucopenia, signo de mal pronóstico) con predominio polinuclear y desviación a la izquierda. Existe una elevación de los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la procalcitonina. El LCR es de aspecto turbio, si bien en estadios muy precoces o en enfermos parcialmente tratados puede ser claro (Cuadro 23.10.2). La presión está aumentada con gran

Cuadro 23.10.2. Datos comparativos del LCR en diversos síndromes meníngeos

Síndrome	*Células*	*Glucosa*	*Proteínas totales*
M. bacteriana	↑↑↑ Polinucleares	↓	↑↑↑
M. tuberculosa	↑↑ Linfocitos	↓	↑↑
M. aséptica	↑↑ Linfocitos	↑ o N	↑ o N
Tumor	↑-?	N	↑
Meningismo	N	N	N

pleocitosis (2.000-3.000 o más células, predominando los polinucleares neutrófilos). La albúmina y globulinas se encuentran también muy aumentadas. Los cloruros y, sobre todo, la glucosa aparecerán disminuidos y el ácido láctico (lactato) está elevado (al contrario, en las meningitis de origen viral). El examen directo del frotis pone a veces de manifiesto la existencia de meningococos, en forma de diplococos intracelulares gramnegativos pero, en todo caso y más cuando el niño ha recibido tratamiento antibiótico, se debe recurrir a los antígenos bacterianos (en LCR, sangre u orina) como método rápido y al cultivo, como principal método de diagnóstico bacteriológico, o la técnica de la PCR. En la fase de regresión disminuye la pleocitosis, que se hace de tipo linfocitario, y el líquido se vuelve claro.

Además del cuadro común de *meningitis meningocócica aguda*, existen otros con sintomatología y evolución diferentes:

Sepsis meningocócica grave. En ella es tanta la gravedad de la diseminación hemática meningocócica (la acción endotóxica del meningococo produce una lesión vascular diseminada y un cuadro de CID) con gran expresividad hemodinámica y cutánea, que provoca un diagnóstico precoz, sin dar tiempo a la invasión meníngea y aparición de sintomatología. Los niños enferman de un modo repentino con postración, obnubilación y gravísima afectación del estado general. Existe fiebre alta, palidez, a las pocas horas aparecen las petequias y tromboembolias características del síndrome de coagulación intravascular, pasando rápidamente al estado de colapso y choque. La afección progresa rápidamente y, antes de 24 horas, puede fallecer el niño, sin llegar a presentar signos de meningitis, con choque refractario. El LCR es normal o está muy poco alterado, aunque es posible hallar meningococos en el hemocultivo. Existen casos de sepsis meningocócica menos grave y otros que, en su evolución, pasan a la fatal forma siguiente.

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Es la denominación clásica de una forma de presentación de la sepsis meningocócica con choque refractario, a la que se asocia un *infarto hemorrágico bilateral de las suprarrenales*, que le confiere un pronóstico casi siempre letal. Aparte la mayor intensidad de los síntomas circulatorios, aparecen en la piel unas manchas equimóticas confluentes o livideces cadavéricas *intravitam*, sobre todo en las partes declives del cuerpo, como las que aparecen después de la muerte y que son muy distintas del exantema roseoliforme inicial de la infección meningocócica y de la erupción petequial tromboembólica de la sepsis, con la que se asocian casi siempre. El mecanismo patogénico de estos cuadros, así como de las formas de púrpura fulminante y púrpura necrótica, se basa en la disminución de la capacidad defensiva del organismo, asociada a una especial virulencia del *N. meningitidis* o masividad de la infección. Ello determina la puesta en marcha de una agresión endotóxica masiva, la lesión vascular ya comentada y un cuadro de CID. Es adecuado hablar de síndrome de Waterhouse-Friderichsen ante los siguientes hechos: a) comienzo súbito y evolución de la sepsis en menos de 24 horas, con terminación fatal; b) gran intensidad del componente séptico-tóxico, con hipertermia súbita, obnubilación de conciencia y coma; c) cuadro de choque refractario; d) livideces cadavéricas *intravitam*; e) infarto hemorrágico de las suprarrenales.

Síndromes subagudos. Poco frecuentes y en muchas ocasiones indiagnosticados. Se trata de cuadros febriles con catarro de vías altas, hipertermia y exantema roseoliforme, abortados por un tratamiento antibiótico intercurrente y diagnosticados por hemocultivo de cribaje, asociado a veces a alguna de las manifestaciones señaladas a continuación.

Manifestaciones no meníngeas. La *artritis* meningocócica reactiva aparece en distintos momentos evolutivos, aunque lo habitual es que se inicie en la primera semana, cuando los síntomas meníngeos empiezan a declinar. Suele afectar a grandes articulaciones, rodillas, codos, etc.; generalmente es monoarticular. Los síntomas son los propios de una artritis aguda: tumefacción, impotencia funcional, dolor, calor y síntomas de derrame articular; cede en pocos días con el mismo tratamiento de la meningitis. *Otras manifestaciones* metastásicas asépticas son la tenosinovitis, la neumonía, pleuritis, adenitis, endoftalmitis unilateral o, rara vez, bilateral, la endocarditis y pericarditis, que se puede constatar ecográficamente hasta en un 10% de los casos, aunque suele ser asintomática.

Portador. Su prevalencia está sobre el 14% de la población. No produce sintomatología, tiene una duración media de 9 meses y provoca una respuesta inmunitaria suficiente para evitar el paso del meningococo al torrente sanguíneo, pero no para su eliminación de la rinofaringe. La situación ideal sería la presencia en faringe de un meningococo de escaso poder patógeno, pero capaz de producir una inmunidad cruzada para los grupos más agresivos, como son el B y el C.

Pronóstico. Ha mejorado notablemente en el transcurso de los últimos años. Antes de la era antibiótica, la mortalidad era superior al 60% y la mayoría de los niños que sobrevivían lo hacían con grandes secuelas: deficiencia mental, sordomudez, ceguera, etc. Gracias al tratamiento, la mortalidad ya en 1993 era del 7,6% global (9,4% para sepsis y 4% en meningitis). Las *secuelas* han disminuido en proporción similar; la más frecuente actualmente es la hipoacusia (2%). El pronóstico está influenciado por los siguientes factores: a) diagnóstico precoz, para poner en práctica un enérgico tratamiento que evite la instauración del choque y complicaciones; b) terapéutica correcta, en el sentido de emplear dosis suficientes y fármacos eficaces para evitar resistencias bacterianas; c) forma clínica, ya que el pronóstico es mucho más sombrío en los casos de sepsis sobreaguda y en el lactante. En los cuadros con sepsis meningocócica se pueden valorar *datos de laboratorio* para señalar el pronóstico, como procalcitonina, leptina o proteína C reactiva, entre otros.

OTRAS MENINGITIS SUPURADAS

Después de *N. meningitidis*, los agentes etiológicos más frecuentes son *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, seguidos por *Streptococcus*, gramnegativos y *Staphylococcus* (Cuadro 23.10.1). Las meningitis causadas por estos microorganismos presentan características clínicas análogas a las de la meningitis meningocócica, pero difieren en la terapéutica. Son *características clínicas comunes*: comienzo brusco; signos meníngeos manifiestos, si bien suelen ser menos intensos que en las formas meningocócicas, y rareza de cuadro cutáneo; fiebre elevada y afectación del estado general, que suelen preceder a las manifestaciones meníngeas; posible relación con focos sépticos vecinos (otitis, mastoiditis, sinusitis, fístulas de LCR, etc.). Algunas tienen especial tendencia a recidivar y presentar recaídas, lo cual depende en parte del germen patógeno y en parte de la eficacia del tratamiento. El LCR presenta las alteraciones características de las meningitis supuradas: turbio o francamente purulento, pleocitosis elevada de predominio polinuclear, proteínas elevadas, glucosa y cloruros disminuidos. Es posible el hallazgo del agente causal, por frotis directo, cultivo, antígenos bacterianos y, en la actualidad, es muy eficaz la técnica de PCR.

Meningitis neumocócica. La infección neumocócica ha sido revisada en el capítulo 7.6. Ahora interesa señalar que *Streptococcus pneumoniae* es el segundo germen en frecuencia para la etiología de la meningitis bacteriana en la actualidad. Su incidencia es de 0,18/100.000 habitantes/año en la población general y de 7-13,8 casos/100.000 habitantes/año en los menores de 2 años. Un grupo de riesgo son los enfermos con drepanocitosis y esplenectomizados. En muchos casos se evidencian focos previos, como neumonía e infecciones de vías respiratorias

altas, especialmente del oído medio. El cuadro clínico es semejante al de la meningitis meningocócica, si bien los síntomas meníngeos suelen ser menos manifiestos, debido a que el exudado inflamatorio se localiza sobre todo en la base cerebral. Son frecuentes las manifestaciones encefalíticas (coma, parálisis de pares craneales, trastornos vegetativos) y el bloqueo precoz del sistema ventricular, con desarrollo de hidrocefalia. La evolución es tórpida y, dentro de las meningitis bacterianas, es la que tiene peor pronóstico y mayor mortalidad, actualmente alrededor del 6%, por el mayor porcentaje de enclavamiento cerebral. Debido a la riqueza en fibrina de los exudados neumocócicos, es corriente su organización con formación de adherencias. Por esta razón, son más frecuentes las secuelas: parálisis, sordera, retraso mental o hidrocefalia, que también pueden ser debidas a procesos endoarteríticos y malácicos cerebrales. Sobre epidemiología, diagnóstico y tratamiento, véase el capítulo 7.6. Actualmente existe una vacuna que cubre el 80% de los serotipos que causan meningitis.

Meningitis por *Haemophilus influenzae*. El *H. influenzae* tipo b, revisado en el capítulo 8.13, era uno de los agentes que con más frecuencia provocaba meningitis en la primera infancia hasta el año 1998 en que se introdujo la vacuna en España. Desde entonces ha desaparecido prácticamente este germen en numerosas estadísticas. Los casos aislados suelen corresponder a niños no vacunados. La máxima frecuencia corresponde al lactante, entre los 6 y los 12 meses de edad; es rara en el primer trimestre de vida y después de cumplir los 5 años. En gran parte de los casos la enfermedad va precedida o acompañada de infección de vías respiratorias altas. El cuadro clínico es semejante al de las restantes meningitis supuradas, con las salvedades antes comentadas acerca del poco relieve clínico que pueden tener los síntomas meníngeos en el lactante. Con frecuencia ocasiona recidivas y *derrame subdural* (lo que debe sospecharse ante una evolución tórpida). La evolución en los primeros días suele ser lenta, con fiebre persistente y escasa mejoría del LCR. La Eco o TC se indicará en casos con: prolongación de la fiebre, vómitos, retraso en la normalización del LCR, claros signos de hipertensión intracraneal o signos neurológicos focales. El tratamiento es la evacuación si provoca mantenimiento de la infección o hipertensión endocraneal. Puede debutar como sepsis fulminante. Las posibilidades de secuelas son mayores que en las meningitis de tipo meningocócico, sobre todo en cuanto a la hipoacusia (10%). La quimioprofilaxis es similar a la meningocócica.

Meningitis estafilocócica. Muy poco frecuente y generalmente debida a una cepa plasmocoagulasa (+), suele producirse por vía hematógena a partir de focos purulentos localizados en el oído, mastoides, senos, piel, cuero cabelludo, huesos, articulaciones; o por contigüidad en fístulas postraumáticas inadvertidas. Anatómicamente existe una intensa inflamación meníngea con gran exudado purulento y abscesos localizados en cerebro y meninges. El cuadro clínico es grave y la frecuencia de secuelas es elevada. En cambio el *Staphylococcus* plasmocoagulasa (-), muy frecuente en infecciones hospitalarias, RN y en enfermos portadores de derivaciones valvulares (hidrocefalias) o prótesis, es causa de meningitis de evolución subclínica y buen pronóstico. Las infecciones estafilocócicas han sido expuestas con detalle en el capítulo 7.4.

DIAGNÓSTICO DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS

El diagnóstico *genérico* de meningitis suele ser fácil. No obstante, se ha de diferenciar de otros cuadros clínicos de presentación aguda, con vómitos, fiebre alta y grave afectación del estado general, que inducen a pensar erróneamente en una meningitis.

Meningismo. Es una reacción no inflamatoria de las meninges, con hiperproducción de LCR o hipertensión cerebral aguda, sin que en el liquor se halle alteración alguna bioquímica o celular. Este cuadro se presenta, sobre todo, en el curso de algunas enfermedades infecciosas agudas (neumonía, tifoidea, rubéola, exantema súbito), también por la acción de agentes físicos, traumatismos y por la administración de algunos medicamentos, como ácido nalidíxico, tetraciclinas y vitamina A. Otras veces lo que existe es un *falso meningismo*; en este caso falta incluso la hipertensión liquoral. Ejemplo es la pseudomeningitis por intolerancia a la metoclopramida, en la que se trata de espasmos musculares con rigidez, muecas y opistótonos. También ocurre un falso meningismo en algunos lactantes con rinofaringitis, donde junto a la fiebre y vómitos puede aparecer rigidez de nuca por inflamación dolorosa de los ganglios suboccipitales o cervicales. Todas las enfermedades infecciosas con hiperestesia intensa y cefaleas o vómitos pueden prestarse inicialmente a confusión. En ellas una exploración detenida suele aclarar el diagnóstico, aun sin punción lumbar aunque, ante la menor duda, sobre todo en el RN y lactante, es preferible practicarla.

Cuadro 23.10.3. *Score* o puntuación de Boyer

	0	*1*	*2*
Temperatura	< 39,5°	> 39,5°	
Púrpura	No		Sí
Signos neurológicos	No	Sí	
Prot. LCR (g/L)	< 0,9	> = 0,9-< = 1,4	> 1,4
Gluc. LCR (g/L)	> 0,35	< = 0,35-> 0,2	< = 0,2
Leucocitos LCR	<1.000	> = 1.000-< 4.000	> = 4.000
% PMN LCR	< 60	> = 60	
Leucocitos sang/mm³	< 15.000	> = 15.000	
% bandas sang	< 6	> = 6-< 15	> = 15

Valores de: 0-2: repetir punción lumbar a las 24 h; 3-4: iniciar tratamiento antibiótico según estado general; > 5: tratamiento antibiótico.
Otros sistemas de puntuación son los de Leclere, Bjorvath, Glasgow y PRISM.

Diagnóstico etiológico. La anamnesis y clínica pueden ofrecer datos orientadores sobre el agente causal: ambiente epidémico de meningococia, edad, microorganismos entéricos en el RN, *H. influenzae* en lactante pequeño y antecedentes personales o familiares para eliminar tuberculosis. El exantema petequial o tromboembólico hará sospechar *N. meningitidis*, aunque a veces también algunas petequias pueden aparecer en otros procesos: infección por enterovirus, *Echovirus*, otras virosis, sepsis por *H. influenzae*, fiebre botonosa mediterránea, púrpura anafilactoide de Schönlein-Henoch, púrpura trombocitopénica idiopática aguda, enfermedad de Kawasaki, alergia medicamentosa y leucemia. La otitis media es más frecuente en la meningitis neumocócica y la piodermitis o absceso en las meningitis por *Staphylococcus*. Un grupo diferenciado es el constituido por los enfermos *inmunodeprimidos*, sean congénitos o adquiridos; la inmunodeficiencia es el factor común determinante y no va ligada a ninguna etiología concreta. Así se pueden aislar desde gramnegativos a hongos, pasando por *Pneumocystis jiroveci* o *Listeria*. En estos enfermos se debe hacer el máximo esfuerzo para aislar el agente.

El diagnóstico etiológico de certeza se consigue con el *examen bacteriológico* del LCR, aunque también debe practicarse el hemocultivo. Dada la gravedad de la enfermedad y la importancia del tratamiento precoz, la punción lumbar diagnóstica no debe demorarse, excepto cuando existe inestabilidad hemodinámica o hipertensión endocraneal. El examen microscópico directo del frotis de LCR, previa tinción de Gram, permite reconocer en ocasiones el microorganismo en breve tiempo, pero el cultivo y antibiograma son obligados. Actualmente las técnicas de diagnóstico rápido para detectar antígenos bacterianos están estandarizadas para: *N. meningitidis* (aunque con muchos falsos negativos), *H. influenzae*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae*. Existen técnicas de microbiología molecular, siendo la PCR la más utilizada en este momento, siendo una opción segura en pacientes tratados por su alta sensibilidad y mayor rendimiento respecto al cultivo (véase cap. 5.2).

En ocasiones el diagnóstico diferencial entre las meningitis de etiología bacteriana y las virales puede originar algunas dudas por lo que, aparte de estas técnicas, han surgido otras, como la *escala de Boyer* (Cuadro 23.10.3), que puntúa positivamente datos clínicos y analíticos de meningitis bacteriana, aconsejando tratamiento o pauta de espera según los puntos sumados.

Una *segunda punción lumbar* a las 48 horas se practicará en neonatos, en ausencia de mejoría clínica durante ese período, en meningitis neumocócica, en inmunodeprimidos y si persiste fiebre prolongada.

TRATAMIENTO DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS

Hay que considerar la terapéutica causal y los cuidados generales, así como el tratamiento sintomático y de las posibles complicaciones.

Tratamiento etiológico

Comprende el manejo inicial o de urgencia, el tratamiento antibacteriano de las meningitis de etiología desconocida y las medidas específicas para cada agente etiológico. Una peculiaridad a tener en cuenta en el momento de establecer el tratamiento antibiótico es el nivel que alcanza éste en el LCR, lo que en ocasiones puede significar seleccionar un antibiótico diferente del idóneo.

Terapéutica inicial o de urgencia. En todo niño en quien se sospeche clínicamente una meningitis supurada, se realizará inmediatamente punción lumbar (con las limitaciones ya comentadas); si el aspecto macroscópico confirma el diagnóstico o hay imposibilidad de realizarla (con evidencia clínica de meningitis), se administra sin más demora como antibiótico de elección *cefotaxima* (200 mg/kg/día) cada 6 horas por vía EV en los menores de 4 años, si la sospecha (cuadro cutáneo) es de meningococemia; si no es así, se sube la dosis hasta 300 mg para cubrir mejor el neumococo, y se añade *vancomicina* (60 mg/kg/día). *Ampicilina más cefotaxima* en los RN, hasta los 3 meses. Si existen evidencias anamnésicas (tratamiento inmunosupresor, corticoides, enfermedades previas) o exploratorias (focos sépticos, como otitis, osteomielitis, neumonía, pielonefritis, etc.) que permitan sospechar determinados gérmenes patógenos o no habituales, habrá que variar la pauta antibiótica inicial, como se expone en el Cuadro 23.10.4. Cuando no se halla el microorganismo, como ocurre aproximadamente en la tercera parte de los casos, y tampoco es posible obtener una información valiosa a través de los datos epidemiológicos, anamnésicos y clínicos, se mantiene el plan terapéutico inicial. Pasadas 48 horas si no hay mejoría clínica, se practica nueva punción lumbar; si el LCR ha mejorado se continúa el tratamiento inicial. En caso contrario, se cambia o potencia éste. Normalmente la vía de administración es endovenosa y, dependiendo de la sospecha etiológica y de la evolución clínica, se mantiene hasta los 7-15 días.

Niños alérgicos a la penicilina. No deben recibir tampoco cefotaxima ni ceftriaxona. Una alternativa de tratamiento antibiótico empírico es la combinación de aztreonam más vancomicina y, si se establece el diagnóstico de meningitis neumocócica, vancomicina más rifampicina.

Meningitis meningocócica. El antibiótico de elección es la cefotaxima, a dosis de 200 mg/kg/día/6 horas, ya que sólo el 54% son sensibles a la penicilina, utilizando los primeros días la vía EV para mayor efectividad, con una duración habitual de 7 días.

Meningitis por *Haemophilus influenzae*. El medicamento de elección es la cefotaxima a 200 mg/kg/día/6 horas, ya que el porcentaje de resistencias a la ampicilina es muy alto (30%) y progresivo. La duración media del tratamiento será de 2 semanas.

Meningitis neumocócica. El antibiótico de elección es la cefotaxima a 300 mg/kg/día/6 horas (salvo sensibilidad a la penicilina G, que se debe emplear a dosis muy altas, de 500.000 a 1 millón de U/kg/día, ya que hasta el 70% son resistentes), que se complementa con vancomicina a 60 mg/kg/día/6 horas dada la progresiva aparición de cepas resistentes (5%) o intermedias (35%) y mal pronóstico de este germen. La duración del tratamiento será más prolongada siendo la evolución clínica y del LCR lo más determinante. Hay que vigilar, sobre todo en los primeros días de tratamiento, la posibilidad de bloqueo del LCR, que puede comportar hidrocefalia aguda y obligar a su drenaje de urgencia, para no causar un sufrimiento cerebral irrecuperable o el *exitus*, lo mismo que el edema cerebral o vasculitis que pueden originar hipertensión endocraneal con enclavamiento. Por todo ello, estaría indicada la TC craneal en cuanto la evolución sea mínimamente desfavorable.

Cuadro 23.10.4. Meningitis bacterianas. Tratamiento de elección y fármacos alternativos

Microorganismo	*Antibióticos*	*Dosis EV recomendadas*
Bacteroides fragilis	Metronidazol* Cloranfenicol	100 mg/kg/día/6 h 30 mg/kg/día/6 h
Bacteroides (otros)	Penicilina G*	300.000 U/kg/día/4 h
Enterococo	Ampicilina* Imipenem Vancomicina Gentamicina	300 mg/kg/día/6 h 7,5 mg/kg/día/8 h
Klebsiella	Cefotaxima*	200-300 mg/kg/día/6 h
Escherichia coli	Amikacina	15 mg/kg/día/8 h
Haemophilus influenzae	Cefotaxima* Ceftriaxona Ampicilina Cloranfenicol	200-300 mg/kg/día/6 h 100 mg/kg/día/12 h 300 mg/kg/día/4 h 100 mg/kg/día/6 h
Listeria monocytogenes	Ampicilina* Gentamicina Trimetoprim-sulfometoxazol	300 mg/kg/día/4 h 7,5 mg/kg/día/8 h 20 mg/kg/día/6 h (de TMP)
Neisseria meningitidis	Cefotaxima* Ceftriaxona Penicilina G	200-300 mg/kg/día/6 h 100 mg/kg/día/12 h 300.000 U/kg/día/4 h
Proteus mirabilis	Ampicilina* Cefotaxima Gentamicina	300 mg/kg/día/4 h 200-300 mg/kg/día/6 h 7,5 mg/kg/día/8 h
Pseudomonas	Ceftazidima* Amikacina Gentamicina Meropenem Piperacilina-tazobactam	200 mg/kg/día/6-8 h 15-20 mg/kg/día/8 h 7,5 mg/kg/día/8 h 40 mg/kg/día/8 h < 6 meses 150-300 mg/kg/día/8 h > 6 meses 240-400 mg/kg/día/8 h
Salmonella	Ampicilina Cefotaxima* Cloranfenicol	300 mg/kg/día/4 h 200 mg/kg/día/6 h 100 mg/kg/día/6 h
Staphylococcus aureus	Penicilina G Cloxacilina* Vancomicina	300.000 U/kg/día/4 h 200 mg/kg/día/4 h 60 mg/kg/día/6 h
Staphylococcus epidermidis	Vancomicina* Teicoplanina	60 mg/kg/día/6 h 10 mg/kg/dosis/12 h las 3 1as, luego igual dosis/24 h
Streptococcus pneumoniae	Cefotaxima* Vancomicina* Penicilina G Rifampicina	300 mg/kg/día/6 h 60 mg/kg/día/12 h 300.000 U/mg/kg/día/4 h 20 mg/kg/día/24 h
Desconocida (1-3 meses)	Ampicilina + Cefotaxima	300 mg/kg/día/4 h 200 mg/kg/día/6 h
Desconocida (> 3 meses)	Cefotaxima + Vancomicina	300 mg/kg/día/6 h 60 mg/kg/día/6 h

*Fármaco de elección. Para más datos, véanse los capítulos referentes a cada microorganismo.

Meningitis estreptocócica. Tratamiento igual que en la meningitis neumocócica. A veces está relacionada con endocarditis, otitis u otros focos de infección, que requieren la oportuna atención.

Meningitis estafilocócica. Tanto en las formas aisladas como en las superinfecciones estafilocócicas de otras meningitis previas, es importante el antibiograma, ya que el *Staphylococcus* suele ser resistente a la penicilina G (96%). Para los plasmocoagulasa positivos la indicación será cloxacilina o cefazolina y vancomicina; y en los plasmocoagulasa negativos, vancomicina y rifampicina.

Meningitis por gramnegativos. En el caso de *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella* o *Serratia*, los antibióticos fundamentales son: ampicilina (en los casos sensibles), cefotaxima y ceftriaxona. El cloranfenicol está indicado en las meningitis por *Salmonella*; los aminoglicósidos, muy selectivos para este grupo, atraviesan mal la BHE.

Meningitis por *Listeria*. La ampicilina es de elección. Como alternativa se han de tener en cuenta la gentamicina, trimetoprim-sulfametoxazol y meropenem.

En el Cuadro 23.10.4 se ofrece un resumen de los principales fármacos para el tratamiento etiológico de las meningitis supuradas.

Tratamiento del foco. Habitualmente basta el tratamiento antibiótico para lograr la erradicación del foco, al mismo tiempo que cura la meningitis. No obstante, en la meningitis debida a propagación por continuidad de un foco mastoideo, con frecuencia neumocócico, puede haber indicación de terapéutica quirúrgica de la mastoiditis. En las meningitis recidivantes, por ejemplo, por sinus dérmico o quiste epidermoide, las técnicas de neuroimagen son fundamentales.

Tratamiento general y sintomático

Para combatir la hipertermia se usarán de preferencia medidas físicas y antitérmicos. Los sedantes no deben utilizarse para no deprimir al enfermo y enmascarar el cuadro neurológico. La bolsa fría en la cabeza es un buen recurso frente a las cefaleas de cualquier tipo de meningitis. Si predominan los síntomas de hipertensión intracraneal serán prioritarias las medidas diagnóstico-terapéuticas adecuadas (véase cap. 23.17). Se requerirá ventiloterapia, en casos con respiración irregular o grave depresión circulatoria. La alimentación será lo más completa posible, teniendo prudencia los primeros días si hay obnubilación del sensorio o vómitos. La fluidoterapia EV es necesaria para corregir los desequilibrios electrolíticos y ácido-básico. Se administra la solución glucosalina habitual a necesidades basales, excepto en los casos donde exista choque, en los que el tratamiento del mismo es de urgencia.

Corticosteroides. Es un apartado terapéutico resurgido. Clásicamente han sido utilizados en casos con componente de adherencias basales y facilidad para bloqueos como las meningitis neumocócicas y tuberculosas. La dexametasona a 0,15 mg/kg/6 horas parece reducir significativamente la incidencia de sordera en las meningitis por *Haemophilus y neumocócicas*, administrándola en los primeros 4 días (1ª dosis antes de iniciar el tratamiento antibiótico). También se puede administrar a dosis de 0,4 mg a 0,6 mg/kg/dosis durante 2 días. Los antiinflamatorios no esteroideos, al menos experimentalmente, glicerol y otros compuestos, consiguen resultados parecidos, sobre todo en cuanto a la atenuación de la lesión cerebral secundaria por la infección y la lisis bacteriana, acentuada por la antibioterapia. Los avances en el conocimiento de las numerosas citocinas y sus inhibidores llevan hasta plantear la posibilidad futura de curar las infecciones actuando a este nivel, con ausencia de antimicrobianos.

Tratamiento de las complicaciones. Según los diversos accidentes evolutivos, será preciso completar los esquemas terapéuticos anteriores: a) en los casos de *sepsis sobreaguda* con fracaso circulatorio, se aplicarán los recursos revisados en el capítulo 5.8. b) El *derrame subdural* será valorado por si debiera drenarse. c) En la *hidrocefalia obstructiva* se puede intentar el drenaje de LCR por punción ventricular, o mejor una derivación externa. d) La *meningitis recidivante* requiere investigar la causa (tratamiento incorrecto previo, foco séptico ótico o sinusal, fisura de peñasco o etmoides postraumática, tracto dérmico sinusal congénito a nivel de espina dorsal o cráneo, síndrome de carencia de anticuerpos, déficit de complemento) y aplicar el tratamiento médico o quirúrgico necesario. Si se trata de una sobreinfección, se actuará según el agente causal (*Staphylococcus, Streptococcus*) y orientación del antibiograma. e) La *hematuria* (clásica *nefritis focal* séptica) obliga a evitar o disminuir los antibióticos nefrotóxicos, aminoglucósidos especialmente. f) Las *secuelas sensoriales, psíquicas, comiciales* o *motoras* se tratarán y estudiaran según las orientaciones dadas a propósito de la parálisis cerebral infantil (véase cap. 23.12).

Profilaxis de la meningitis por meningococo y *Haemophilus*. Debido a la gran difusión del meningococo entre la población, las medidas de aislamiento de los enfermos son insuficientes para prevenir la propagación de la enfermedad. Por ello hay que insistir en la conveniencia de lograr una profilaxis de disposición en sus dos posibilidades: la quimioprofilaxis y la vacunación (véanse caps. 5.3 y 5.4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blanco Quirós A, Casado Flores J, Nieto Moro M et al. Sepsis meningocócica en pediatría. Parámetros asociados a mala evolución. *An Pediatr* (Barc) 2004; 61: 305-13.
- van Brakel MJ, van Vught AJ, Gemke RJ. Pediatric risk of mortality (PRISM) score in meningococcal disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 232-6.
- Cano R, Larrauri A, Mateo S et al. Impact of meningococcal C conjugated vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004; 9: 11-5.
- Coria JJ et al. Actualidades en el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000; 57: 292-303.
- Feigin RD. Use of corticosteroids in bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 355-7.
- Luaces C et al. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatrica* 1997; 86: 26.
- Moraga FA. La enfermedad meningocócica en el niño. Barcelona: Prous, 1997.
- Navarro Alonso JA. Perspectivas de la vacuna frente al meningococo B. *Vacunas* 2000; 1: 10-3.
- Palomeque A. Meningitis bacterianas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1725 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Palomeque A. Meningitis bacterianas. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 798.
- Palomeque A et al. Secuelas auditivas y electroencefalográficas tras meningitis bacteriana. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 89.
- Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG et al. Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med* 2003; 349: 435-45.
- Soult Rubio JA et al. Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 315-20.
- Soult Rubio JA, Muñoz Sáez M. Enfermedad meningocócica invasora. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 297-303.
- Vázquez Moreno JA. Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo de serogrupo C en España. *An Esp Pediatr* 2002; 57 (Supl 1): 3-6.
- Villó Sirerol N et al. Enfermedad invasiva por Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae serotipo b. Estudio retrospectivo de 12 años. *An Pediatr* (Barc) 2004; 61: 150-5.

23.11 Absceso cerebral

F. Álvez

Es una infección focal, intracerebral, relativamente infrecuente en niños pero no exenta de gravedad y potencialmente fatal aun con los avances diagnósticos y terapéuticos disponibles. Los microorganismos causales llegan al cerebro por contigüidad desde infecciones próximas, por una siembra hematógena desde un foco distante, tras traumatismos craneales o cirugía craneal, aunque en ocasiones no se identifica una puerta de entrada. El desarrollo y alcance de la infección en el parénquima cerebral depende de la cantidad de gérmenes a los que el paciente está expuesto, de su virulencia, del estado defensivo del paciente y de los recursos diagnósticos y terapéuticos. Éstos incluyen un alto índice de sospecha, la disponibilidad de pruebas de neuroimagen, tipo de técnicas quirúrgicas, mejores métodos de cultivo y nuevos antibióticos.

Los abscesos cerebrales (AC) pueden presentarse a cualquier edad. Alrededor de la cuarta parte suceden en niños menores de 15 años de edad, con una mayor incidencia entre los 4 y 7 años.

ETIOPATOGENIA

Vías de infección. El cerebro tiene un cuantioso aporte de sangre y una barrera hematocerebral relativamente impermeable, haciéndolo resistente a las infecciones bacterianas. La inducción de un AC requiere la inoculación directa de determinados microorganismos en el cerebro, en la mayoría de los casos en relación a unos procesos o causas predisponentes que son la puerta de entrada, siendo su identificación una ayuda substancial tanto para el probable diagnóstico etiológico como en la selección del tratamiento antibiótico empírico (Cuadro 23.11.1). Los estreptococos (aerobios y anaerobios) causan el 50-70% de los AC en niños, con una flora mixta en hasta un 39% de los aislamientos. La infección puede alcanzar el compartimento intracraneal por varias rutas:

1. Focos supurativos contiguos parameníngeos de procedencia otorrinolaringológica (infecciones de oído medio, senos paranasales y mastoides) y dentales. Existe una vía alternativa en la entrada de bacterias como es el sistema venoso emisario que drena estas áreas, con un flujo directo o retrógrado hacia los sistemas venosos del cerebro o como la tromboflebitis de las venas mucosas que puede llegar a comprometer las venas cerebrales permitiendo la transmisión de la infección. Las bacterias debidas a un foco sinusal y que suelen infectar el lóbulo frontal son: estreptococos aerobios, sobre todo *S. milleri*, estreptococos anaerobios, *Haemophilus*, *Fusobacterium* y bacteroides. Si el origen es otogénico o mastoideo, causa AC preferentemente en lóbulo temporal o en el cerebelo por los mismos microorganismos citados antes más enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* y con una tendencia a que se aíslen varios gérmenes, sobre todo estreptococos y anaerobios. Los focos infecciosos dentales son una causa rara de AC en niños y son debidos sobre todo a estreptococos y anaerobios como *Actinomyces* y *Fusobacterium*.
2. Por bacteriemia y diseminación hematógena desde focos distantes. Siembras metastásicas con tendencia a causar lesiones múltiples o multiloculadas, especialmente en el territorio de la arteria cerebral media aunque puede afectarse cualquier lóbulo cerebral. Es una puerta de entrada que puede suceder en niños con endocarditis bacteriana y aquellos con cortocircuitos de derecha a izquierda o pulmonares, especialmente en las cardiopatías congénitas cianóticas. Cualquier enlentecimiento vascular que propicie infartos focales y la reducida oxigenación arterial que sucede en estos pacientes causa un aumento del hematocrito y de la viscosidad sanguínea que provoca áreas focales de isquemia y un nicho para el desarrollo de la infección. Los microorganismos habituales por esta vía son: estreptococos (*viridans* y anaerobios), *Staphylococcus aureus* (más frecuente con endocarditis) y, ocasionalmente, *Haemophilus*. Los AC de este origen son raros en niños menores de 2 años y, además, como a muchos niños se les realiza precozmente una corrección quirúrgica de su defecto cardíaco, la incidencia en este grupo de pacientes también ha descendido.

Existe el riesgo de diseminación hematógena de estreptococos, *Actinomyces* o *Fusobacterium* desde focos infecciosos de pulmón (empiemas, bronquiectasias, abscesos, neumonías), de estreptococos, enterobacterias o anaerobios por focos intraabdominales o bien ente-

Cuadro 23.11.1. Absceso cerebral: microbiología y tratamiento antibiótico

		Tratamiento inicial antibiótico empírico	
Factor predisponente	***Microorganismos habituales***	***Antibiótico***	***Paso a tejido y absceso cerebral***
Infección senos paranasales	Estreptococos aerobios (*S. milleri*) y anaerobios, *Haemophilus*, *S. aureus*, *Fusobacterium*	Cefotaxima o ceftriaxona más metronidazol con o sin vancomicina	Bueno/suficiente Bueno Suficiente
Infección otomastoidea	Estreptococos aerobios (*S. milleri*) y anaerobios, *Haemophilus*, *S. aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas*	Cefepima o ceftazidima más metronidazol con o sin vancomicina	Bueno/suficiente
Abscesos dentales	Estreptococos y anaerobios (*Actinomyces* y *Fusobacterium*)	Penicilina G sódica más clindamicina	Suficiente Bueno
Foco distante Diseminación metastásica	CCC: estreptococos *viridans*, *S. aureus* Pulmonar: estreptococos, *Actinomyces*, *Fusobacterium* Abdominal: estreptococos, enterobacterias, anaerobios Vías urinarias: enterobacterias, *Pseudomonas*	Según puerta de entrada: cefotaxima o ceftriaxona más vancomicina con o sin clindamicina o metronidazol Alternativa a cefalosporina 3G: cefepima o meropenem	Bueno/suficiente
Trauma craneoencefálico	Estreptococos, *S. aureus*, *Clostridium* sp, enterobacterias, *Pasteurella multocida*	Cefotaxima o ceftriaxona más vancomicina	
Infección postoperatoria	Estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*), enterobacterias, *Pseudomonas*	Vancomicina más cefepima o meropenem	
Meningitis/sepsis neonatal	*Proteus*, *Citrobacter diversus*, *Serratia*, *Enterobacter* y *Listeria monocytogenes*	Cefotaxima más ampicilina *Aminoglicósidos	Bueno/suficiente Malo o escasa
Inmunosupresión	*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Nocardia*, enterobacterias	**Meropenem más metronidazol y amfotericina B Trimetoprim/sulfametoxazol (nocardia)	Escasa/suficiente Suficiente
Criptogenética	Desconocidos	Cefotaxima o ceftriaxona más metronidazol con o sin vancomicina	

CCC: cardiopatía congénita cianótica. *Indicación frecuente en neonatos aunque penetran mal y pueden ser inactivos en exudados purulentos. **Cobertura amplia mientras no se confirme infección definitiva por hongos.

Cuadro 23.11.2. Absceso cerebral. Hallazgos clínicos

Signos o síntomas	*(%)*
Cefaleas	60-70
Fiebre	40-60
Vómitos	50-60
Déficit neurológicos focales	35-50
Cambios en el estado mental	30-40
Edema de papila	30-40
Convulsiones	25-40
Signos meníngeos	25-35
Hemiparesia	20-30
Coma	15-20

robacterias y *Pseudomonas* desde infecciones de vías urinarias. En pacientes con inmunosupresión, la incidencia de AC es más alta en receptores de trasplantes de órganos y en otros procesos con deterioro del sistema defensivo en la medida que estos aumentan. El riesgo es mayor en casos de inmunosupresión aguda y es una consecuencia grave de una diseminación por hongos como: *Candida*, *Aspergillus*, *Nocardia* y *Cryptococcus*. Hongos adquiridos por inhalación o tras implantes (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*) también pueden provocar AC.

3. AC por traumatismo craneoencefálico (fracturas abiertas, heridas penetrantes o craneotomías), o por herida penetrante orbitaria, son poco frecuentes y tardan en ser reconocidos. Los fragmentos óseos retenidos aumentan más el riesgo de abscesos que los restos metálicos. *Staphylococcus aureus* es el patógeno más frecuente aislado y, si la herida está muy contaminada, es posible que la infección se deba a *Clostridium*, enterobacterias y *Pasteurella multocida*.
4. Después de intervenciones quirúrgicas, como implantación de derivaciones ventriculoperitoneales de LCR, por estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*), enterobacterias y *Pseudomonas*.
5. Tras meningitis bacteriana: muy raramente se complica con un AC. Las bacterias que causan con más asiduidad meningitis neonatal como estreptococos B, *Escherichia coli*, son causas muy raras de AC. Sin embargo, la sepsis o meningitis neonatal debida a *Proteus* o *Citrobacter diversus* tienen un alto riesgo (40%) de asociarse a abscesos que con frecuencia son múltiples y de localización periventricular. Otros microorganismos aislados en abscesos cerebrales en el RN son *Serratia* y *Enterobacter*.
6. Origen criptogenético. En hasta un 30% de pacientes no es posible identificar una enfermedad predisponente.

Estadios de la infección. Modelos experimentales han permitido entender mejor la neuropatología y la evolución del AC en una serie de estadios o etapas: 1) *Cerebritis temprana* (días 1-3). Se forma un área focal de inflamación y edema, debido a la inoculación directa de microorganismos en el tejido cerebral. 2) *Cerebritis final* (días 4-9). Expansión del proceso anterior e inicio de un foco central necrótico. 3) *Encapsulación temprana* (días 10-14). Se empieza a formar un área periférica bien vascularizada rica en células inflamatorias y fibroblastos. 4) *Encapsulación final* (a partir del día 14). Las defensas del huésped actúan para delimitar el absceso, estableciéndose una cápsula densa de colágeno rodeada por edema y la naturaleza del microorganismo causal puede influir en el desarrollo de esta cápsula. Estas etapas evolutivas son importantes en los planteamientos sobre el tratamiento antibiótico y el tiempo y tipo de intervención quirúrgica.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas dependen de factores como el tamaño y localización del AC, la virulencia de los microorganismos responsables de la infección y la naturaleza del proceso subyacente predisponente (Cuadro 23.11.2). Un aspecto a tener en cuenta es que los signos y síntomas iniciales en las fases precoces de formación del absceso son, con frecuencia, inespecíficos.

1. Síntomas generales: el ritmo de aparición puede variar sustancialmente y la mayor parte de los pacientes presentan alguna manifestación ya en los primeros siete días de empezarse a formar el AC. Suele ser un cuadro de malestar transitorio, fiebre de cualquier grado (incluso puede faltar) y cefaleas que en este estadio no son significativas.
2. Hallazgos debidos a la hipertensión endocraneal por el edema y efecto masa del absceso: cefaleas desde localizadas a generalizadas a medida que aumenta el proceso. El dolor puede ser pulsátil y aumentar con cambios posturales o la maniobra de Valsalva. Náuseas, vómitos y somnolencia. El edema de papila no es un signo constante.
3. Clínica neurológica focal muy heterogénea que refleja el tamaño y localización del absceso. Desde convulsiones focales o generalizadas, apatía, trastornos de la memoria, confusión mental y cambios en la personalidad hasta parálisis oculares, hemiparesia, hemianopsia, disfasia, nistagmo, ataxia, hipotonía y dolor localizado al percutir el cráneo. Los abscesos de localización en cerebelo presentan más a menudo náuseas, vómitos y cefaleas que los típicos signos cerebelosos. La tríada clásica de déficit neurológicos focales, fiebre y cefaleas, sucede en menos de la mitad de los pacientes mientras que los signos meníngeos se observan en menos del 25%.
4. La expresión clínica en RN y lactantes está dominada por la hipertensión endocraneal e incluyen: irritabilidad, convulsiones, compromiso respiratorio, vómitos, dificultad para alimentarse, fontanela abombada y aumento del perímetro craneal.
5. En niños con inmunocompromiso, la presentación clínica puede ser engañosa al tener una pobre respuesta inflamatoria y debutar ya con evidentes signos neurológicos, como convulsiones o un accidente cerebrovascular agudo.
6. La ventriculitis secundaria a la rotura de un absceso dentro del sistema ventricular origina un cuadro clínico sumamente grave, con descompensación brusca, coma, fiebre alta, respiración irregular y marcada rigidez de nuca.

DIAGNÓSTICO

Como los primeros signos y síntomas pueden ser inespecíficos, existe la posibilidad de que pase más tiempo del deseado hasta que se establezca el diagnóstico (incluso de un mes). Es esencial, por ello, que exista por parte del médico un alto índice de sospecha, presentando especial atención al origen de las manifestaciones clínicas de hipertensión endocraneal o de focalidad neurológica que presente el paciente. También la evidencia de enfermedades predisponentes es una orientación en el diagnóstico por lo que debe considerarse la posibilidad de un AC, ante la presencia de fiebre alta en un paciente con sinusitis crónica u otitis media crónica o bien ante la aparición de cefaleas y convulsiones en niños con cardiopatías congénitas o infecciones recientes óticas o sinusales, o con inmunosupresión aguda. El riesgo de un AC por hongos es alto en niños que padecen un deterioro de su sistema defensivo asociado a una enfermedad fúngica diseminada y que manifiestan signos o síntomas neurológicos.

Neuroimagen. TC y RM son las más importantes exploraciones para el diagnóstico (Fig. 23.11.1). Permiten, además, la localización precisa del absceso para los posibles procedimientos quirúrgicos a seguir, y un control terapéutico no invasivo del curso clínico y la respuesta al tratamiento. En la exploración mediante TC, la cerebritis temprana se evidencia como un área focal hipodensa de edema que aumenta tras la inyección de contraste. Esta imagen puede aparecer algo más tarde de las manifestaciones clínicas, por lo que una TC inicial normal no excluye un absceso cerebral. Al progresar a un absceso maduro muestra la característica lesión de refuerzo en anillo con edema circundante que, con frecuencia, causa un efecto masa significativo. RM ofrece detalles de resolución de imagen de partes blandas superiores a las conseguidas con TC y es muy útil para el estudio de abscesos menores de 1,5 cm de diámetro, o en fase de cerebritis temprana y para los localizados en fosa posterior. En secuencias ponderadas en T1, da una hipointensidad central rodeada por un anillo de refuerzo tras la administración de gadolinio, y secuencias ponderadas en T2 revelan una zona central hiperintensa de

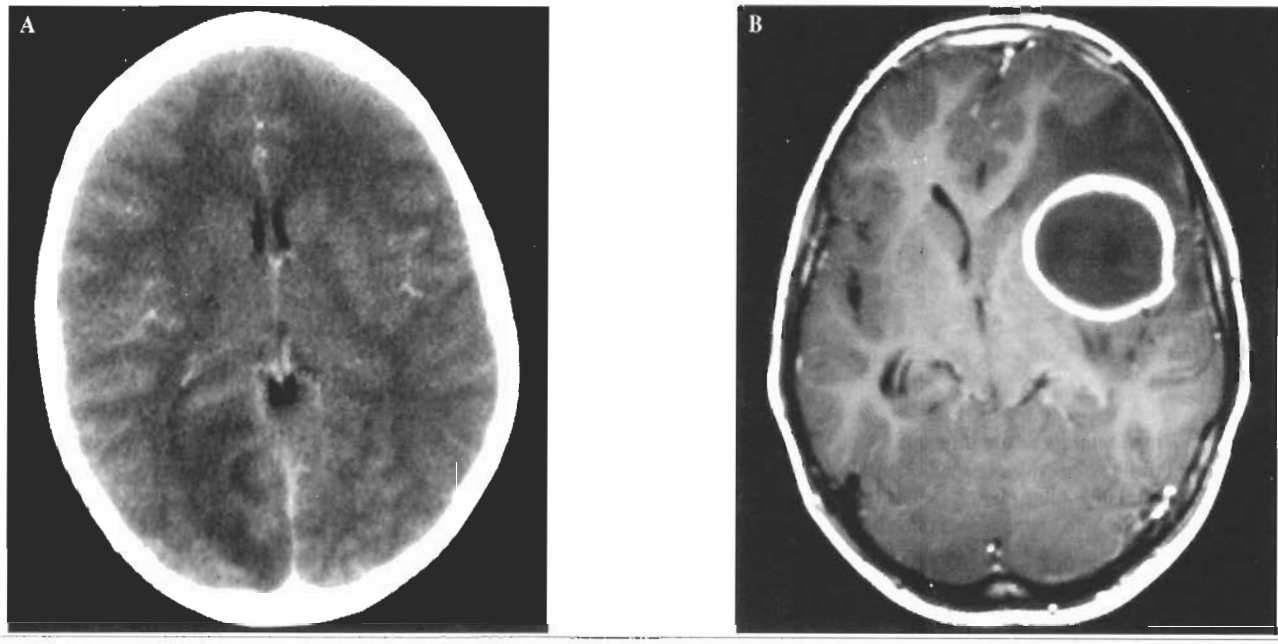


Figura 23.11.1. Neuroimagen en el absceso cerebral. A) Imagen de TC mostrando una lesión hipodensa en lóbulo occipital derecho con edema periférico y sin realce tras la administración de contraste. B) Imagen de RM de lesión hipodensa en lóbulo parietal izquierdo con edema y realce periféricos tras tinción con gadolinio.

colección purulenta envuelta por una cápsula bien definida de menor intensidad y con edema circundante.

La mejor oportunidad para establecer el diagnóstico bacteriológico es en el momento de la intervención quirúrgica. Los aspirados del material purulento obtenidos se envían inmediatamente para tinción de Gram y cultivo para aerobios y anaerobios. Tinciones acidorresistentes, para hongos y cultivos para micobacterias y patógenos de difícil crecimiento deben ser obtenidas en pacientes con inmunosupresión. Técnicas de PCR son una buena ayuda para identificar microorganismos en pacientes con cultivos negativos, y aquellos difíciles de cultivar o "estériles" por tratamiento antibiótico previo. En menos del 10% de hemocultivos se aíslan uno o más de los patógenos responsables.

Los exámenes rutinarios de laboratorio son poco esclarecedores. Puede observarse una discreta leucocitosis y un aumento de las reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. La punción lumbar está contraindicada dado el riesgo de herniación del tejido cerebral por la hipertensión endocraneal y por su nula ayuda y sensibilidad diagnóstica. Si los exámenes de neuroimagen son normales, la punción lumbar es de más utilidad para descartar otros procesos, como meningitis bacteriana. El trazado EEG suele mostrar cambios focales inespecíficos.

Diagnóstico diferencial. Debido a la presentación clínica tan inespecífica, se debe establecer con otras entidades infecciosas o no y, más tarde, con aquellas que den lugar a un proceso expansivo endocraneal. La meningitis bacteriana puede simular un absceso antes de que se presenten los signos de focalidad neurológica. La encefalitis vírica presenta síntomas iniciales muy parecidos aunque las pruebas de neuroimagen esclarecen el diagnóstico. Un 12-15% de niños afectos de cardiopatías cianóticas llegan a presentar crisis de cianosis, sobre todo en los dos primeros años de vida, con un alto riesgo de trombosis arteriales, venosas o de los senos durales, que aparentan los síntomas de un absceso. Otros procesos que deben considerarse son: abscesos endocranales (epidurales y subdurales), tuberculomas, cisticercosis, toxoplasmosis, criptococosis, tumores sólidos, linfoma, hemorragia intracerebral, infarto cerebral, migraña complicada.

TRATAMIENTO

El estado de maduración del absceso, la cantidad de edema y el efecto masa detectados en la TC o RM y la situación clínica del paciente, determinan a menudo las opciones terapéuticas a seguir. Sin embargo, el drenaje quirúrgico asociado a terapia antibiótica es el tratamiento de elección en la mayoría de los abscesos cerebrales.

Tratamiento quirúrgico. El objetivo es extraer el material purulento para realizar el estudio bacteriológico, reducir la presión endocraneal, descomprimir y liberar el absceso. Los dos procedimientos utilizados son: a) drenaje y aspiración a través de un agujero de trépano, b) escisión completa tras craneotomía. No hay alternativa al drenaje quirúrgico excepto durante la fase precoz de cerebritis o en abscesos pequeños (menos de 2,5 cm) y profundos. El tratamiento quirúrgico más apropiado se selecciona según los casos: 1) abscesos relativamente grandes y en la convexidad cerebral: aspiración por aguja a manos libres guiada por TC (tiene una precisión de 4-5 mm). En RN, ciertos abscesos pueden ser drenados a través de la fontanela anterior, guiándose mediante ecografía. 2) Abscesos más pequeños o profundos, en áreas de acceso más complicado o crítico, mediante punción estereotáxica enmarcada o no (precisión de 1-2 mm), guiada también por TC. Es un procedimiento mínimamente invasivo y con muy pocas complicaciones. 3) Abscesos múltiples: aspiración por aguja (estereotáxica o no) de la lesión más grande y accesible para obtener una muestra con fines diagnósticos. Pueden realizarse aspiraciones adicionales de abscesos de más de 2,5 cm o profundos poco propensos a resolverse sólo con tratamiento antibiótico. 4) Abscesos grandes multiloculados o que no responden a los procedimientos anteriores, o los debidos a microorganismos resistentes difíciles de tratar: la indicación es de craneotomía y escisión completa del absceso y su cápsula. 5) Ruptura intraventricular del absceso. Es una situación muy grave que requiere un tratamiento quirúrgico muy agresivo con craneotomía y desbridamiento de la cavidad del absceso.

Tratamiento antibiótico. Inicialmente es empírico y se selecciona según los datos de la historia clínica, posibles microorganismos causales en relación a factores predisponentes de la infección y la penetrancia de los antibióticos en el tejido cerebral y en la cavidad del absceso (Cuadro 23.11.1). La cobertura inicial debe ser amplia y se eligen dos o tres antibióticos por vía endovenosa y a dosis altas. El tratamiento inicial con antibióticos antes de la obtención del material purulento no reduce de forma significativa el número de cultivos positivos. La mayor o menor facilidad de paso al LCR es una consideración importante en la selección más eficaz de los antibióticos al tratar las infecciones del SNC incluidos los AC. Sin embargo, la difusión de los antibióticos a la cavidad del absceso, en el parénquima cerebral (barrera hematocerebral), puede ser diferente a su paso al LCR y verse afectada por otros factores como liposolubilidad del antibiótico, pH del medio purulento, etc. En la mayoría de

las ocasiones, el acceso quirúrgico es esencial para disponer de muestras en las que los aislamientos bacteriológicos permitan un tratamiento antibiótico más selectivo. El AC puede ser tratado sólo con antibióticos, sin intervención quirúrgica (salvo aspiración con fines diagnósticos) en pacientes rigurosamente seleccionados: 1) menos de 2 semanas de duración de la enfermedad; 2) ausencia de focalidad neurológica; 3) no existen signos de hipertensión endocraneal; 4) áreas de cerebritis temprana o abscesos no mayores de 2,5 cm de diámetro. En estos casos es obligado monitorizar la respuesta terapéutica mediante vigilancia clínica minuciosa y controles de imágenes frecuentes (no más tarde de una semana). No está clara la duración del tratamiento antibiótico y debe ser individualizada. En general se recomienda un tiempo de 4-6 semanas por vía EV si el absceso ha sido drenado quirúrgicamente por aspiración y con una mejoría clínica evidente. Un tiempo de 3-4 semanas por vía EV puede ser adecuado en los que se realizó escisión quirúrgica completa.

Tratamiento coadyuvante. Aunque existe controversia en su uso, los corticoides están indicados sólo en pacientes con significativa hipertensión endocraneal y con riesgo de hernia cerebral o un empeoramiento del déficit neurológico. En estos casos, una pauta de pocos días con dosis altas de dexametasona y con una retirada en descenso progresivo en 4-7 días no es perjudicial. La medicación anticonvulsivante (por ejemplo, difenilhidantoína, carbamazepina) debe instaurarse tras la primera convulsión y se mantiene durante el tiempo de tratamiento del absceso y hasta tres meses después de la cirugía. La necesidad de un tratamiento anticonvulsivante a largo plazo no está clara y se individualizará en cada paciente según los hallazgos del EEG y la situación clínica.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En todos los pacientes es importante mantener un seguimiento clínico y radiológico durante el tratamiento hasta que la respuesta a la terapia instaurada y la reducción del absceso sean patentes. La mayoría de las lesiones desaparecen completamente en 6-8 semanas, aunque un área pequeña de realce en la imagen de la TC puede persistir, lo que no debe ser motivo de preocupación. El AC, aun con una disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos adecuados, sigue siendo una enfermedad grave con riesgo de secuelas y complicaciones. Alrededor de las dos terceras partes de los pacientes se recuperan sin secuelas y el tercio restante pueden presentar complicaciones neurológicas (dependiendo de la localización del absceso y del proceso predisponente) e incluyen: convulsiones, hemiparesias, parálisis de nervios craneales, hidrocefalia, trastornos de conducta y de la capacidad de aprendizaje. Lesiones residuales o cicatriciales del sistema nervioso central y la posibilidad de epilepsia son más frecuentes en los abscesos de localización frontal y temporal, sin una clara evidencia de si los intervenidos mediante craneotomía y escisión tienen una mayor incidencia de estas complicaciones que los tratados por aspiración con aguja. La mortalidad ha disminuido en relación a referencias de hace años con una estimación actual menor del 15%. Factores de peor pronóstico son: retraso en el diagnóstico, edad menor de un año, meningitis concomitante, abscesos múltiples, inmunodepresión, coma en el momento del diagnóstico, no disponibilidad de pruebas de neuroimagen, tratamiento antibiótico insuficiente y ruptura del absceso en el ventrículo cerebral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Borrego Domínguez RR, Navarro Gómez M, Gómez Campderá JA et al. Absceso cerebral infantil. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 253-8.
- Carbonero MJ, Ruiz Ledesma C, Gómez Calzado A et al. Absceso cerebral. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 387-90.
- Cochrane DD. Consultation with the Specialist: Brain Abscess. *Pediatr Rev* 1999; 20: 209-15.
- Goodkin HP et al. Intracerebral abscess in children: historical trends at Children's Hospital Boston. *Pediatrics* 2004; 113: 1765-70.
- Mathisen GE. Brain abscesses: observations on diagnosis and management. *Infect Dis Clin Prac* 2000; 9: 244-8.
- Patel SS et al. Brain and parameningeal abscesses. En: Jenson HB, Baltimore RS. Pediatric Infectious Diseases: Principles and Practice. Filadelfia: WB Saunders Company, 2002. p. 657-68.
- Roche M et al. A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses; presentation and aetiology. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 803-9.
- Sáez-Llorens X. Brain abscess in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 108-14.
- Yogev R et al. Management of brain abscess in children. *Pediatr Infect Dis* J 2004; 157-9.

23.12 Parálisis cerebral infantil

P. Póo, J. Campistol

La parálisis cerebral infantil (PCI o PC) es un trastorno persistente del movimiento y la postura, que aparece en los primeros años de la vida, debido a una lesión no progresiva del cerebro y que interfiere en su desarrollo. En la actualidad se considera que engloba un grupo de síndromes no progresivos, con alteraciones de postura y de movimiento, secundarios a lesiones o malformaciones del cerebro producidas durante su desarrollo (Koman, 2004). Como aspectos comunes, inherentes al concepto, es preciso puntualizar: el trastorno motor es persistente, no temporal o transitorio. La lesión es estática, no evolutiva, quedando excluidas las enfermedades degenerativas en las que la lesión evoluciona hacia un deterioro motor progresivo e irreversible. La agresión cerebral puede ocurrir antes, durante o después del nacimiento, pero siempre durante el período de maduración cerebral: los efectos que la lesión cerebral temprana producen en el desarrollo del niño son diferentes de los que ocasionan lesiones similares en etapas posteriores. El hecho de que el SNC está en desarrollo y, por lo tanto, sin una especificación de funciones en las distintas áreas, va a permitir que otras partes del SNC puedan tomar a su cargo funciones de las áreas lesionadas (plasticidad cerebral). Esta plasticidad del sistema nervioso es más patente cuando la lesión es focal y más limitada en lesiones generalizadas.

Los síntomas y los signos de PCI son variables: en los primeros años son evidentes los cambios que pueden ocurrir, tanto en el tono muscular, como en la función motriz. En algunos casos muy leves, el diagnóstico de PC puede ser difícil durante el primer año, niños que "superan la parálisis cerebral". En ocasiones incluso resulta difícil definir el tipo de PC hasta los 3 ó 4 años. Asimismo la sintomatología puede hacerse más evidente con la edad, por la aparición de reacciones asociadas, por la instauración de patrones de movimiento anormales que, junto con el crecimiento óseo, favorecen las deformidades ortopédicas.

La *prevalencia global* de PC se sitúa alrededor de un 1,5-3 por mil de RN vivos. Durante los últimos 20 años se constata en los países desarrollados un descenso significativo de algunos tipos de PCI, como la forma discinética secundaria a hiperbilirrubinemia. Sin embargo, las expectativas iniciales de descenso del número de niños con PCI, basadas en la mejoría de la asistencia perinatal, no se han cumplido. La supervivencia de prematuros de muy bajo peso compensa la posible disminución de la incidencia de PCI.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Factores perinatales. Little, en 1862, por primera vez relacionó la presencia de parálisis cerebral con la asfixia neonatal. La impresión gene-

Cuadro 23.12.1. Factores de riesgo de parálisis cerebral

Factores prenatales
- Factores maternos
  - Alteraciones de hipercoagulabilidad
  - Enfermedades autoinmunes
  - Hipertensión (preeclampsia)
  - Infección intrauterina
  - Traumatismo materno
  - Uso de sustancias tóxicas
  - Disfunción tiroidea
- Alteraciones de la placenta
  - Trombosis en el lado materno (restricción de crecimiento, muerte fetal)
  - Trombosis en el lado fetal (riesgo de embolismo sistémico o cerebral)
  - Cambios vasculares crónicos
  - Infección, con liberación de mediadores inflamatorios
- Factores fetales
  - Gestación múltiple
  - *Hydrops* fetal
  - Polihidramnios
  - Retraso de crecimiento intrauterino
  - Trauma intraútero
  - Malformaciones, trastorno de la migración neuronal

Factores peri-intraparto
- Prematuridad
- Hipoglucemia mantenida
- Asfixia perinatal
- Fiebre materna durante el parto
- Traumatismo

Factores neonatales
- Infección SNC o sistémica
- Hipoglucemia mantenida
- Factores de hipercoagulabilidad (pueden predisponer a infarto cerebral)
- ECMO, cirugía cardíaca

Factores postnatales
- Infecciones (meningitis, encefalitis)
- Traumatismo craneal
- Estado convulsivo
- Parada cardio-respiratoria
- Intoxicación
- Muerte súbita abortada; casi ahogamiento
- Deshidratación grave

ralizada de que la asfixia neonatal constituía la causa principal de la PC prevaleció hasta que diferentes estudios epidemiológicos demostraron que sólo en un porcentaje inferior al 13% se podía establecer esta relación. Dos estudios fundamentales para el conocimiento de la repercusión de diferentes factores perinatales en la PC fueron el *National Collaborative Perinatal Projet* (NCPP), dirigido por Nelson y Ellenberg, 1986, en el que 41.018 niños nacidos entre 1959 y 1966 fueron objeto de seguimiento hasta los 7 años de edad, y el estudio epidemiológico de Stanley y Watson, 1985, de una amplia población australiana. Ambos estudios demostraron que la proporción de PCI asociada con asfixia intraparto estaba entre un 3 y un 12,7%. También han podido objetivar que, más de la mitad de los niños con PCI y asfixia, tenían otros problemas sugestivos de patología prenatal. En suma, la asfixia juega un papel relativamente menor en la etiología de la PCI. Los niños con asfixia perinatal que desarrollaron PCI con frecuencia tenían otros factores de riesgo asociados, como la infección intrauterina, trastornos de coagulación, etc. Para otros autores, en cambio, la asfixia perinatal en RN a término continúa siendo la primera causa de muerte cerebral o de secuelas neurológicas. En la actualidad, el principal factor de riesgo de la PCI es el parto prematuro. El peso y, especialmente, la edad de gestación están relacionados con la presencia de PCI que, en los prematuros de muy bajo peso, es 30-40 veces mayor que en los RN a término (Cuadro 23.12.1).

Factores prenatales. Se ha demostrado que un elevado porcentaje de casos de PC son debidos a factores prenatales. Dentro de este grupo, además de las causas genéticas, que son una minoría, se han de tener en cuenta factores de riesgo maternos (infecciones intrauterinas congénitas, alteraciones de la coagulación, enfermedades autoinmunes, tóxicos, etc.) y factores de riesgo fetales (gestación múltiple, retraso del crecimiento intrauterino, etc.). En los últimos años, relacionado con el tratamiento de la infertilidad, se ha visto aumentar la frecuencia de embarazos múltiples y un incremento de la incidencia de PCI.

Factores postnatales. En el período postnatal las infecciones, sobre todo meningitis o sepsis tempranas, intoxicaciones y traumatismos, son causas frecuentes.

Cuadro 23.12.2. Formas clínicas de parálisis cerebral

Parálisis cerebral espástica
- Tetraplejía (tetraparesia)
- Diplejía (diparesia)
- Hemiplejía (hemiparesia)
- Triplejía (triparesia)

Parálisis cerebral discinética
- Forma coreoatetósica
- Forma distónica
- Forma mixta

Parálisis cerebral atáxica
- Diplejía atáxica
- Ataxia simple
- Síndrome de desequilibrio

Parálisis cerebral hipotónica

Parálisis cerebral mixta

CLASIFICACIÓN

Se han propuesto varias clasificaciones, según la neuropatología, la etiología o las manifestaciones clínicas. La *sistemática basada en criterios clínicos*, tales como el grado de afectación, la sintomatología predominante y la extensión de la lesión es la de mayor utilidad, tanto para el tipo de tratamiento (fisioterapia, fármacológico o quirúrgico), como para el pronóstico evolutivo (Cuadro 23.12.2). Hagberg y cols. (1972), basándose en el tipo de afectación, clasificaron la PCI en espástica, discinética, atáxica, hipotónica y mixta. Según la *distribución anatómica de la afectación motriz*, se clasifica como: diplejía (diparesia) es la afectación de las cuatro extremidades con claro predominio de afectación de las inferiores; hemiplejía (hemiparesia), afectación de la extremidad superior y la inferior de un mismo lado, generalmente la repercusión funcional es mayor en la extremidad superior; tetraplejía (tetraparesia o cuadriplejía), cuando existe un compromiso global, incluyendo tronco y las cuatro extremidades. Cuando existe un compromiso de las cuatro extremidades, pero mucho más evidente en un hemicuerpo, comportándose funcionalmente como una hemiparesia, el cuadro se denomina doble hemiplejía. Las formas de afectación de tres extremidades, triplejía o exclusivamente de una, monoparesia, son menos frecuentes. Según la repercusión funcional, la PCI normalmente se clasifica en leve, moderada, grave y profunda. Los niños con afectación leve presentan dificultades en la coordinación y el movimiento, generalmente con poca repercusión funcional. En los pacientes con afectación moderada la lesión cerebral provoca limitaciones en la marcha, en los cambios posturales y manipulación. Necesitan asistencia para participar en actividades propias de la edad. Los pacientes con afectación grave dependen de la asistencia personal para el control postural y de material adaptado para la movilidad. Los niños con afectación intensa o profunda no tienen ningún control postural. En estos casos la patología asociada es muy frecuente (Cuadro 23.12.3).

PARÁLISIS CEREBRAL ESPÁSTICA

La espasticidad se define como un incremento del tono muscular dependiente de la velocidad, asociado a un reflejo miotático exagerado (véase cap. 23.1). La espasticidad constituye uno de los componentes del síndrome de la motoneurona superior, consecuencia de lesiones que afec-

Cuadro 23.12.3. Parálisis cerebral. Grado de afectación

Leve
• Dificultades en la coordinación y en el movimiento
• Escasa repercusión funcional
Moderada
• Limitaciones en la marcha, en la manipulación y en los cambios posturales
• Necesitan ayuda para las actividades propias de su edad
Grave
• Dependen de la asistencia personal para el control postural
• Precisan material adaptado para la movilidad
Profunda
• No tienen control postural
• La patología asociada es muy común

Figura 23.12.1. Actitud en "tijera" en las extremidades inferiores y afectación de las extremidades superiores en niño con tetraparesia espástica.

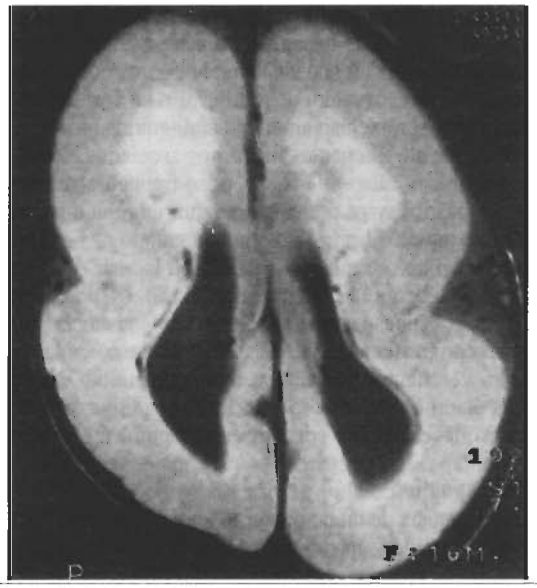


Figura 23.12.2. RM cerebral. Imagen de lisencefalia en un paciente con tetraparesia espástica grave.

tan el córtex o cualquier nivel de la vía piramidal (cápsula interna, mesencéfalo, médula).

Clínica. El síndrome de motoneurona superior se caracteriza por síntomas negativos: debilidad muscular, disminución de la destreza en el movimiento, pérdida de la capacidad de fraccionar el movimiento, movimientos en bloque y síntomas positivos, como la exageración de los ROT y de los reflejos cutáneos, clonus, signo de Babinski, espasticidad. El paciente con PC espástica puede manifestar una combinación de signos positivos y negativos. La forma espástica es el tipo más frecuente de PC. La clínica más común en el niño con PCI espástica es la disminución de la movilidad espontánea, la disminución de la amplitud e imposibilidad de realizar determinados tipos de movimientos. Otra característica es la presencia de reacciones asociadas, es decir, reacciones de aumento de la espasticidad que aparecen asociadas, por ejemplo, con actividades que requieren esfuerzo o por algunos estímulos nociceptivos, como el dolor. Los niños con PCI espástica forman un grupo heterogéneo, por lo que interesa su descripción clínica pormenorizada.

Figura 23.12.3. Encefalomalacia multiquística. Paciente con antecedente de hipoxia perinatal. Presenta tetraparesia espástica grave.

Figura 23.12.4. RM en secuencia T1 que muestra dilatación de los surcos corticales y dilatación del SV, sugestivos de atrofia cortical y subcortical, en paciente con antecedente de hipoxia perinatal y clínica de tetraparesia espástica.

Tetraplejía espástica

Es la forma más grave de PC espástica. Los pacientes presentan afectación de las cuatro extremidades, predominando con frecuencia en las superiores (Fig. 23.12.1). En esta forma de PCI se encuentra alta incidencia de malformaciones cerebrales, lesiones resultantes de infecciones intrauterinas, atrofia, lesiones clásticas como la encefalomalacia multiquística o hidranencefalia; sólo un 10% de este grupo de niños carecen de antecedentes o de lesión conocidos. Las alteraciones más frecuentes evidenciadas mediante la resonancia magnética (RM) son la encefalomalacia multiquística, leucomalacia subcortical, presencia de displasias corticales como la paquigiria o esquisencefalia y lesiones bilaterales de los ganglios de la base (Figs. 23.12.2, 23.12.3 y 23.12.4).

Figura 23.12.5. RM, imagen coronal. Se observa hiperintensidad de la sustancia blanca periventricular, con bordes irregulares de los ventrículos laterales.

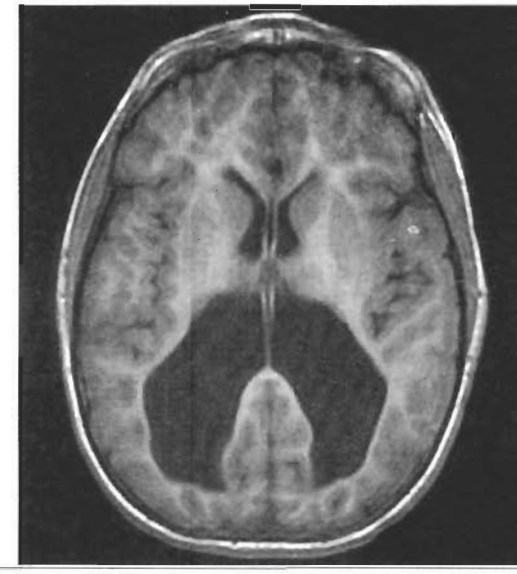


Figura 23.12.6. RM. Dilatación del SV, de predominio posterior y bordes irregulares, característico de la LPV.

Cuadro clínico. En la mayoría de estos niños el aspecto de grave daño cerebral es evidente desde los primeros meses de vida, observándose, tanto un retraso en las primeras adquisiciones, como la presencia temprana de signos anormales. Los niños muestran una hipertonía generalizada de predominio en extremidades superiores, tendencia a la hiperextensión de nuca con ausencia o dificultad del enderezamiento cefálico, así como persistencia de reflejos arcaicos, hiperreflexia y clonus. Existe una disminución de los movimientos voluntarios que condicionará alteraciones vasomotoras de las extremidades. La mayoría de éstos presentan signos seudobulbares con grandes dificultades de la deglución, lo que puede condicionar la aspiración de material alimentario. Son muy frecuentes la microcefalia, la atrofia óptica, el estrabismo y la epilepsia. La afectación cognitiva es grave en la mayoría de los casos. Las deformaciones más frecuentes son: escoliosis, contractura en flexión de rodillas y cadera, pie equino o equino-varo y, sobre todo, subluxación o luxación de caderas.

Diplejía espástica

Es una de las formas más frecuentes de PC espástica. Se relaciona especialmente con la prematuridad: la edad gestacional y el bajo peso al nacer son los dos factores más relacionados con esta forma de PC. La frecuencia de PC en este grupo de niños varía, según los estudios consultados, entre el 7 y 15%, lo que supone un riesgo de PC en esta población entre 30 y 40 veces superior que en los RN a término. La causa más frecuente es la leucomalacia periventricular. La predisposición de los prematuros a sufrir leucomalacia periventricular refleja las características de su cerebro: la sustancia blanca de los RN de menos de 32 semanas de gestación es un área vulnerable a la isquemia, por poseer una circulación terminal. Además, existen otros factores involucrados, como son la vulnerabilidad de los pre-oligodendrocitos a los radicales libres, a las citocinas inflamatorias y a los aminoácidos excitotóxicos.

El diagnóstico de LPV se establece habitualmente mediante la ecografía transfontanelar, pero ésta no siempre detecta la extensión del daño cerebral por lo que la RM y, particularmente, la RM por difusión pueden aportar mayor información para el diagnóstico. La reducción del volumen de la sustancia blanca y la alteración señal, hiperintensa en densidad de protones y T_2 de la sustancia blanca periventricular, son los hallazgos más frecuentes en la RM (Fig. 23.12.5). También se consideran indicadores de leucomalacia periventricular el borde irregular de los ventrículos, la presencia de colpocefalia y el estrechamiento de cuerpo calloso (Fig. 23.12.6). Existen otras causas menos frecuentes de diplejía espástica como la hidrocefalia o displasia cortical. En algunas ocasiones no se evidencia ninguna anomalía en la TC o RM.

Cuadro clínico. En los casos leves, el niño desarrollará un control cefálico más o menos correcto e iniciará la manipulación, pero en la exploración se evidenciará signos de anormalidad del tono: tendencia a la hiperextensión y adducción de las extremidades inferiores, pataleo "en bloque", retraso en el volteo y en la sedestación. En las extremidades superiores se puede observar tendencia a la pronación y dificultad para llevar las manos a la línea media. El patrón de marcha del niño dipléjico se realiza, en la mayoría de los casos, con flexión de cadera, hiperlordosis lumbar, balanceo de tronco y apoyo plantar en equino o apoyo plantar compensado con recurvatum de rodillas. En las formas más leves de espasticidad puede ser exclusivamente distal (equinismo).

Son relativamente frecuentes trastornos asociados, como la atrofia óptica y el estrabismo. La epilepsia es poco frecuente en los pacientes con diplejía espástica, y su presencia no guarda relación con el grado de compromiso motor. El retraso mental es mucho menos frecuente en estos niños que en los tetrapléjicos, el 31% en la serie de 186 pacientes presentada por Hagberg (1975) tenían un CI < 70. Un porcentaje pueden presentar déficit visuoespaciales. Los trastornos visuoconstructivos se correlacionan con la afectación de la sustancia blanca de la región peritrigonal de los ventrículos laterales en el lóbulo parietal. Es de gran interés el estudio en profundidad de las funciones cognitivas en estos pacientes para desarrollar estrategias educativas que optimicen sus aprendizajes.

Hemiplejía espástica

Existe una paresia de un hemicuerpo, casi siempre con mayor compromiso de la extremidad superior. Se habla de hemiplejía congénita cuando la lesión causal está presente antes del final del período neonatal (28 días). Existe un ligero predominio de las hemiplejías derechas y mayor incidencia en varones. Se postula una etiología prenatal en un alto porcentaje de casos, 70-75%, por la ausencia de antecedentes conocidos. Factores perinatales obvios, principalmente hemorragia, se comprueban en un 4,5% de RN a término y un 8,1% de prematuros. Las *lesiones anatómicas* causantes de la hemiplejía se basan en estudios de neuroimagen. En los últimos años, gracias a los estudios con RM, se han considerado estas clasificaciones: a) malformaciones cerebrales (como, por ejemplo, la esquisencefalia o displasias corticales); b) leucomalacia periventricular unilateral frecuentes en pretérmino y c) lesiones córtico-subcorticales que suelen afectar a un territorio vascular, de origen pre-perinatal (Fig. 23.12.7). Es poco frecuente pero hay descrita una hemiplejía congénita familiar.

Cuadro clínico. Con frecuencia el primer signo suele ser objetivado por los familiares, que advierten hacia los cuatro meses una menor uti-

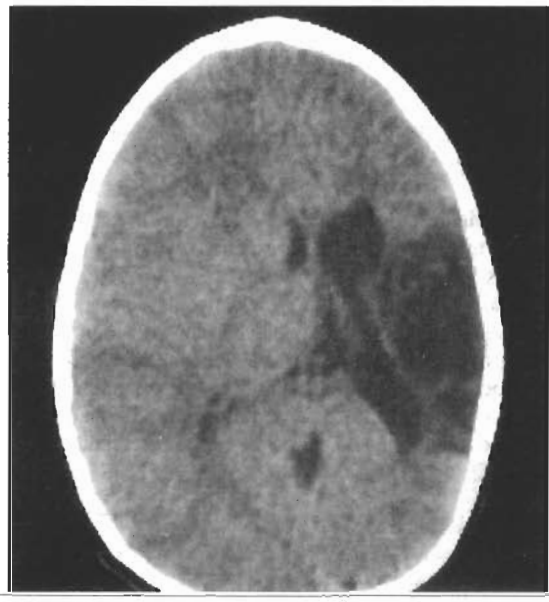


Figura 23.12.7. TC craneal de paciente con hemiplejía congénita. Infarto antiguo en territorio de la arteria cerebral media.

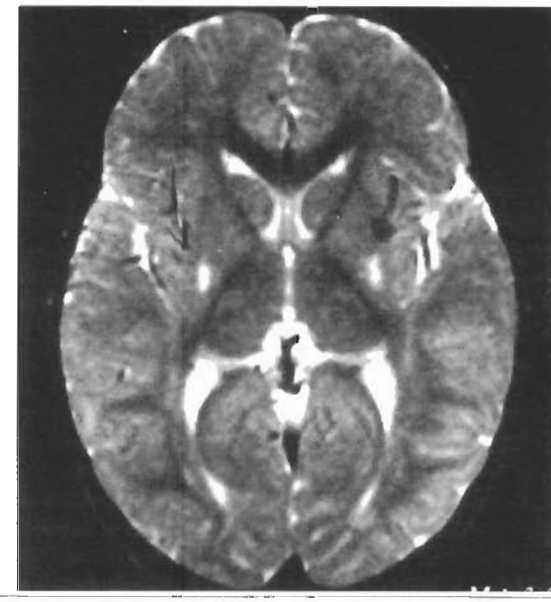


Figura 23.12.8. RM áreas de hiperintensidad en T2, en ganglios de la base. Paciente con PC discinética relacionada con asfixia perinatal.

lización de la mano afectada. En la extremidad afectada se aprecia la mano más cerrada con tendencia a la inclusión del pulgar, aumento del tono flexor y dificultad en la movilización proximal. Con menor frecuencia, el signo de presentación será un trastorno de la marcha en su inicio, en los casos en que el compromiso de la extremidad superior es muy leve y ha pasado inadvertido. El niño no tratado tenderá a utilizar solo el lado "sano", olvidando el lado afectado y ocasionando en él un aumento de reacciones asociadas que aumentará la espasticidad. En la bipedestación y la marcha tienden a descargar su peso sobre el lado no parético, apoyando el pie afecto en equino. La edad de la marcha en el niño hemipléjico está moderadamente retrasada, siendo la motricidad fina la más afectada, especialmente la supinación del antebrazo, la extensión de la muñeca y la realización de la pinza fina.

Trastornos asociados. El 40-55% de los pacientes presentan trastornos de sensibilidad, fundamentalmente una alteración de la estereognosia. También son frecuentes los trastornos tróficos, con menor crecimiento del hemicuerpo afectado, fundamentalmente de la extremidad superior. En la extremidad inferior la diferencia de longitud no suele ser importante por lo que habitualmente no necesita ser compensada. La epilepsia se observa en un 50% de los casos, a veces de aparición tardía, más allá de los 4 ó 5 años. Su incidencia es mucho mayor en los casos de hemiparesia adquirida que en las formas congénitas. Las funciones cognitivas pueden estar disminuidas de forma global. El CI verbal puede estar preservado en ambos grupos de hemipléjicos, debido a la capacidad de ambos hemisferios para asumir funciones lingüísticas ante una lesión unilateral temprana

PARÁLISIS CEREBRAL DISCINÉTICA

Etiología y frecuencia. Es la segunda forma más frecuente, después de la espástica. Representa el 10-15% de todas las formas de PC, siendo la que más se relaciona con factores perinatales, hasta un 60-70% de los casos. El kernicterus (véase cap. 2.19) es posible cuando la hiperbilirrubinemia y otros factores, como la acidosis metabólica, la hipoxia, la malnutrición prenatal, actúan de forma combinada como mecanismo patogénico en la PC distónica. El distrés fetal agudo y grave al final del trabajo de parto y la asfixia grave inmediatamente después del nacimiento, con reanimación inmediata, pueden ocasionar una encefalopatía neonatal (véase cap. 2.14) leve o moderada y dejar, sin embargo, como secuela una PC discinética.

Las lesiones patológicas pueden afectar de manera selectiva a los ganglios de la base. Pueden ser de varios tipos: el *status marmoratus* de ganglios basales y tálamo, el *status desmielinatus*, caracterizado por una pérdida neuronal parcial o completa en el *globus palidus* y reducción de las fibras mielínicas. Otros tipos de lesión cortical son: *ulegiria* (circunvoluciones muy estrechas y sinuosas), la atrofia cortical o, de forma excepcional, displasias corticales. Los hallazgos más frecuentes en la RM, de pacientes con PC discinética y antecedentes de hipoxia perinatal, son áreas de hiperintensidad en T_2. Los núcleos mayormente afectados son los talámicos, putamen y pálidos (Fig. 21.12.8). También pueden verse signos de atrofia córtico-subcortical y alteración del córtex rolándico. Otras causas de PC discinética pueden ser las infecciones, especialmente meningitis, encefalitis con lesión de los ganglios basales (Fig. 23.12.9).

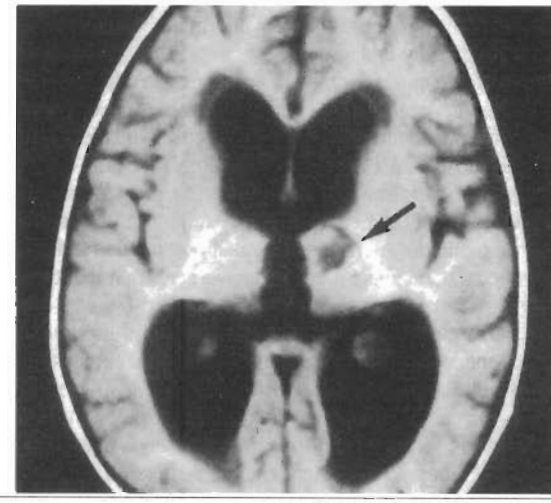


Figura 23.12.9. RM. Lesión de ganglios de la base en paciente con PC discinética, secundaria a meningitis.

Cuadro clínico. La tríada que lo caracteriza es: fluctuaciones y cambios bruscos del tono muscular. Presencia de movimientos involuntarios. Persistencia de los reflejos arcaicos. En algunos casos, existen signos ya desde el período neonatal; en otros casos, tras el sufrimiento neonatal, el niño pasa por una primera fase llamada de "latencia", en la que no presenta movimientos involuntarios evidentes. Las manifestaciones clínicas pueden cambiar con la edad y pasar por diferentes fases:

Fase 1 o de hipotonía: niño hipotónico con un retraso en sus adquisiciones. A pesar de la hipotonía, algunos signos sugieren la afectación central: a) persistencia de reflejos arcaicos, especialmente del reflejo tónico asimétrico y de Moro; b) tendencia a la hiperextensión cervical;

Figura 23.12.10. TC craneal de paciente con PC atáxica. Imagen sugestiva de hipoplasia de cerebelo.

c) la existencia de movimientos bucales anormales, que ocasionarán dificultades en la succión y la deglución.

Fase 2 o fase de movimientos involuntarios: la edad de aparición es muy variable, en general después de los seis meses de vida. El paciente con PC distónica puede presentar todo un repertorio de movimientos, aislados o combinados: atetósicos, coreicos, temblor, balismo, distonía. Junto con la aparición de estos movimientos anormales, pueden manifestar fluctuaciones de tono, que aumentará con la excitación, los estímulos o al intentar ser manipulados, persistiendo una hipotonía de fondo en reposo; todo ello provocará una grave incoordinación del movimiento voluntario.

Formas clínicas. En función de la sintomatología predominante, Hagberg propone la clasificación en distintas formas clínicas cuyo conocimiento tiene interés pronóstico: a) *forma coreoatetósica,* en la que predominaría en el cuadro clínico la existencia de movimientos involuntarios (corea, atetosis, temblor); b) *forma distónica,* en la que predominarían grandes fluctuaciones del tono, tendencia a la fijación en actitudes distónicas. El 90% de las formas distónicas presentan un grado de compromiso grave o medio (no marcha libre) mientras que, en las formas coreoatetósicas, sólo el 20% de los pacientes no consiguen deambulación autónoma; c) *forma mixta,* asociada con espasticidad; dentro de este grupo se encuentran algunos niños muy graves con microcefalia y epilepsia como complicaciones asociadas.

Trastornos asociados. Los trastornos del lenguaje y los déficit auditivos son muy frecuentes. La epilepsia está presente en el 20-25% de los casos. Los problemas visuales se observan en la tercera parte de los casos, especialmente el estrabismo. El déficit intelectual es menos frecuente en la PC discinética que en otras formas de PC. Muchas veces son considerados como retrasados mentales, debido al trastorno motor y las dificultades de lenguaje, a pesar de tener una capacidad cognitiva normal.

PARÁLISIS CEREBRAL ATÁXICA

Representa el 10-15% de todos los casos de PC. A menudo aparece en combinación con espasticidad y atetosis La causa es prenatal en más del 65% de los pacientes. Los hallazgos anatómicos son variables: la RM puede mostrar hipoplasia o disgenesia del vermis o de hemisferios cerebelosos, lesiones clásticas, imágenes sugestivas de atrofia, hipoplasia pontocerebelosa, etc. (Fig. 23.12.10). Desde el punto de vista clínico, inicialmente el síntoma predominante es la hipotonía; el síndrome cerebeloso completo con hipotonía, ataxia, dismetría, incoordinación puede evidenciarse a partir del año de edad. Se distinguen tres formas clínicas:

Diplejía atáxica. Se denomina así la forma clínica en la cual, al síndrome cerebeloso descrito se asocia espasticidad de las extremidades inferiores.

Ataxia simple. Predominan el temblor, dismetría y ataxia de extremidades inferiores.

Síndrome de desequilibrio. Este cuadro fue descrito por Hagberg y cols. en 1972, que lo diferenció, por su curso evolutivo lento y mal pronóstico, de las formas de ataxia simple. El desarrollo motor está gravemente retrasado y la marcha libre, si se consigue, será a partir de los 8 a 9 años. Se asocia en un porcentaje elevado de casos con retraso mental y trastorno grave del lenguaje. Son frecuentes el nistagmo, estrabismo y dismetría ocular. Es posible que algunos de los pacientes descritos por Hagberg, como síndrome de desequilibrio, pudieran corresponder a algún trastorno metabólico de conocimiento más reciente.

PARÁLISIS CEREBRAL HIPOTÓNICA

Comprende menos del 5% de todos los casos. Se caracteriza por una hipotonía muscular con hiperreflexia osteotendinosa, que persiste más allá de los 2-3 años y que no se debe a una patología neuromuscular. La mayoría de estos niños desarrollan con el tiempo espasticidad, distonía o ataxia pero, en algunos casos, la hipotonía generalizada persiste a lo largo del tiempo, constituyendo una de las formas más graves de PC.

PARÁLISIS CEREBRAL MIXTA

Es relativamente frecuente que el trastorno motor no sea "puro". Asociaciones de ataxia y distonía o distonía con espasticidad son las formas más comunes.

DIAGNÓSTICO DE LA PARÁLISIS CEREBRAL

Esencialmente es clínico y debe basarse en una historia clínica detallada, conociendo los factores pre, peri o postnatales que sitúan al niño en un grupo de riesgo de lesión cerebral. La exploración neurológica debe ser adaptada a la edad del niño. En muchos casos obtendremos la máxima información de la observación de su actividad espontánea, valorando la calidad de su movimiento. Es posible que el niño pequeño presente anormalidades de tono, exceso de actividad refleja primitiva y retraso en la desaparición de las sinergias del RN, así como alteración de algunos reflejos posturales, como el de enderezamiento del cuello, paracaídas y Landau. Esta *primera etapa del diagnóstico sindrómico de trastorno motor de origen cerebral* (aun sin esperar el desarrollo del cuadro clínico completo que, como hemos visto, puede demorar meses) permitirá enfocar el diagnóstico etiológico e iniciar el tratamiento de fisioterapia y de estimulación global.

Exámenes complementarios. La neuroimagen puede tener valor para confirmar la presencia de lesión en algunos casos, aunque no siempre existe una relación definitiva entre el grado de lesión visible en la neuroimagen y el pronóstico funcional. El EEG es de ayuda en los niños con PC que presentan epilepsia.

Diagnóstico diferencial. Una cuestión básica es saber si está ante un trastorno motor cambiante pero no progresivo (concepto implícito en la definición de parálisis cerebral) o, por el contrario, ante un trastorno progresivo o enfermedad degenerativa del SNC, que condicionaría un pronóstico totalmente diferente; en muchos casos condicionará un consejo genético y, en algunos casos, una posibilidad remota de tratamiento. Algunas enfermedades pueden presentar espasticidad progresiva de las extremidades inferiores y confundirse con PC: deficiencia de arginasa, leucodistrofia metacromática, paraparesia espástica familiar; algunas enfermedades mitocondriales, algunas formas de ataxia, en especial la ataxia telangiectasia en su etapa inicial, pueden parecer una PC atáxica

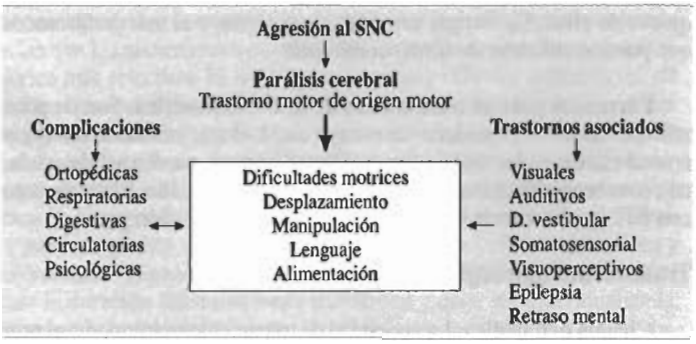


Figura 23.12.11. Esquema didáctico de la afectación de la PC: trastorno motor de origen central, posible patología asociada y complicaciones relacionadas con el trastorno motor.

o incluso, en ocasiones, una PC discinética, la distonía dopa sensible (enfermedad de Segawa), la aciduria glutárica tipo I, el síndrome de Lesch-Nyhan, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, el déficit de tirosina hidroxilasa.

Trastornos asociados. Además de los trastornos motores, los niños con PCI presentan con frecuencia diferentes problemas asociados, como se ha comentado en los diferentes tipos de PC, unos directamente relacionados con el daño cerebral y otros secundarios al trastorno del tono muscular y a la dificultad para el control postural y el movimiento: distintos grados de disminución psíquica, sensorial, epilepsia, trastornos ortopédicos, problemas de comunicación y lenguaje, trastornos alimentarios y nutricionales, problemas dentales, úlceras de decúbito, trastornos de conducta, etc. Estos aspectos se deben valorar al planificar un tratamiento, por lo que es necesario un equipo multidisciplinario (Fig. 23.12.11).

TRATAMIENTO DE LA PARÁLISIS CEREBRAL

Gradualmente ha pasado de un enfoque casi exclusivamente rehabilitador a la conclusión de que se necesita un equipo multidisciplinario para la valoración y atención integral del niño con PC. Es necesaria una atención técnica especializada, temprana, constante y, posteriormente, un tratamiento de mantenimiento. La lesión cerebral en la PC es, por definición, estática, sin embargo los niños con PC pueden empeorar paulatinamente si no son tratados adecuadamente. El tratamiento debe de ser individualizado, en función de la situación en que se encuentra el niño (edad, afectación, capacidades, entorno familiar, escolar, etc.). Los *objetivos básicos del tratamiento* son: a) en el aspecto motor, conseguir la máxima funcionalidad y evitar complicaciones ortopédicas; b) prestar atención a los trastornos asociados; c) prevenir los posibles efectos del déficit sobre el desarrollo global.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO MOTOR

Está fundamentado en cuatro pilares básicos: fisioterapia, ortesis y sistemas de adaptación, fármacos y tratamiento quirúrgico (cirugía ortopédica, tratamiento neuroquirúrgico).

Fisioterapia

La alteración del control postural y del movimiento está presente siempre en mayor o menor grado, por lo que el tratamiento del niño con PC debe incluir la fisioterapia. Son varios los métodos empleados y prácticamente todos han demostrado su utilidad. Cada paciente requiere un programa que se ajuste a sus necesidades y que se irá modificando según su evolución. Existen diferentes sistemas de tratamiento fisioterápico. Se recuerdan brevemente las características fundamentales de los más usados en la actualidad:

Método Bobath. "Neuro developmental treatment", desarrollado gradualmente por B. Bobath y K. Bobath. Es el método más difundido y utilizado en Europa en los últimos 30 años para el tratamiento de los niños con PCI. Según el concepto Bobath, la cooperación de los padres es importante para ayudar al niño a desarrollar su máximo potencial, por lo que es recomendable que estén presentes durante la sesión de tratamiento, para aprender aspectos relacionados con el control postural, el manejo en el vestir, actividades de juego, alimentación, bebida.

Figura 23.12.12. Paciente en bipedestador, para favorecer el control postural y evitar deformidades ortopédicas.

Método Vojta. Basa el tratamiento en la estimulación de determinados reflejos posturales complejos, como instrumento para obtener movimientos coordinados. Utiliza estimulaciones propioceptivas para provocar la locomoción coordinada en decúbito ventral (presiones dirigidas a una o varias zonas reflexógenas). Un inconveniente es que requiere inmovilizar al niño para aplicar el estímulo en el punto indicado y obtener la respuesta esperada, lo cual provoca generalmente su oposición y llanto, llevando muchas veces al abandono del tratamiento (Macías L, Fagoaga J, 2002).

Método Petö. Consiste en un sistema de "educación conductiva", en el que la terapia y la educación se hacen al mismo tiempo, bajo la guía de una "conductriz", con formación en fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia y enfermería.

Método Doman-Delacato. Este método ha sido también ampliamente difundido. Está basado en el de Temple-Fay y pretende reorganizar el movimiento a partir de la repetición por el niño de los esquemas de movimiento de los anfibios y reptiles. Es un método muy controvertido por las altas exigencias de ejercicios diarios al niño y por alentar expectativas de evolución poco realistas.

Independientemente del método utilizado es fundamental la colaboración con el ortopedista y el cirujano ortopédico, para la prevención y tratamiento de los trastornos ortopédicos producidos por los desequilibrios musculares existentes. Los beneficios del tratamiento de fisioterapia disminuyen cuando el paciente permanece en posición incorrecta durante largos períodos de tiempo a lo largo del día. Esto suele agravarse en la edad escolar pues los niños pasan muchas horas sentados, con escasa movilidad durante la jornada escolar. Por este motivo, en determinados casos es necesario utilizar distintos recursos para mantener una posición correcta (sillas de ruedas con los accesorios necesarios para mantener un buen control postural, cuñas, asiento triangular, taco abductor, plano inclinado o diferentes tipos de bipedestadores, etc.) (Fig. 21.12.12). En ocasiones, para prevenir deformidades musculoesqueléticas estructuradas, será necesario utilizar férulas u ortesis, por ejemplo, férulas si el niño coloca los pies en equino (Fig. 21.12.13).

Farmacoterapia

No existe una medicación universalmente aceptada para la espasticidad en el niño por lo que el uso de un fármaco u otro está en función de la respuesta y de los posibles efectos secundarios.

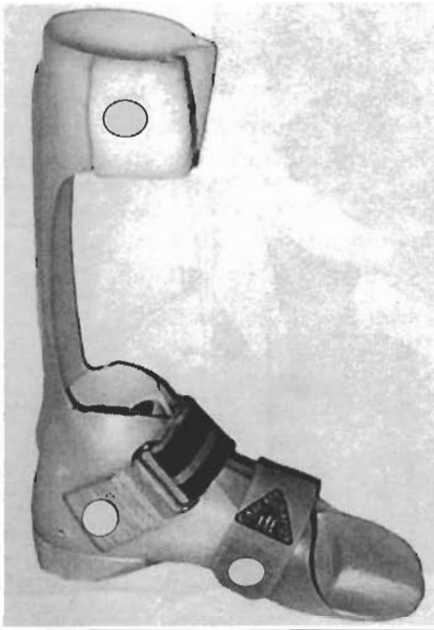


Figura 23.12.13. Férula utilizada como complemento del tratamiento de fisioterapia cuando el paciente presenta pie equino dinámico.

Fármacos por vía oral. *Baclofeno* es un fármaco agonista del ácido γ-aminobutírico (GABA). El uso oral está limitado por la escasa penetración de la barrera hematoencefálica y una vida corta. Su presentación es en comprimidos de 10 y 25 mg, la dosis máxima es de 2-5 mg/kg/día y requiere una dosificación progresiva por sus efectos secundarios, especialmente somnolencia, vértigos, mareos. *Diazepam* actúa también aumentando la inhibición presináptica. Es utilizado frecuentemente para el tratamiento de la espasticidad. Es de fácil administración, pero son conocidos sus efectos secundarios (somnolencia, ataxia, fatiga, hipotensión) que limitan su utilización. Su introducción debe ser progresiva. *Agonistas α-adrenérgicos:* tizanidina y clonidina también se han mostrado eficaces en el tratamiento de la espasticidad pero la experiencia en niños es escasa y su utilización, limitada por los efectos secundarios. Otros fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de la espasticidad son gabapentina, lamotrigina, ciproheptadina, vigabatrina y modafinilo.

Fármacos por vía parenteral. *Toxina botulínica:* la indicación de la toxina botulínica (TB) en la espasticidad es independiente de la etiología, es un tratamiento sintomático, que tiene como objetivo disminuir la contractura muscular excesiva. Es una neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum*. Se diferencian 7 serotipos que actúan en la unión neuromuscular. La toxina tipo A (TBA) es la más utilizada en la clínica. La TBA ejerce su acción sobre la unión neuromuscular impidiendo la liberación del neurotransmisor acetilcolina y provocando, según las dosis inyectadas, paresia o parálisis de los músculos infiltrados. El efecto es reversible con recuperación del tono muscular pasados entre 3-6 meses. La utilización de la TB, como de otros fármacos, ha de formar parte de un plan de tratamiento global. La TBA se considera en la actualidad como la mejor opción terapéutica para el tratamiento focal de la espasticidad. Los efectos secundarios, a dosis terapéuticas, son poco frecuentes, leves en la mayoría de los casos, y transitorios. *Baclofeno intratecal (BIT):* fue utilizado inicialmente para la espasticidad de origen medular traumática y en la esclerosis múltiple, extendiéndose su utilización posteriormente para el tratamiento de la espasticidad de origen central. El uso de BIT en la PC se inició hace más de 10 años. El baclofen traspasa escasamente la barrera hematoencefálica por lo que, administrado VO alcanza concentraciones muy bajas en LCR. La administración intratecal logra en el LCR niveles cuatro veces superiores a los que se consiguen con una dosis 100 veces superior, administrada por vía oral.

En el tratamiento de la espasticidad hay que conocer las distintas opciones terapéuticas y utilizar, si es necesario, la combinación de más de una opción. La fisioterapia es fundamental en combinación con cualquiera de ellas. La cirugía ortopédica no excluye el uso de fármacos que pueden utilizarse de forma combinada.

Fármacos para el tratamiento de la PC discinética. Son de poca utilidad. Se ha de considerar un ensayo con L-dopa, cuando la etiología no está clara o en los casos atípicos. Otros fármacos pueden ser de ayuda, tal como benzodiazepinas a dosis bajas, o el trihexifenidilo. El tratamiento con BIT puede reducir la distonía en niños con afectación grave.

Tratamiento quirúrgico

Cirugía ortopédica. La necesidad de tratamiento quirúrgico y el procedimiento debe ser valorado individualmente para cada paciente, en función del tipo de afectación (espástico, distónico o mixto), de la edad, de la comorbilidad y de los objetivos. Las técnicas quirúrgicas incluyen tenotomía, neurectomía, alargamiento de unidades miotendinosas contracturadas, trasplante de tendones, osteotomías, artrodesis, reducción de luxaciones, fusiones vertebrales. La mayoría de los estudios sobre las indicaciones y resultados de la cirugía ortopédica en la PC están basados en estudios retrospectivos. No existen suficientes estudios prospectivos que comparen resultados de diferentes procedimientos para el manejo de las deformidades ortopédicas.

Neurocirugía. Los procedimientos neuroquirúrgicos en el tratamiento de la PC incluyen dos técnicas principalmente: la bomba de baclofeno intratecal, ya referida en el apartado anterior, y la rizotomía dorsal selectiva.

En resumen, los objetivos de la intervención terapéutica y el mantenimiento del tratamiento variarán en función de la evolución y de las necesidades del niño. El tratamiento de fisioterapia se continuará, por lo general, mientras existan expectativas de obtener resultados positivos y se deben mantener siempre las normas posturales para evitar deformidades. Si se decide suspender un tratamiento, es necesario realizar un seguimiento del niño por la posibilidad de un empeoramiento debido a los cambios físicos durante el período de crecimiento, especialmente en la adolescencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Accardo J, Kammann H, Hoon A. Neuroimaging in cerebral palsy. *J Pediatr* 2004; 145: S19-27.
- Aicardi J, Bax M Cerebral Palsy. En: Aicardi J. Disease of the Nervous System in childhood. 2a ed. Londres: Mac Keith Press, 1998. p. 210-39.
- Arce A, Iriondo M, Krauel J et al. Seguimiento neurológico de recién nacidos menores de 1.500 gramos a los dos años de edad. *An Pediatr* 2003; 59: 454-61.
- Blickstein I. Do multiple gestations raise the risk of cerebral palsy? *Clin Perinatol* 2004; 31: 395-408.
- Blumenthal I. Periventricular leucomalacia: a review. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 435-42.
- Bugié C, Lorente I. Tratamiento de la parálisis cerebral infantil. En: Fejerman N, Fernández-Álvarez E. Neurología Pediátrica. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 1997. 269-71.
- Calderón R, Calderón Sepúlveda RF. Tratamiento de la espasticidad en parálisis cerebral con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2002; 34: 52-9.
- Campistol J. Fármacos empleados por vía oral para el tratamiento de la espasticidad. *Rev Neurol* 2003; 37: 70-4.
- Cruz-Hernández M, Pedrola D. Parálisis cerebral infantil. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (autores de este capítulo en la edición anterior. Citas bibliográficas de años previos).
- Fernández-Álvarez E, Póo P. Movement disorders in cerebral palsy; miscellaneous movement disorders in childhood. En: Fernández-Álvarez E, Aicardi J. Movement Disorders in children. Londres: Mac Keith Press, 2001. p. 216-27.
- Fernández-Jaén A, Calleja-Pérez B. La parálisis cerebral infantil desde la atención primaria. *Ped Integral* 2002; 40: 148-58.
- Guitet M, Póo P, Abenia P et al. Resonancia magnética craneal en niños con parálisis cerebral discinética de probable origen perinatal. *Rev Neurol* 2002; 35: 317-22.
- Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 425-36.
- Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C et al. Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth. *Arch Dis Child* 2005; 90: 474-9.

- Koman LA, Smith B, Shilt J. Cerebral palsy. *Lancet* 2004; 363: 1619-31.
- López M, Pallás CR, De la Cruz FJ et al. Abandonos en el seguimiento de recién nacidos de muy bajo peso y frecuencia de parálisis cerebral. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 354-60.
- Macías L, Fagoaga J. Fisioterapia en Pediatría. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, 2002.
- Manrique M. Rizotomía dorsal selectiva como opción terapéutica en la espasticidad. Indicaciones y resultados. *Rev Neurol* 2003; 37: 86-8.
- Meberg A, Broch H. Etiology of cerebral palsy. *J Perinat Med* 2004; 32: 434-9.
- Palmer F. Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *J Pediatr* 2004; 145: S8-11.
- Póo P, López-Casas J, Galván M et al. Toxina botulínica tipo A. Indicaciones y resultados. *Rev Neurol* 2003; 37: 74-80.
- Póo P, Sans A, Fernández-Álvarez E. Hemiplejía congénita familiar. IVème Congrès de la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique. Barcelona, 1985.
- Pueyo-Benito R, Vendrell-Gómez P, Bargalló-Alabart N et al. Neuroimagen y parálisis cerebral. *Rev Neurol* 2002; 35: 463-9.
- Sans A. Utilidad del baclofen intratecal en el tratamiento de la parálisis cerebral espástica. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S128-31.

23.13 Trastornos del movimiento

E. Fernández-Álvarez

Los trastornos del movimiento se expresan, ya con alteraciones del tono muscular, ya de la postura, ya por la presencia de movimientos involuntarios (discinesias). No todos los movimientos involuntarios son patológicos. Ejemplo de movimiento involuntario normal es el bostezo. Clínicamente pueden clasificarse en dos grandes grupos: 1) síndromes rígido-hipocinéticos y 2) discinesias. En los primeros el movimiento está reducido (hipocinesia) por una forma de hipertonía denominada rigidez. Su paradigma es la rigidez parkinsoniana. En los segundos el movimiento está aumentado. Dentro de las discinesias hay seis grandes categorías: temblor, corea, distonía, tics, mioclonía y estereotipia:

Síndrome rígido-hipocinético (parkinsonismo). Sus signos son: rigidez, bradicinesia, hipocinesia y temblor en reposo. Rigidez consiste en resistencia anormal a los movimientos pasivos de las articulaciones, que es uniforme independientemente de la velocidad (aunque mejor perceptible con los movimientos lentos) y la dirección del movimiento (flexión o extensión) tradicionalmente comparado a la resistencia que se observa al doblar un tubo de plomo.

Temblor. Su característica dominante es la ritmicidad. Consiste en una oscilación rítmica de una parte del cuerpo sobre un punto o plano fijo. Puede ser en reposo (raro en la infancia), postural (cuando una parte del cuerpo es mantenida contra la gravedad) o de acción (cuando perturba el movimiento voluntario). Ayudan a definirlo su amplitud y frecuencia por segundo, aunque estos parámetros son a veces difíciles de apreciar únicamente con la observación. En la práctica clínica es suficiente determinar si es "rápido" o "lento", además de indicar las circunstancias en que se presenta.

Corea. Son movimientos involuntarios, espontáneos, arrítmicos, asimétricos, bruscos, breves, no repetitivos ni propositivos (aunque el paciente los disimule prolongándolos con una actividad propositiva). Su frecuencia e intensidad son muy variables. Pueden ir desde un estado de ausencia de reposo con ligera exageración de gestos o de los movimientos acompañantes, a una tormenta de continuos movimientos violentos e incapacitantes. Aunque no hay acuerdo universal, el balismo es como una forma violenta, incontrolable de corea, con movimientos desmesuradamente amplios de la musculatura proximal de las extremidades. Se sostiene que los movimientos coreicos son debidos básicamente a una hiperactividad del sistema dopaminérgico.

Distonía. Movimientos involuntarios provocados por la contracción tónica, simultanea, lentamente sostenida, de músculos agonistas y antagonistas y su difusión a músculos (*overflow contraction*) que normalmente no deberían participar en el movimiento o postura. Fundamentalmente perturban una postura más que el propio movimiento intencional. La *atetosis* es un trastorno mixto con rasgos distónicos y coreicos con movimientos distales, lentos, vermiformes, irregulares, no propositivos. En palabras de Charcot "como el movimiento de los tentáculos de un pulpo". La relación entre distonía y atetosis es tan estrecha que para muchos autores son expresiones diferentes del mismo fenómeno. Según su extensión, la distonía puede ser: 1) focal, cuando está limitada a un solo grupo muscular tal como ocurre en el tortícolis; 2) segmentaria, cuando afecta a dos segmentos contiguos o toda una extremidad; 3) hemidistonía, si afecta a una mitad del cuerpo; 4) multifocalia que afecta dos o más porciones no contiguas; 5) generalizada.

Tics. Son movimientos o vocalizaciones repetitivos, estereotipados, involuntarios, bruscos, inoportunos, intempestivos, no propositivos y absurdos. Son fáciles de reconocer pero difíciles de describir. Dos rasgos semiológicos son especialmente útiles: el niño es capaz de reproducirlos y muy raramente repercuten sobre las funciones, es decir, no lanza un objeto que tenga en la mano, no impide comer o no se caen.

Mioclonías. Son contracciones bruscas, instantáneas, de uno o varios músculos "similares a las producidas por la descarga eléctrica en un nervio motor periférico". Pueden ser únicas o repetitivas, focales, segmentarias o generalizadas y, a menudo, provocadas por estímulos (ruido brusco e inesperado, luz, movimientos voluntarios) o incluso su intención. También pueden ser: a) arrítmicas como en la enfermedad de Unverricht; o b) rítmicas (leucoencefalitis de van Bogaert, *petit mal*). Su origen es múltiple. Se han propugnado varias clasificaciones del mioclonus. La de mayor utilidad para el diagnostico, pronóstico y tratamiento, es la que distingue los mioclonus asociados con evidentes manifestaciones epilépticas clínicas o del EEG (mioclonus epiléptico) de aquellos en las que faltan (mioclonus no epiléptico).

Estereotipias y otros. La *acatisia* (del griego *catisis* = sentado) es un trastorno de hiperactividad extrema que lleva al paciente a cambiar su postura constantemente. No hay que confundir con la hipercinesia. En esta última el niño mantiene una actividad general permanente y no se reduce sólo a cambios de postura constantes. La acatisia es un trastorno del sistema extrapiramidal y la hipercinesia, un defecto a nivel superior debido a un reducido nivel de atención. *Asterixis* es un término introducido por Adams y Foley para indicar breves y bruscas interrupciones de la contracción muscular. Representa un fenómeno inverso a la mioclonía. El *opsoclonus* es un trastorno peculiar de la motilidad ocular caracterizado por breves episodios de movimientos rápidos, involuntarios y caóticos, de los globos oculares. Aunque parecen conjugados, el análisis extraoculográfico ha mostrado que no es así. Puede asociarse a movimientos palpebrales en forma de "aleteo" rápido (*flutter*). *Estereotipia* es la repetición de palabras, frases o movimientos complejos sin sentido.

EXAMEN CLÍNICO

Así como en la epilepsia lo fundamental es la historia clínica y en los procesos expansivos la neuroimagen, en este tipo de patología lo es la observación. Deberá buscarse la presencia de movimientos anormales especialmente en las siguientes condiciones: en reposo con el paciente de pie. En posturas mantenidas. Especialmente con los brazos extendi-

dos hacia adelante, con oposición de los dedos índice, en postura de saludo romano o militar. Con las pruebas dedo-nariz y dedo-dedo. En actividades rutinarias tales como manipular, apilar cubos, comer. Durante la marcha espontánea, al andar de puntillas, de talones y hacia atrás (en la distonía el niño puede tener grandes dificultades en la marcha normal y, por el contrario, andar sin dificultad hacia atrás), así como el gateo. En el niño mayor es especialmente útil: dibujo libre, dibujar un caracol, rayas horizontales, rayas quebradas (sierra) y la escritura.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Una larga lista de enfermedades en las que se ha demostrado un defecto metabólico pueden cursar con trastornos del movimiento. Los estudios bioquímicos, en sangre y orina principalmente, permiten el diagnóstico de algunas de ellas. La enfermedad de Wilson deberá ser siempre excluida (cupremia, ceruloplasminemia, cupruria) ante cualquier niño mayor de 5 años que inicie un trastorno del movimiento de causa desconocida. El estudio de los neurotransmisores en LCR (Hyland, 2003) tiene una indicación precisa: defectos del metabolismo de la Dopa. Se miden los metabolitos de las líneas metabólicas de la Dopa (ácido vanilmandélico), de la serotonina (ácido 5 hidroxi-indol-acético) y las biopterinas. La EMG y el registro gráfico (con acelerómetro en el caso del temblor) de los movimientos anormales son útiles para su mejor comprensión y estudio pero su valor diagnóstico es limitado. De los *exámenes de neuroimagen*, los más útiles son TC y la RM. La primera puede mostrar primordialmente alteraciones densitométricas en los núcleos de la base, aunque hay que tener en cuenta que calcificaciones en los núcleos basales no implica la existencia de clínica de trastorno del movimiento. La RM proporciona imágenes de la estructura del sistema nervioso a partir de la composición química de la sustancia cerebral. En muchas de las enfermedades que cursan con trastornos del movimiento, principalmente metabólicas y degenerativas, se observan lesiones cerebrales con la RM. La RM espectroscópica es especialmente útil en el defecto de creatina cerebral y encefalopatías mitocondriales. PET proporciona imágenes sobre el consumo de glucosa a partir del cual puede deducirse la actividad de las diferentes áreas del SNC. Hasta ahora el PET tiene en este campo una utilidad clínica limitada. ESPECT ha sido utilizado, entre otras, en las enfermedades de Wilson y Huntington, multisistémicas.

CLASIFICACIÓN

Según su *evolución*, se dividen en transitorias y crónicas. Las primeras cuando su duración es autolimitada. Según su *origen* se dividen en tres grandes grupos: 1) primarias cuando el trastorno del movimiento es el único signo anormal; 2) sindrómicas cuando, además del trastorno del movimiento, se aprecian otros signos e disfunción neurológica (retardo mental, epilepsia) y 3) secundarias cuando la enfermedad es consecuencia de agresiones tales como hemorragias, tumores, infecciones, intoxicaciones. En este capítulo las entidades serán básicamente agrupadas por su *signo clínico dominante*, dividiéndolos en las dos grandes categorías: las caracterizadas por pobreza de movimientos (síndrome rígido-acinético) y las que presentan exageración de movimientos (discinesias). Esta agrupación no deja de presentar dificultades pues los trastornos del movimiento rara vez se manifiestan mono-sintomáticamente.

SÍNDROME RÍGIDO-HIPOCINÉTICO

Este síndrome es raro en el niño y excepcional en el lactante. En el niño frecuentemente se asocia con distonía. Procesos que pueden cursar con síndrome rígido-acinético se reúnen en el Cuadro 23.13.1. La enfermedad de Wilson (véase cap. 12.22) puede presentarse como una rigidez predominante en la musculatura facio-oro-faríngea. Dado que, a diferencia de los restantes procesos, esta enfermedad es susceptible de un tratamiento farmacológico tanto más eficaz cuanto más precoz se inicie, deberá ser siempre tenida en cuenta ante todo síndrome rígido-acinético progresivo sin causa conocida en niños de más de 6 años.

Cuadro 23.13.1. Procesos con síndrome rígido hipocinético dominante

Primarios
- Con respuesta estable a L-dopa
  - Defecto en GTP ciclohidroxilasa I
- Con respuesta inestable a L-dopa
  - Enfermedad de Parkinson de inicio en el niño
  - AD (*α-synuclein gene*)
  - AR (*Parkin gene*)
  - Distonía-parkinsonismo ligada al X
  - Otros
- Con respuesta variable a L-dopa
  - Defecto en tirosino hidroxilasa
  - Defecto en L-amino ácido aromático decarboxilasa
  - Distonía parkinsonismo rápido

Sindrómicos y secundarios
- Citopatías mitocondriales
- Enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Huntington-*like* 1, 2 y 3
- Enfermedad de Machado-Joseph
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad por inclusiones neuronales intranucleares
- Fenilcetonuria
- Gangliosidosis GM2 juvenil
- Hidrocefalia
- Hipomielinización y atrofia de los ganglios basales y cerebelo
- Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo
- Homocistinuria
- Infecciones. Intoxicaciones
- Lipofuscinosis ceroidea juvenil
- Neuroacantocitosis
- Niemann-Pick tipo C
- Panencefalitis esclerosante subaguda
- Síndrome de Di George
- Tumor cerebral

Enfermedad de Parkinson juvenil

Es un síndrome parkinsoniano primario, de inicio antes de los 21 años, causado por la degeneración de las neuronas nigroestriatales (dopaminérgicas). Los casos familiares son más frecuentes que los esporádicos. Varios defectos genéticos han sido hallados: α-sinucleína, Parkin (cromosoma 6q). El diagnóstico diferencial debe hacerse con la enfermedad de Wilson, la forma juvenil de enfermedad de Huntington (antecedentes familiares) y con el defecto de GPT ciclohidrolasa I.

Enfermedad de Huntington (EH) infantil y juvenil

Enfermedad poco frecuente (prevalencia, 50/10 millones) es AD y habitualmente sigue un curso inexorablemente progresivo. El defecto genético está en el brazo corto del cromosoma 4, tratándose de un tipo de trastorno del ADN por expansión del trinucleótido CAG. En sujetos normales existe una expansión entre 6 y 26 repeticiones. En los pacientes con EH es mayor de 37. El producto del gen es una proteína denominada "huntingtonniana". En los casos de inicio pediátrico el tamaño de la repetición es mucho mayor que en el progenitor (habitualmente, el padre). Su edad de inicio se sitúa entre 35 y 50 años pero se conoce la existencia de formas de inicio precoz, juvenil e incluso del lactante. Su incidencia en niños menores de 10 años varía según las estadísticas: 1 y 6,8% del total de casos, y 10% en menores de los 20 años.

Clínica. La enfermedad tiene una expresión interfamiliar, intrafamiliar e incluso entre gemelos monocigotos muy variable. Las formas de presentación más comunes en el niño son trastornos de conducta y de aprendizaje, síndrome rígido-hipocinético (llamada variante de Westphal), caídas frecuentes y disartria. Pero también pueden iniciarse: con temblor de reposo o de acción localizado o generalizado, con epilepsia o, simplemente, con estancamiento, regresión intelectual. Desde el punto de vista motor, lo más llamativo es la predominancia del síndrome rígido-acinético, frente a la corea que, como hemos dicho, es el signo dominante en el adulto. Por ello incluimos esta enfermedad en el grupo de trastornos con síndrome rígido-acinético como disturbio motor dominante. Son, asimismo frecuentes: epilepsia (50% en los casos infantiles, frente al 3%

en adultos) y manifestaciones cerebelosas. En el niño el *curso de la enfermedad* suele ser más rápido que en el adulto. El EEG muestra habitualmente un incremento de descargas de ondas lentas. En los pacientes con epilepsia se observan descargas paroxísticas, especialmente actividad punta-onda atípica. Cuando la enfermedad está avanzada en la TC y en la RM, se puede observar atrofia del núcleo caudado. La PET muestra una disminución de la utilización de glucosa en el núcleo caudado.

Diagnóstico. Debe ser tenido en consideración en todo niño con una historia familiar de EH y que presente trastornos psiquiátricos o neurológicos que no puedan ser claramente atribuidos a otra causa. El hecho de que los padres sean clínicamente asintomáticos no excluye que el hijo haya heredado la enfermedad, dado que puede expresarse en el hijo antes que en el progenitor. La certeza diagnóstica, en fase presintomática, reside en el uso de la genética molecular con confirmación diagnóstica del 96% pero no proporciona información sobre la edad de inicio de la enfermedad ni de su gravedad. El diagnóstico diferencial debe hacerse con los procesos que cursan con síndrome rígido hipocinético y con otras formas de corea entre ellos, especialmente con la atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (debida a la repetición del mismo trinucleótido aunque localizado en cromosoma 12).

Unas pocas familias con el fenotipo de la EH pero con otros defectos genéticos han sido publicadas. Han sido llamadas *Huntington-like 1* (Xiang, 1998), *Huntington-like 2* (Margolis, 2001) y *Huntington-like 3* (Kambouris, 2000). La última es AR. Se carece de tratamiento eficaz.

Enfermedad por inclusiones intranucleares neuronales

Es una enfermedad de carácter lentamente progresivo que cursa con afectación multisistémica del SNC y periférico: síndrome rígido-acinético, trastornos de conducta, breves movimientos oculares anormales, anomalías pupilares, retinopatía, pseudobstrucción intestinal, ataxia, signos piramidales, de disfunción del asta anterior medular. Afecta tanto a niños como a adultos. El marcador es el hallazgo, en las neuronas del SNC y autonómico, de las *inclusiones intranucleares*. El diagnóstico se ha realizado por biopsia rectal o del apéndice.

Clínica. La edad de inicio en el niño es entre 1 y 13 años aunque predomina entre 9-12 años. Los primeros signos son usualmente un cuadro de declive cognitivo y cambio de carácter en el que se destaca labilidad emocional e irritabilidad. Posteriormente, se manifiestan trastornos del movimiento: parkinsonismo, temblor o coreoatetosis y ataxia. Crisis oculogíricas son frecuentes pero las epilépticas son raras. Es común la afectación de las neuronas del asta anterior y de pares craneales causando fasciculaciones y dificultades de pronunciación y deglución. Arreflexia pupilar es frecuente. El cuadro es progresivo con fallecimiento entre 4 y 15 años del inicio de los síntomas. Se han descrito casos familiares.

Exámenes complementarios. Los de *neuroimagen* generalmente normales. El EEG es frecuentemente anormal incluso sin que el paciente sufra crisis epilépticas: enlentecimiento difuso y descargas punta-onda de 3 c/s son las anomalías más comunes. La EMG muestra un patrón de afectación de asta anterior. El estudio histológico de las neuronas del plexo mientérico (biopsia rectal, apéndice) es el único método actual de diagnóstico en vida.

Diagnostico diferencial. Deben excluirse la gangliosidosis GM2, parkinsonismo juvenil y formas atípicas de degeneración espinocerebelosa.

Enfermedad de Hallervorden-Spatz (EHS)

Es un proceso AR causado por un defecto en el gen pantotenatokinasa (*PANK2*) localizado en el cromosoma 20. Tanto la clínica como su edad de inicio son muy variables. El hallazgo en la RM de una imagen en forma de "ojos de tigre" prácticamente patognomónica y del gen permiten el diagnóstico de EHS.

Clínica. Se conocen *tres formas clínicas*: "precoz", con manifestaciones desde los primeros meses; "juvenil", de inicio entre 5 y 12 años y "tardía" o del adulto, de inicio incluso a los 55 años. A estas tres formas hay que añadir algunas observaciones difíciles de encuadrar.

En la *forma infantil precoz*, desde los pocos meses de vida se observa un retardo motor, afectación del lenguaje y retardo mental pero que no impiden un lento progreso en sus adquisiciones. La marcha independiente es siempre anormal. Es importante notar que, si no hay otros miembros de la familia afectados, el diagnóstico de encefalopatía estática es muy frecuente. La regresión se inicia entre 5 y 10 años. Consiste en una pérdida de las habilidades motrices y del lenguaje con frecuentes caídas y trastornos de conducta (excitación, intranquilidad). A veces la regresión se inicia con distonía pero usualmente no se presenta hasta al menos un año después del inicio de la regresión. Desde este momento la condición empeora rápidamente hacia una distonía generalizada grave con posturas fijas, grave afectación del lenguaje pero con una comprensión relativamente conservada. Entre unos meses y 2 años su situación se hace dramática: caquécticos, con graves espasmos distónicos generalizados, hiperextensión del tronco, muecas faciales semejantes a la risa sardónica, dificultad para deglutir, mutismo y signos disautonómicos. El tratamiento no modifica la situación. La muerte ocurre entre los 11 y 15 años. La retinopatía es frecuente y puede ser precoz. En algunos casos ha sido detectada ya a los 2 años. La acantocitosis es menos constante. En una misma familia puede haber variaciones clínicas.

La *forma* "clásica" o juvenil se inicia entre los 6 y 14 años. Los primeros signos pueden ser distonía del pie o bucomandibular, más raramente de una extremidad superior. Aproximadamente un tercio de los pacientes inician un cuadro tórpido de estancamiento o trastornos de conducta tales como agresividad e impulsividad y, luego, regresión intelectual. Algunos refieren como primera manifestación ceguera nocturna causada por retinosis pigmentaria. Posibles trastornos de la marcha, postura o defecto cognitivo.

Evolución. El cuadro es progresivo y lleva a una situación similar a la relatada en la forma "precoz": distonía generalizada grave con espasmos y en la que la distonía bucomandibular con risa sardónica es un elemento casi constante, demencia, anartria, espasticidad, movimientos oculares anormales. Un 20% presentan epilepsia. Fallecen entre 15 y 30 años. La ataxia cerebelosa y amiotrofia son infrecuentes. La polineuropatía es rara.

Exploraciones complementarias. Los *exámenes genéticos* han mostrado que diversos fenotipos, incluyendo formas de Parkinson de inicio precoz, distonía intermitente grave, tartamudeo intermitente con palilalia, tics con o incluso sin imágenes de "ojos de tigre", son causados por mutaciones en el gen PANK2. En TC predominan las imágenes de hiperdensidad en ambos pálidos, pero puede mostrar hipodensidad palidal o ser normal probablemente en relación con el estado evolutivo de la enfermedad. Con la RM se halla un área bilateral de emisión de alta señal en la parte medial del globus pallidus rodeada por área de baja señal, dando una imagen que se ha denominado de "ojo de tigre". Probablemente la zona hipointensa sea debida al incremento gradual de la concentración de hierro en el pálido y la hiperintensa central (la "pupila") a la degeneración celular. No hay certeza de que sea patognomónica de EHS ni hay suficientes observaciones para contestar con seguridad cuándo aparece: a veces al año de evolución, pero otras veces no se aprecia hasta varios años después del inicio de la sintomatología. Anomalías en los potenciales evocados visuales y en el ERG son comunes.

Histología. El acúmulo de hierro en los pálidos es tal que, en el cerebro fresco, tienen un color herrumbroso característico. Histológicamente gránulos de hierro están dispersos en neuronas, astrocitos y células microgliales. Otro hallazgo característico es la presencia de engrosamientos axonales llamados "esferoides". Aunque en mayor cantidad en pálido y zona reticulata de la sustancia nigra, también se hallan en la sustancia blanca y corteza.

Fisiopatología. Con el descubrimiento del producto (pantotenato cinasa) del gen causante de la EHS (Zhou, 2001), su fisiopatología se ha clarificado. Pantotenato cinasa es una enzima ubicua esencial en la regulación de la biosíntesis de CoA y que, además, cataliza la fosforilación del pantotenato. En este proceso metabólico se consume cisteína la cual en condiciones normales, actúa como quelante de hierro. La sobrea-

Cuadro 23.13.2. Temblores idiopáticos

Crónicos	*Transitorios*
• Fisiológico exagerado	• Temblor neonatal (*jitteriness*)
• Esencial	• Estremecimientos (*shuddering*)
• Familiar	• Temblor palatino
• Esporádico	• *Spasmus nutans*
• Temblor del mentón	

bundancia de hierro genera radicales libres y pseudoperoxidación de las membranas neuronales y gliales.

Diagnóstico diferencial. Abarca una amplia gama de trastornos. La imagen en RM de "ojos de tigre" es de gran ayuda, pero esta imagen puede tardar en aparecer y en este caso habrá que hacer el diagnóstico diferencial con el resto de distonías y síndrome rígido-hipocinético secundario, así como las encefalopatías que causan regresión pues un tercio de pacientes con EHS cursan al inicio con un síndrome regresivo inespecífico. En la forma "precoz", el diagnóstico de encefalopatía estática (generalmente, parálisis cerebral) es frecuente. Las presencia de retinitis pigmentaria o las lesiones en RM son importantes para orientar el diagnóstico.

Tratamiento. El conocimiento del defecto metabólico ha abierto nuevas *posibilidades terapéuticas*, entre ellas los ensayos con fosfopantotenato. El tratamiento sintomático se reduce a intentar aliviar la sintomatología administrando L-dopa, bromocriptina o anticolinérgicos cuando domina el síndrome parkinsoniano o antitremóricos cuando lo hace el temblor. Mejoría persistente se ha obtenido con la estimulación bilateral de la porción posteroventral del pálido (Castelnau, 2005).

Otras enfermedades con síndrome rígido-acinético

Hipocinesia y rigidez han sido descritas como signos clínicos dominantes en muchos procesos, como se ha visto en el Cuadro 23.13.1.

DISCINESIAS

En la infancia las discinesias son más frecuentes que el síndrome rígido-acinético. Se agrupan según el tipo de trastorno del movimiento predominante.

TEMBLORES

Temblores primarios

Pueden ser equivalentes a *temblores idiopáticos* (Cuadro 23.13.2). El niño normal manifiesta un temblor de tan pequeña amplitud y alta frecuencia (temblor fisiológico) que no es visible en condiciones normales. Su frecuencia es algo menor en el niño que en el adulto. Ciertas situaciones pueden incrementar su amplitud y hacerlo visible: terror, ansiedad, fatiga, excitación. También pueden exacerbar el temblor fisiológico medicamentos, tóxicos o estados patológicos. Casi la mitad de los recién nacidos a término normales muestran en los primeros días de vida un temblor de alta frecuencia y baja amplitud en las extremidades o en la mandíbula (*jitteriness*) cuando lloran o están excitados (véase cap. 2.1 de RN normal). Raramente este tipo de temblor persiste durante meses y desaparece sin dejar secuelas.

Temblor esencial (TE). Se caracteriza por: 1) temblor postural (a veces también de acción) permanente, aunque con variaciones en su intensidad; 2) ausencia de signos piramidales, cerebelosos, sensitivos o de afectación del sistema nervioso periférico; 3) inteligencia normal; 4) sin antecedentes de ingestión de medicamentos tremorígenos; 5) ausencia de enfermedades sistémicas causantes de temblor (hipertiroidismo); 6) normalidad en los exámenes de neuroimagen; 7) antecedentes perinatales y de desarrollo psicomotor normales. Son criterios de apoyo: antecedentes familiares de TE y beneficio con la ingestión de alcohol. Su prevalencia en el niño no ha sido estimada. Es un trastorno AD con penetrancia variable. En el niño hay una neta predominancia en el sexo masculino. Alrededor del 60 por ciento de los pacientes tienen un familiar próximo afectado. Puede observarse ya en niños de 2 años.

Clínica. El trastorno se inicia de forma lenta y sutil. A menudo los padres refieren que su hijo "tiene temblor desde siempre", otras veces valoran el temblor cuando el niño se inicia en la escritura e incluso son los maestros los que alertan a los padres sobre el problema incitándolos a la consulta médica. Es de tipo postural aunque en algunos casos puede acentuarse con la acción. Generalmente es de pequeña amplitud entre 8 y 10 Hz. En el niño se limita, habitualmente, a las manos (flexión-extensión, prono-supinación) a diferencia del adulto en el que, a menudo, incluye la cabeza. Es, generalmente, asimétrico. En su inicio puede ser o parecer unilateral. Desaparece durante el sueño. Algunos factores pueden agravar el temblor: fatiga, temperaturas extremas, tensión emocional, etc., pero la influencia más específica es la mejoría a los 30-60 minutos de la ingesta de alcohol. El trastorno es progresivo aunque, generalmente, de forma muy lenta. Frecuentemente, los niños tienen dificultad en la escritura, dibujo o actividades manuales finas. El defecto funcional está en relación directa con la amplitud del temblor pero también influyen la tensión emocional y prever que el temblor puede provocar situaciones incómodas. Así, el temblor puede agravarse cuando se sostiene un vaso con agua que puede verterse. Raramente el TE se confunde con otros movimientos anormales. A menudo se considera el TE como un signo de inicio de una enfermedad cerebelosa, formas incompletas de parálisis cerebral o como manifestación de ansiedad.

Diagnóstico diferencial. Debe hacerse con otros cuadros de temblor idiopático (Cuadro 23.13.2), algunos procesos causantes de temblor sindrómico o secundario, especialmente con la hidrocefalia crónica, polineuropatías crónicas y síndrome de Klinefelter. Es recomendable practicar: examen con lámpara de hendidura, determinaciones de cupruria y ceruloplasmina para descartar la enfermedad de Wilson, TC o RM para descartar una hidrocefalia y EMG, y velocidad de conducción para descartar polineuropatías.

Terapéutica. Excepto en los casos raros en los que el temblor tiene efectos disfuncionales importantes, no es necesario tratamiento farmacológico. Es suficiente un apoyo psicológico y tranquilizar al niño y a su familia acerca de su carácter monosintomático.

Temblor o mioclonus primario del paladar. Entidad rara producida por movimientos rítmicos del paladar blando que producen un *click* audible percibido por el paciente o el observador incluso a cierta distancia. El examen muestra una contracción rítmica del velo del paladar. Curiosamente es posible un cierto control voluntario tanto para inhibir como para provocar e incluso modular el movimiento. El resto de la exploración neurológica es normal así como los exámenes complementarios. El trastorno persiste durante meses o años y desaparece espontáneamente, primero por períodos y, luego, definitivamente. La capacidad de un cierto control voluntario indica una influencia cortical que normalmente no se observa en el mioclonus sintomático.

Episodios de estremecimiento (*shuddering spells*). Consiste en temblores muy breves (5-15 segundos) y muy rápidos de cabeza y brazos similares al escalofrío. Son muy frecuentes (hasta 100 al día). Se inician en los primeros meses de vida aunque han sido descritos casos con inicio entre 3 y 10 años. Es un proceso benigno.

Temblor de la barbilla (*hereditary quivering of the chin*). El geniospasmo es un temblor involuntario, intermitente, favorecido por situaciones de tensión, de la zona que recubre el mentón. Los episodios duran varios minutos. Es heredado con carácter AD. Un gen ha sido localizado en la región 9q13-q21, pero al menos otro está implicado porque este gen ha sido excluido en una familia. Aparece poco después del nacimiento. La frecuencia de los episodios disminuye con la edad.

Temblores secundarios

El temblor puede acompañar a una amplia gama de procesos (Cuadro 23.13.3). A continuación se destacan algunos:

Cuadro 23.13.3. Causas de temblores sindrómico y secundario

- Temblor psicogénico
- Aciduria glutárica
- Ataxia con oculomotor apraxia tipo 2
- Ataxia-telangiectasia
- Atrofia olivo-ponto-cerebelosa
- Atrofias espinales
- Defectos del metabolismo de la dopamina
- Deficiencia en vitamina B_{12}
- Distonía de torsión idiopática
- Distonía inicio retardado
- Enfermedad de Cockayne
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz
- Enfermedad de Huntington juvenil
- Enfermedad de Lesch-Nyhan
- Enfermedad de Paelizaeus-Merzbacher
- Enfermedad de Parkinson juvenil
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad por inclusiones neuronales intranucleares
- Espasmus nutans
- Fenilcetonuria
- Hematoma subdural
- Neuropatía hereditaria sensitivo-motora (Roussy-Levy)
- Hidrocefalia crónica (*bobble head doll syndrome*)
- Hipocalcemia. Hipomagnesemia
- Hipertiroidismo
- Infarto talámico
- Kwashiorkor
- Medicamentos (antiasmáticos, valproato, L-dopa)
- Paraplejía espástica familiar
- Pseudohipoparatiroidismo
- Síndrome alcohólico fetal
- Síndrome de Guillain-Barré
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome opsoclonus-myoclonus
- Traumatismo craneal
- Trombosis de senos venosos
- Uremia

Temblor e hidrocefalia. En la infancia, el temblor puede ser la única manifestación (aparte de macrocefalia) de una hidrocefalia crónica aparentemente estacionada. Cuando esto ocurre puede presentarse en dos lugares: en las extremidades, como temblor manual *essential-like* o en el tronco, con un tipo peculiar de temblor cefálico postural denominado *bobble-head doll syndrome* (BHDS), descrito por Benton. Los síntomas se inician antes de los 10 años. Consisten en movimientos cefálicos de afirmación y, muy raramente, de negación, lentos, que el paciente puede controlar a voluntad durante minutos si concentra su atención o fija la mirada. Desaparece durante el sueño y, curiosamente, en la posición de decúbito dorsal. Siempre existe una patología relacionada con el III ventrículo: estenosis del acueducto de Silvio, quiste aracnoideo suprasellar, quiste coloideo del tercer ventrículo o craniofaringioma.

Spasmus nutans. Es un trastorno del lactante de carácter autolimitado. Consiste en temblor cefálico lento (2-4 c/s), generalmente de negación, y nistagmus pendular horizontal bilateral asimétrico o monoocular. Frecuentemente se asocia a una posición anómala de la cabeza y estrabismo. Desaparece generalmente en pocos meses. Su etiología es desconocida. A veces, niños con trastorno visual presentan movimientos cefálicos y oculares similares a los del *spasmus nutans*. Con el mayor uso de la neuroimagen se han visto casos de spasmus nutans causados por gliomas del nervio óptico o quiasma.

Temblor medicamentoso. Puede ser un efecto secundario del valproato o de la carbamazepina. No guarda relación directa con la dosis aunque su disminución puede atenuarlo o hacerlo desaparecer. Es un temblor postural similar al TE.

Cuadro 23.13.4. Clasificación de las coreas

Primarias (genéticamente determinadas)
- Enfermedad de Huntington. Enfermedad de Huntington-*like* 2
- Corea familiar benigna
- Atrofia dentatorrubro-palidoluisiana
- Neuroacantocitosis
- Discinesias paroxísticas

Sindrómicas y secundarias
- Acidemia propiónica. Acidemia glutárica
- Ataxia con apraxia oculomotora tipos 1 y 2
- Ataxia de Friedreich. Ataxia-telangiectasia
- Balismo precipitado por fiebre
- Ceroide-lipofuscinosis
- Deficiencia en creatina cerebral
- Deficiencia en folato cerebral
- Deficiencia en sulfito oxidasa
- Deficiencia en tiamina
- Encefalitis
- Enfermedad de Behçet
- Enfermedad de Canavan
- Enfermedad de Lesch-Nyhan
- Enfermedad de Machado-Joseph
- Enfermedad de Moya-Moya
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
- Enfermedad de Wilson
- Fenilcetonuria. Galactosemia
- Gangliosidosis
- Hemangioma cavernoso
- Hiper/hipoglicemia. Hiper/hiponatremia
- Hiper/hipoparatiroidismo
- Hiperfenilalaninemia biopterina-dependiente
- Hipotiroidismo. Hipertiroidismo
- Hipocalcemia. Hipomagnesemia
- Infecciones (*Borrelia*, VIH, EBV, fiebre reumática)
- Intoxicaciones (CO, alcohol metílico)
- Isquemia cerebral transitoria
- LED y anticoagulante lúpico
- Necrosis del estriado bilateral del lactante
- Pontocerebelosa, hipoplasia tipo 2 AR
- Secuela cirugía cardíaca con hipotermia profunda
- Secuela *status epilepticus*
- Síndrome anticardiolipina
- Yatrogenia (estrógenos, contraceptivos orales, L-dopa, hidantoínas, metilfenidato)

Temblor psicógeno. No es raro y su diagnóstico puede ser difícil. Los hechos clínicos que ayudan a su identificación son: 1) comienzo abrupto; 2) remisiones espontáneas; 3) inconsistencias clínicas (tales como dishabilidades selectivas); 4) se agravan con la atención y disminuyen con la distracción; 5) respuesta a la sugestión o al placebo; 6) ausencia de otros signos neurológicos.

Tratamiento sintomático del temblor. Si el trastorno aconseja su tratamiento, los fármacos en boga actualmente son antiepilépticos tales como primidona, gabapentina, topiramato o levetiracetam y bloqueantes beta-adrenérgicos, especialmente propranolol.

COREAS

Una clasificación se expone en el Cuadro 23.13.4.

Corea reumática

Es tratada en el capítulo 7.3.

Corea familiar benigna (CFB). Una forma de corea benigna, con carácter familiar, fue independientemente descrita por Haerer, Pincus y Chutorian, aunque su existencia ha sido cuestionada y demostrado que algunos casos publicados con este diagnóstico correspondían a otras entidades. En familias con herencia AR se ha hallado un gen en el cromosoma 14q. El trastorno ya se aprecia generalmente en los primeros meses de vida o bien en el niño mayor o adolescente. En los casos de inicio tem-

Cuadro 23.13.5. Clasificación de las distonías y atetosis según su etiología

1. Primarias (idiopáticas)
- 1.1 Con herencia AD
  - Distonía de torsión idiopática-DYT1
  - Distonía de torsión idiopática causada por otros genes
  - Defecto GTP ciclohidrolasa I-DYT5
  - Distonía mioclónica-DYT11
  - Distonía parkinsonismo de inicio rápido-DYT12
- 1.2 Con herencia AR
  - Defecto en L aromático decarboxilasa
  - Defecto en tirosinohidroxilasa
  - Hipoplasia pontocerebelosa tipo 2
- 1.3 Con herencia ligada al X
  - Distonía parkinsonismo ligada al X (Lubag) DYT3
  - Síndrome distonía-sordera ligado al X (síndrome de Mohr-Tranebjaerg)
  - Síndrome de Partington
- 1.4 Sin patrón hereditario identificado
  - Distonía transitoria idiopática del lactante
  - Distonía inducida por la fiebre

2. Sindrómicas
- 2.1 Por trastorno metabólico
- 2.2 Heredodegenerativas

3. Secundarias

prano los padres consultan por retardo en la adquisición y torpeza en la marcha con caídas frecuentes, "intranquilidad" o dificultad en la escritura. Los movimientos coreicos afectan cualquier parte del cuerpo principalmente tronco, cuello y porciones proximales de extremidades. Varían mucho en frecuencia e intensidad incluso entre individuos de una misma familia. Empeoran con la tensión y la excitación. Desaparecen durante el sueño. La marcha se inicia generalmente con retardo incluso hasta los 9 años y puede ser extravagante con frecuentes caídas. El trastorno no es paroxístico ni progresivo, incluso puede regresar espontáneamente. Los exámenes neurofisiológicos y de neuroimagen son normales.

DISTONÍAS

La distonía es, después de los tics, el trastorno del movimiento más frecuente en la infancia. Una clasificación etiológica de las distonías y atetosis se sintetiza en el Cuadro 23.13.5. A continuación se tratan algunas entidades en las que la distonía es su único o más importante signo.

Distonía de torsión (DT)

Son sinónimos: distonía muscular deformante, disbasia lordótica progresiva). Es una enfermedad crónica, de genética heterogénea caracterizada por: 1) presencia de movimientos y/o actitudes distónicas; 2) historia perinatal y desarrollo psicomotor normales; 3) ausencia de afectación intelectual, piramidal, cerebelosa o sensorial; 4) exclusión de causas conocidas (medicamentos, otros procesos causantes de distonía); 5) exámenes de laboratorio y neuroimagen normales.

Genética. El primer gen identificado como causante de la enfermedad fue el DYT1 localizado en 9q34. Su producto es una proteína denominada torsina A. Su función aún no está bien aclarada. En la gran mayoría de los casos se halla la misma mutación: una deleción 3bp. El defecto en DYT1 es el mas frecuente y su clínica, la mejor conocida. Se sabe que las manifestaciones clínicas por defecto del citado gen son heterogéneas (Edwards, 2003). En su forma más común la edad media de inicio es alrededor de los 8 años. Los padres, habitualmente, consultan por dificultades para escribir, o anomalías en la marcha.

Clínica. La distonía, en su inicio, sólo es evidente para determinadas posturas o actividades. Inversión de un pie durante la marcha es bastante común como manifestación de inicio. Su evolución es variable e imprevisible. Habitualmente, durante los primeros 5-10 años se agrava para luego estacionarse. En un 20% la distonía puede permanecer focal o segmentaria. Raramente los pacientes presentan disfonía (disfonía espasmódica) causada por distonía de los músculos aductores laríngeos, que pueden compensar desarrollando el habla en inspiración. Más rara aún es la presencia de disfagia. Las formas graves presentan espasmos distónicos prolongados que incluso pueden causar destrucción muscular con mioglobinuria y fallo renal. El defecto genético DYT1 es mas frecuente en judíos Ashkenazi. Su herencia es AD. Su penetrancia es baja (30-40%) con numerosas formas frustradas. En la totalidad de los casos necropsiados no se aprecia anomalía morfológica ni histológica valorable.

Diagnóstico diferencial. Debe hacerse en primer lugar con las distonías sintomáticas. Generalmente éstas se asocian a otros trastornos del movimiento o de otras funciones del SN pero, en algunos casos (degeneración palidal progresiva, forma juvenil de leucodistrofia metacromática o enfermedad de Leigh), en su inicio pueden presentarse con distonía como único síntoma. Las distonías secundarias tienen generalmente una más rápida evolución, a veces, ya desde su inicio son distonías fijas. Es obligado descartar siempre la enfermedad de Wilson.

Tratamiento. La respuesta es generalmente decepcionante. La L-dopa debe ensayarse siempre, por la posibilidad de que se trate de una distonía dopa-sensible. Si ésta fracasa (que es lo habitual) en las formas generalizadas es recomendable probar dosis lentamente progresivas (aumentando 2 mg cada semana) de trihexifenidilo sin sobrepasar los 40 mg/día. Si éste fracasa, se puede ensayar baclofeno y otros medicamentos como benzodiazepinas, tetrabenazina o pimozide. Dado que no son bien conocidos los efectos de estos fármacos sobre las funciones intelectuales superiores, es prudente no abusar de ellas y limitarse a conseguir restaurar una actividad funcional útil aunque persistan signos distónicos. El gran avance terapéutico en las formas generalizadas es la *estimulación palidal profunda* con llamativo y sostenido beneficio funcional. En las formas focales o segmentarias es útil la toxina botulínica. La selección de los músculos a inyectar se basa en la observación clínica ayudada a veces con EMG. La dosis varía de acuerdo con la masa muscular, el grado de distonía y el tipo de toxina. La *fisioterapia* es útil para prevenir o tratar las retracciones musculares. *Soporte psicoterapéutico* es beneficioso en una enfermedad crónica que puede cursar con un grave defecto funcional y escandalosas posturas con preservación de las funciones intelectuales.

Distonía parkinsonismo de inicio rápido

Si bien sólo han sido publicadas unas pocas familias (Carvalho, 2004), la enfermedad es AD con variable expresividad y reducida penetrancia. Se inicia generalmente entre los 15 y 45 años, aunque se han publicado casos con inicio a los 4 años. La característica más llamativa es el rapidísimo desarrollo de distonía y parkinsonismo. En la mitad de los casos, el cuadro clínico se completa desde horas a algunas semanas.

Trastornos por defecto en el metabolismo de la dopa

El defecto en el neurotransmisor dopamina es la causa de la enfermedad de Parkinson. Este descubrimiento, junto con el de su beneficio terapéutico, han hecho de la dopamina un neurotransmisor de especial interés. Los últimos pasos de la vía de la dopamina son: tirosina-> L-dopa -> dopamina. El paso de tirosina a L-dopamina se produce por la acción de la enzima tirosinohidroxilasa, aunque necesita el cofactor tetrahidrobiopterina (BH4). A su vez la síntesis de BH4 precisa varias enzimas tales como la GTP ciclohidrolasa I. La medición en LCR de los metabolitos de las vías de la dopamina, serotonina y pterinas, es muy útil par el diagnóstico de las enfermedades causadas por defecto en el metabolismo de la dopa.

En el niño los defectos de dopamina están causados por las siguientes enfermedades:

Defecto de GPT ciclohidrolasa I. Es un trastorno AD caracterizado por distonía, parkinsonismo, hiperreflexia y respuesta sostenida a L-dopa. La prevalencia estimada es de 0,5 por millón. Su defecto genético está localizado en el cromosoma 14q, que codifica la enzima GTP ciclohidrolasa I. Su penetrancia es baja.

Clínica. Usualmente los signos se inician antes de los 12 años. Casos excepcionales con inicio en los primeros días de vida han sido

publicados. Los primeros signos son insidiosos con fatigabilidad, torpeza en la marcha, hiperreflexia y postura distónica (equinovaro) generalmente en un pie. En niños mayores de 10 años puede iniciarse con distonía en un brazo y temblor postural. Los datos más específicos son empeoramiento a lo largo del día y marcada mejoría, incluso desaparición de los signos, tras dormir. La enfermedad es progresiva: se extiende a las cuatro extremidades (generalmente respeta el tronco), la distonía se agrava y el beneficio con el sueño es menor. En el 25% de casos avanzados se pueden desarrollar contracturas en equinovarus que, junto con la hiperreflexia (a veces incluso clonus) y pseudo-Babinski, favorecen el error diagnóstico de paraparesia espástica. Leves signos "parkinsonianos" son frecuentes: rigidez en extremidades y tronco e hipomimia. La marcha es rígida con posturas distónicas, especialmente en las extremidades inferiores. Dejada a su evolución natural llega a ser invalidante. La enfermedad respeta las restantes funciones neurológicas.

Se han descrito observaciones en las que en la misma familia coexisten casos con fluctuación o sin ella, lo que apoya la opinión de que la fluctuación diurna no es un criterio necesario. Hay casos esporádicos sin variación a lo largo del día, con distonía focal o respuesta atípica a la L-dopa como variedades de esta enfermedad. Los exámenes complementarios son normales.

Diagnóstico. Excepto en algunos casos atípicos, un beneficio espectacular y rápido (en 48-72 horas) a la administración de *pequeñas dosis de L-dopa* es otra de las características mayores de la enfermedad. El defecto es persistente y precisa tratamiento durante toda la vida. Es frecuente el *error diagnóstico* con paraparesia espástica (a causa de la hiperreflexia), degeneraciones espino-cerebelosas y trastorno psicológico (histeria). El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con distonía de torsión idiopática y parkinsonismo juvenil.

Tratamiento. Consiste en la administración de L-dopa, sola o con inhibidor a dosis baja (5 mg/kg/día). Es bien tolerada. Es interesante que no desarrolle los efectos secundarios que se ven en la enfermedad de Parkinson. Existe una dosis individual. Cuando se sobrepasa aparecen movimientos coreicos y cuando no se alcanza hay una sensación de inseguridad o bien temblor al final del día. No parece que el tratamiento durante el embarazo tenga efectos nocivos sobre el feto.

Defecto de tirosina hidroxilasa. TH es la enzima que cataliza el paso de tirosina a l-dopa. Su defecto causa una enfermedad AR. Según sea la actividad residual de TH, los pacientes pueden presentarse con una forma congénita/precoz o una forma indiferenciable clínicamente del defecto en GTP ciclohidrolasa I. El gen de la TH está localizado en 11p15.5 y se han identificado diversas mutaciones. En el LCR los niveles de ácido homovanílico son bajos mientras que los del ácido 5-hidroxindolacético y las pterinas son normales. La respuesta a bajas dosis de L-dopa (0,3-1 mg/kg/día) no produce habitualmente la rápida y espectacular mejoría de la forma por defecto en GTP ciclohidrolasa I precedentemente mencionada e incluso puede agravar los síntomas. Este fenómeno probablemente es debido a la aumentada sensibilidad de los receptores dopamina como mecanismo compensatorio de su defecto básico. La dosis de L-dopa debe acomodarse a la respuesta y, a menudo incrementarse muy lentamente hasta cifras de 4-5 mg/kg/día y no siempre se obtiene una compensación total de los síntomas. Retardo mental leve ha sido señalado como secuela permanente en algunos casos.

Defecto de L-amino ácido aromático. AADC es una enzima que cataliza la decarboxilación tanto de L-dopa a dopamina como de 5-hidroxitriptófano a serotonina y, por tanto, su defecto causa una deficiencia combinada de serotonina y catecolaminas. Es un trastorno AR. El gen se ha localizado en el cromosoma 7. Sus síntomas son similares a la enfermedad anterior aunque, debido al defecto en la vía de la serotonina, los síntomas vegetativos son más acusados (sudoración, disregulación de la temperatura). En LCR se hallan niveles bajos, tanto de los metabolitos de la vía de la dopamina (ácido homovanílico), como de la serotonina. Las pterinas son normales. La actividad de AADC está reducida. EEG y neuroimagen son normales. El beneficio con agonistas de la dopamina (bromocriptina, inhibidores de la recaptación de serotonina, piridoxina) dependen en gran medida de la edad de inicio de la terapéutica.

Distonía transitoria idiopática del lactante

Descrita por Willemse, consiste en posturas distónicas, generalmente limitadas a una extremidad superior. En la extremidad superior se presenta con abducción del brazo, hiperpronación y flexión unilateral de la muñeca cuando el niño está en reposo o decúbito supino. En prono algunos mantienen la muñeca hiperpronada apoyándose en el dorso de la mano. En las extremidades inferiores la anomalía es menos frecuente y evidente, predominando la postura equina y anteversión del pie. Para algunos niños la postura anómala es casi permanente, incluso (aunque atenuada) durante el sueño. En otros sólo es evidente cuando está relajado o durante la alimentación o en uno de los decúbitos (prono o supino). El resto del examen neurológico y el desarrollo psicomotor son normales, especialmente no hay anomalías valorables del tono ni de los reflejos. El trastorno se detecta alrededor de los 4 meses y desaparece espontáneamente alrededor del año. No deja secuelas. Debe diferenciarse de trastornos ortopédicos, parálisis braquial obstétrica, parálisis cerebral (hemiplejía congénita) y el inicio de encefalopatía progresiva. Un aspecto semiológico diferencial importante es que en la distonía transitoria la distonía es sólo postural y desaparece con la manipulación.

Hemidistonía, distonías focales y distonías segmentarias

Hemidistonía es el síndrome distónico localizado en un hemicuerpo. No se considera como tal la hemiplejía cerebral infantil congénita con signos distónicos asociados. La *distonía focal* se limita a un solo grupo muscular. La segmentaria afecta dos segmentos contiguos en una sola extremidad. Frecuentemente es secuela de una hemiparesia aguda por oclusión vascular especialmente si afecta el estriado o al núcleo caudado. La hemidistonía puede instaurarse coincidiendo con la recuperación de la hemiparesia pero es frecuente que no se haga evidente hasta el transcurso de unos meses o incluso de muchos años. Ha sido descrita en lipofuscinosis ceroidea, infecciones (meningitis tuberculosa), tumores, SIDA, quiste porencefálico y traumas craneales cerrados.

Síndrome de Sandifer

El trastorno puede iniciarse ya en el período neonatal o incluso a partir de los 3 años aunque es más frecuente en el lactante. Consiste en posturas intermitentes de hiperextensión de la cabeza y de la porción superior del tronco asociada, a menudo, a rotación o lateralización cefálica hacia un lado y RGE (véase cap. 15.12) con o sin hernia de hiato. Una postura peculiar de este síndrome consiste en echarse boca arriba con cuello hiperextendido y la cabeza colgando del borde de la cama o sofá. Signos de reflujo (vómitos, hematemesis, anemia). En el neonato puede manifestarse con cianosis, apnea y rigidez. Los movimientos anormales pueden incrementarse durante o inmediatamente después de las comidas y cesan durante el sueño.

Patogenia. No está clara. Está en relación con RGE pero no depende del grado de RGE. Podría ser una actitud antiálgica, pero esto es difícil de aceptar, pues precisamente la postura que adoptan estos niños durante los episodios favorece el reflujo.

Diagnóstico. Es fácil confundir este síndrome con crisis epilépticas, especialmente en el niño pequeño. Dado que RGE se observa con frecuencia en niño con encefalopatía grave, especialmente en las formas discinéticas de parálisis cerebral, el síndrome puede ser difícil de diagnosticar al confundirse con otras manifestaciones de la enfermedad. Metoclopramida, que se administra como tratamiento del RGE puede, a su vez, provocar distonía.

Tratamiento. Las terapéuticas medicamentosa y postural del reflujo o la corrección de la hernia hiatal hacen generalmente desaparecer los síntomas (véase cap. 15.12).

Otras distonías

Muchos otros procesos (Cuadro 23.13.6), mayormente metabólicos y neurodegenerativos, pueden presentar distonía como principal manifestación o bien signo menor.

Cuadro 23.13.6. Distonías sindrómicas y secundarias

- Acidemia D-glicérica, metilmalónica, propiónica
- Aciduria 2-oxoglutárica, 3-metilglutacónica
- Aciduria 4-hidroxibutírica, D-2-hidroxiglutárica
- Aciduria etilmalónica, glutárica. Aciduria L-2-hidroxiglutárica
- Ataxia con apraxia oculomotriz tipos 1 y 2
- Ataxia telangiectasia
- Atrofia dentato-palidoluisiana
- Calcificación idiopática de ganglios basales
- Ceroide lipofuscinosis
- Corea familiar benigna
- Deficiencia en biotinidasa. Ídem de cobalamina
- Deficiencia en creatina cerebral
- Deficiencia en Glut-1
- Deficiencia en piruvato dehidrogenasa
- Deficiencia en triosa fosfato isomerasa
- Deficiencia en vitamina E
- Distrofia neuroaxonal
- Encefalomielitis aguda diseminada
- Enfermedad de Alexander. Ídem de Gaucher
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz
- Enfermedad de Hartnup. Ídem de Huntington
- Enfermedad de inclusiones intranucleares neuronales
- Enfermedad de Lesch-Nyhan
- Enfermedad de Machado-Joseph
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
- Enfermedad de Wilson
- Fucosidosis. Galactosemia
- Gangliosidosis GM2 o GM1 juvenil
- Hemiplejía atetoidea hereditaria no progresiva
- Hiperfenilalaninemia
- Hipomielinización y atrofia de los ganglios basales y cerebelo
- Hipoparatiroidismo
- Hipoplasia pontocerebelosa tipo 2
- Homocistinuria
- Leucodistrofia metacromática juvenil. Leucodistrofia de Krabbe
- MELAS
- Mucopolisacaridosis
- Necrosis aguda del estriado o talámica bilateral
- Neuroacantocitosis
- Neuropatía óptica hereditaria de Leber más distonía
- Paraplejía familiar distónico-amiotrófica
- Palidal degeneración progresiva
- Síndrome de Aicardi-Goutières. Síndrome de Leigh. Síndrome de Rett
- Tirosinosis

MIOCLONÍAS

Son movimientos involuntarios bruscos y breves, consecuencia de una contracción muscular. Mioclonía negativa (*asterixis*) es el movimiento también involuntario, brusco y breve pero causado por la inhibición muscular. Puede ser una manifestación epiléptica, extrapiramidal o incluso un fenómeno fisiológico. Aquí se refieren únicamente algunas enfermedades que cursan con mioclonías no epilépticas. Una clasificación se expone en el Cuadro 23.13.7.

Mioclonus fisiológico

En el momento de iniciar el sueño (fase 1 o sueño ligero) son relativamente frecuentes descargas mioclónicas parciales o masivas. Son de breve duración (menos de un segundo) y se asocian con un marcado fenómeno de despertar. El niño despierta con la sensación de "que está cayendo" o "tropieza bajando una escalera". Es importante reconocer estos fenómenos pues son motivo de consulta por padres ansiosos que pueden llegar a interpretarlos como crisis comiciales.

Cuadro 23.13.7. Clasificación etiológica del mioclonus en la infancia

1. Mioclonus fisiológico
- Del sueño
- Inducido por la ansiedad. Inducido por el ejercicio
- Hipo

2. Trastornos con mioclonus no epiléptico primario
- Transitorios
  - Opsoclonus benigno. Mioclonus benigno neonatal del sueño
  - Mioclonus benigno de la infancia temprana
- Crónicos
  - Mioclonus esencial
  - Distonía mioclónica. Distonía de torsión

3. Mioclonus no epiléptico secundario y sindrómico
- Ataxia de Friedreich
- Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana
- Ceroide lipofuscinosis
- Deficiencia en vitamina E
- Diálisis
- Encefalitis posteruptiva. Herpética
- Enfermedad celiaca
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz
- Enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Lafora
- Enfermedad de Unverricht-Lundborg
- Enfermedad de Wilson
- Hiperglicinemia no cetósica
- Hipoglucemia. Hiponatremia
- Infarto médula espinal
- Insuficiencia hepática, renal
- Intoxicaciones (bismuto, metales pesados)
- Lipidosis
- Microdeleción del cromosoma 22q11
- PANDAS
- Panencefalitis subaguda esclerosante
- Sialidosis tipo I
- Síndromes de Coffin-Lowry y Lance-Adams
- Síndrome opsoclonus-mioclonus

Distonía mioclónica

La distonía mioclónica (DM) es una enfermedad heterogénea con casos esporádicos y familiares. Los casos familiares tienen una herencia AD con variable expresividad y alta, aunque incompleta, penetrancia. Sus síntomas incluyen descargas mioclónicas inducidas por la acción de brazos y tronco y distonía cervical y brazos. Habitualmente se inicia antes de los 10 años. Hay casos con inicio al año de edad (Valente, 2003). Frecuentemente se inicia con una distonía segmentaria tipo espasmo del escribiente, de una pierna o bien con mioclonus en cuello y hombros. Una buena respuesta al alcohol es de ayuda diagnóstica aunque muy difícil de aplicar en el niño. Los pacientes no tienen ningún otro signo neurológico ni anomalías en los exámenes complementarios. Tiene una evolución relativamente benigna.

Un gen causante de la enfermedad (SCGE; *DYT11*) tiene su locus en 7q21-q31 y su producto identificado como un ε-sarcoglicano. Otros genes probablemente están implicados. No está claro si DM y mioclonus esencial son formas de una misma enfermedad genéticamente heterogénea. Ambos son AD y relativamente benignos. Hay casos de deficiencia en vitamina E simulando distonía mioclónica. La DM responde mal a los medicamentos. La estimulación cerebral profunda sería beneficiosa.

Mioclonus esencial

Es un proceso benigno en el que la mioclonía es la única manifestación de disfunción neurológica. Comparte muchas características con la DM. Hay casos familiares y esporádicos; en los primeros la herencia es AD, su inicio es antes de los 10 años, las mioclonías se incrementan, generalmente, con la acción; el tronco y las extremidades superiores son las regiones más afectadas, por lo que puede ser diferente expresión de la misma enfermedad. El trastorno empeora rápidamente al inicio para luego permanecer estacionario. En algún caso el mioclonus puede ser rítmico. Los exámenes complementarios son negativos. No existe déficit

Cuadro 23.13.8. Clasificación de los trastornos paroxísticos del movimiento

Primarios
- Transitorios
  - Tortícolis paroxístico benigno del lactante
  - Elevación paroxística de la mirada
  - Desviación paroxística de la mirada hacia abajo
  - Otros trastornos del movimiento paroxísticos transitorios
    - Mioclonus benigno de la infancia temprana
    - Distonía paroxística transitoria del lactante
    - Mioclonus benigno neonatal del sueño
- Crónicos
  - Discinesia paroxística tipo Mount y Reback (coreoatetosis paroxística familiar)
  - Discinesia paroxística tipo Kertesz (coreoatetosis paroxística kinesigénica)
  - Discinesia paroxística tipo Lance (distonía paroxística inducida por el ejercicio)
  - Convulsiones infantiles AD y coreoatetosis paroxística (ICCA)
  - Epilepsia rolándica AR y distonía paroxística inducida por el ejercicio
  - Síndrome coreoatetosis/espasticidad AD
  - Discinesia paroxística durante el sueño
  - No clasificados

Sindrómicos y secundarios

intelectual ni manifestaciones neurológicas. La historia familiar facilita el diagnóstico. En los casos esporádicos éste es menos seguro, precisando un tiempo de seguimiento que confirme la buena evolución.

Otros procesos que cursan con mioclonus

Mioclonías pueden ser producidas por diversos agentes y observarse en otros procesos (Cuadro 23.13.7).

TRASTORNOS PAROXÍSTICOS DEL MOVIMIENTO

Hay formas clínicas en las que el trastorno del movimiento es paroxístico o episódico, con estado intercrítico sin anomalía del movimiento. El Cuadro 23.13.8 muestra su clasificación.

Tortícolis paroxístico benigno del lactante. Generalmente los episodios de tortícolis indoloro se inician entre los 2 meses de edad (hay observaciones de inicio en la primera semana de vida) y el segundo año. Pueden ser provocados por cambios de postura, por ejemplo, al cambiar los pañales. Además del tortícolis, en algunos casos existe retrocollis, curvatura lateral del tronco y extensión de una pierna. Frecuentemente van acompañados de irritabilidad, palidez, vómitos y ataxia. Duran entre unos minutos y dos semanas. Al principio son relativamente más frecuentes (1-2 al mes). La exploración neurológica, entre los episodios, es normal. Desaparecen espontáneamente antes de los 5 años. El EEG y las exploraciones de neuroimagen son normales. Algunos pacientes desarrollan de mayores migraña clásica, otros relatan cefalea en el curso del episodio y en alguna observación coexisten episodios de vómitos y, posteriormente, cefalea. Esto ha llevado a proponer que se trate de una disfunción paroxística emparentada con la migraña.

Desviación ocular tónica paroxística benigna del lactante. Descrita por Ouvrier y Billson, se caracteriza por: 1) episodios prolongados (horas o incluso días), de desviación sostenida o intermitente conjugada de los ojos hacia arriba; 2) si el niño intenta mirar hacia abajo, los ojos hacen sacudidas nistagmoideas (*down-beating nistagmus*) y es difícil mantenerlos por debajo de la posición neutral; 3) movimientos oculares horizontales normales; 4) frecuente supresión o alivio después de dormir; 5) empeoramiento a lo largo del día, la fatiga y enfermedades intercurrentes; 6) inicio generalmente en los primeros meses de vida (7-20 meses); 7) remisión espontánea al cabo de unos años. En los pacientes de Campistol y cols. existía un componente familiar sugiriendo una herencia AD. Los exámenes de laboratorio, neurofisiológicos y de neuroimagen son normales. En algunos pacientes se obtuvo una buena respuesta con L-dopa, lo que no ha sido confirmado.

Desviación paroxística de la mirada hacia abajo. Hay lactantes cuyo único trastorno es la desviación paroxística de la mirada hacia abajo (signo del sol poniente). Los ojos retornan rápidamente a la posición primaria. Los movimientos pueden ser provocados levantando y bajando la cabeza. Este fenómeno también ha sido descrito en prematuros. La neuroimagen y el desarrollo psicomotor son normales.

DISCINESIAS PAROXÍSTICAS

La característica común de las entidades agrupadas como discinesias paroxísticas es la existencia de episodios de posturas o movimientos coreicos, distónicos, balísticos o mixtos, de inicio brusco, sin alteración del estado de conciencia ni período poscrítico. Dada la variedad de su expresión se tiende a aplicarles el término genérico de discinesias en lugar de coreoatetosis o distonía. El factor desencadenante de los episodios se usa generalmente para su clasificación. La zona del cuerpo con discinesia puede ser variable e inconstante. Durante los ataques, especialmente en la forma de Mount y Reback, los pacientes pueden andar, nadar, etc., aunque con la natural dificultad que la discinesia crea. Frecuentemente son precedidos, en todas las formas, por una sensación de fatiga o debilidad en un lado, incluso sensación de pinchazos. En general los paroxismos tienden a aumentar en cuanto a frecuencia durante la adolescencia y disminuir gradualmente a partir de los 20 años. En algún estudio familiar se recogen observaciones de curación espontánea. La enfermedad no reduce la esperanza de vida. La mayoría de los casos en que se ha podido determinar un tipo de herencia, ésta es AD. Los estudios de neuroimagen y bioquímicos son normales. El Cuadro 23.13.9 resume sinópticamente las características de las *discinesias paroxísticas principales*.

Discinesia paroxística tipo Mount y Reback (coreoatetosis paroxística familiar). Los padres relatan la existencia de episodios ya desde muy pequeños incluso desde los 2 meses. Son más a menudo bilaterales, pero pueden ser limitados a un hemicuerpo y afectar a la musculatura laríngea o facial. Las crisis frecuentemente se desencadenan por la ingesta de alcohol u otras bebidas como café, té o incluso chocolate. Duran de 10 minutos hasta 2 horas y son espaciadas (de 3-4 al día a varias veces al mes). La enfermedad sigue un patrón de herencia AD. Un gen causante de este tipo de discinesia paroxística ha sido localizado en 2q33-35. Esta forma es variablemente sensible al *tratamiento farmacológico*. Los mejores resultados se han obtenido con benzodiazepinas (clonazepam).

Discinesia paroxística tipo Kertesz (coreoatetosis paroxística cinesogénica). Se observa una amplia heterogeneidad clínica con variaciones inter e intrafamiliar. Los episodios se inician, alrededor de los 7 años, pero se han publicado casos con inicio precoz a los 4 meses. Los movimientos son generalmente distónicos con componente atetósico. Duran sólo unos segundos (siempre menos de 5 minutos) y son frecuentes (pueden llegar a 100 al día). Generalmente unilaterales, pueden alternar de lado o evolucionar de unilaterales a bilaterales. Son precipitados por un movimiento rápido o un esfuerzo muscular brusco (de ahí el nombre de cinesigénicas) En el período intercrítico el niño es generalmente normal. Un 10% de los pacientes tienen un EEG anormal compatible con epilepsia pero, en los casos en que ha sido posible recoger el trazado durante el episodio, estas alteraciones no han sufrido modificación. Al menos se han localizado dos genes para este trastorno, ambos en el cromosoma 16: 16p11.2-q12.1 y 16q13-q22.1, solapándose con otros implicados en síndromes que asocian discinesia paroxística y epilepsia. Posiblemente hay varios genes en la región pericentromérica del cromosoma 16, responsables de trastornos neurológicos paroxísticos. Se conocen familias sin ligazón con estos *loci*, lo que indica la existencia de más *loci*. Suele responder favorablemente a ciertos *anticonvulsivantes*.

Discinesia paroxística tipo Lance (discinesia paroxística inducida por el ejercicio). Tiene mucho en común con la forma de Mount y Reback, pero difiere en que los episodios son más breves (5-30 minutos) Se inician entre los 3 y 20 años. Afectan preferentemente a las extremidades inferiores y, lo que les da personalidad, ocurren sólo después de media hora o más de ejercicio continuado, generalmente marcha o carrera (Cuadro 23.13.9). Como tratamiento se han usado levodopa, carbamazepina y trihexifenidilo con resultado variable. Las enfermedades epilépticas del

Cuadro 23.13.9. Clínica de los principales tipos de discinesia paroxística

Localización	*Mount y Reback* *Extremidades-facies* *General/unilateral*	*Kertesz* *Extremidades inferiores* *Unilateral/general*	*Lance* *Extremidades* *Unilateral/general*
Duración episodio	2 m-6 h	Generalmente < 1 m; siempre < 5 m	5-30 m
Frecuencia	2 d/2 m	100/d-1/m; ocasionalmente 3/d	1/d-/1 m
Edad inicio	Lactante-22 a	6-40 a (promedio 7 a)	2-30 a
Herencia	AD	AD	AD/AR
Gen	2q33-35	16p11.2q12.1; 16q13-22.1	(a)
Relación varón/mujer	2:1	4:1	1:4
Movimiento precipitante	No	Movimiento brusco	Ejercicio continuado
Otros factores precip	Alcohol, café, chocolate, fatiga	Estrés, movimientos pasivos	Estrés
Tratamiento	Clonazepam Oxazepam Haloperidol Ácido valproico Acetazolamida	Fenitoína Fenobarbital Carbamazepina L-dopa Leviracetan	Carbamazepina Trihexifenidil

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; (a): varios genes en región pericéntrica cromosoma 16.

Cuadro 23.13.10. Discinesias paroxísticas secundarias

- Deficiencia en piruvato decarboxilasa
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad de Behçet
- Enfermedad de Hartnup
- Esclerosis múltiple
- Hiperglicinemia no cetósica
- Hipertiroidismo
- Hipoglicemia
- Hipoparatiroidismo. Pseudohipoparatiroidismo
- Kernicterus
- Malformación de Chiari
- PANDAS
- Parálisis cerebral
- Secuela de traumatismo craneal
- Yatrogénicas (antiepilépticos, anticolinérgicos, metilfenidato, fluoxetina)

lactante pueden ir seguidas años más tarde de discinesia paroxística (véanse caps. 23.3 y 23.4).

Discinesias paroxísticas secundarias. Han sido descritas en varias enfermedades (Cuadro 23.13.10).

TICS

Son los movimientos involuntarios anormales más frecuentes en el niño. Se dividen en: a) motores y b) vocales o fónicos. El tic motor puede expresarse con movimientos elementales de un músculo o grupo reducido de músculos (*tic motor simple*) tales como parpadear, encoger los hombros, girar la cabeza hacia un lado, desviar los ojos hacia arriba, o bien expresarse con movimientos en los que participan varios grupos musculares o con actos elaborados (por ejemplo, rascarse una pierna o desplazar hacia atrás el cabello) (*tic motor complejo*). Aunque generalmente bruscos, algunas veces el acto motor puede ser sostenido y lento, dando la apariencia de un movimiento distónico (*tic distónico*).

Los *tics fónicos* puede expresarse como carraspeo o sonidos guturales de muy variada expresión: ladridos, tos. Haciendo un paralelo con los tics motores complejos, los tics fónicos pueden hacer uso del lenguaje hablado: repetir las últimas sílabas de las palabras del interlocutor (ecolalia), o las del propio paciente (palilalia) o incluso emitir palabras obscenas (coprolalia). Esta última modalidad de tic, aunque ocurre en menos del 10 por ciento de los niños con trastorno de Tourette, tiene interés histórico al ser uno de los signos llamativos de la descripción *prínceps* del *trastorno de Gilles de la Tourette* (TGT).

Además de la variabilidad en su expresión, otros aspectos añaden complejidad y dificultad al análisis de los tics. Uno de ellos es que los tics "van y vienen", es decir, cambian de expresión y localización sin razón aparente. Pueden asociarse varios tipos de tics (simples, complejos, guturales) en la misma época. Otro aspecto es la capacidad que tiene el sujeto para, hasta cierto punto y durante un cierto tiempo, inhibirlos especialmente ante testigos. Finalmente, y no menos importante aunque inespecífico, los tics como la mayoría de movimientos anormales se agravan, aunque no estén generados, con la tensión. De hecho el tic es vivido por el paciente como una necesidad imperiosa de realizar la acción. En cierto sentido es un acto compulsivo. Actividades absorbentes como, por ejemplo, la lectura, pueden atenuarlos. A diferencia de otros movimientos anormales, muchas personas continúan teniendo tics en algunas fases del sueño.

Si bien su carácter repetitivo, estereotipado y la variedad de expresión en el tiempo hace que sea, habitualmente, fácil identificarlos incluso para el profano, en algunas ocasiones es dificultoso distinguirlos, aun para el profesional experimentado, de otros movimientos involuntarios. Principalmente los tics complejos se deben diferenciar de los movimientos coreicos, distonías y estereotipias y los tics simples de las mioclonías. Por otra parte, la expresión del trastorno de los tics es tanto o más amplia que el tic-signo. Puede limitarse a tics simples transitorios, es decir, un tic simple que se manifiesta durante un período menor al año o puede ser tan amplia como el TGT en la que coexisten, en forma crónica y grado variable, tics motores y fónicos frecuentemente asociado a manifestaciones obsesivo-compulsivas, defecto de atención, conducta asocial e incluso trastornos del sueño. La necesidad de un instrumento de cuantificación objetiva imprescindible para estudios comparativos, valoración de eficacia terapéutica o seguimiento, ha obligado a desarrollar cuestionarios. El más utilizado es el *Yale global tic severity scale* (Leckman).

Clasificación. La universalmente aceptada es la del DSM IV, que distingue entre trastorno de Gilles de la Tourette y tic crónico y transitorio. Esta división obedece más a razones pragmáticas (pronóstico, incapacitación y conducta terapéutica) que conceptuales, y se considera, que los tics constituyen un *continuum* que va desde formas simples y transitorias a la forma más grave o trastorno de Gilles de la Tourette. Los factores indicativos de gravedad son: frecuencia, complejidad, vocalizaciones, incapacidad para su control y, obviamente, cronicidad.

Prevalencia. Se considera que entre el 4 y el 23% de los niños, en un momento u otro antes de la pubertad, presentan o han presentado tics. Los estudios de prevalencia del TGT varían ampliamente. Predomina en el sexo masculino (3:1). La incidencia y prevalencia son, seguramente,

mayores de lo que se viene considerando pues, cuando se han realizado estudios familiares bien elaborados en los que los miembros de la familia son personalmente examinados, se ha podido comprobar que muchos pacientes con formas leves de tic crónico no acuden a consulta médica o que el trastorno, a menudo, no es diagnosticado o lo es erróneamente.

Herencia. Muy probablemente, en los tics hay un importante factor hereditario basado en estudios con gemelos y la existencia de una historia familiar positiva en un tercio de las personas afectas. Aunque predomina la hipótesis de herencia AD con una expresividad variable, también se han sugerido otras modalidades de herencia. En la serie personal de 322 pacientes consecutivos con TGT, el 39% reconocían tener un familiar próximo con tics. De todas formas, en la expresión de los tics intervienen factores no genéticos. Así, en gemelos monocigotos, el de menor peso tiene mayor riesgo de tic y los estimulantes centrales y neurolépticos pueden determinar la aparición de tics en niños sin aparente predisposición genética.

Etiopatogenia. Los tics constituyen un buen ejemplo de trastorno de la interacción entre factores genéticos y factores ambientales que provocan, verosímilmente, disfunción de los neurotransmisores cerebrales. Como ha ocurrido con otros trastornos del movimiento (enfermedad de Parkinson, distonía), en una primera etapa (de la que aún quedan residuos), los tics fueron considerados una manifestación neurótica, interpretada de diferente manera según la escuela psicológica. Actualmente la hipótesis de una *base biológica del trastorno* se apoya sobre hechos sólidos: concordancia entre gemelos monocigotos entre el 53 y 56%, persistencia durante el sueño, disminución de la actividad metabólica en las cortezas frontal, cingulada e insular con PET, cambios volumétricos en los ganglios basales, acción terapéutica de fármacos dopaminérgicos, frecuente presencia de signos menores de disfunción neurológica, anomalías en los estudios de potencial EEG premovimiento, signos de afectación orgánica en las pruebas neuropsicológicas y desarrollo del síndrome en pacientes tratados con neuroestimulantes (metilfenidato, pemolina).

Apoyándose en el beneficio clínico de los medicamentos antidopaminérgicos (haloperidol, biperideno) y empeoramiento con dopaminérgicos y anfetaminas, parece razonable considerar una *hiperactividad dopaminérgica* o *hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos*. La localización anatómica de las supuestas anomalías bioquímicas tampoco está claramente determinada pero, teniendo en cuenta la sintomatología y los estudios con PET, participarían en ella posiblemente el circuito fronto-estriado-cortical y puede que también, el sistema límbico. El predominio en el sexo masculino ha llevado a plantear la posible influencia de los esteroides androgénicos. Sin embargo, se considera que existe un claro componente psicógeno que actúa sobre las alteraciones orgánicas de base. Por ello, la tensión y las frustraciones se acompañan generalmente de un aumento de frecuencia e intensidad de los tics.

Se ha especulado con la posibilidad de que TGT y el trastorno obsesivo-compulsivo sean manifestaciones alternativas de un mismo defecto genético que en el varón se expresaría predominantemente por tics y, en la mujer, por síntomas obsesivo-compulsivos. Es interesante notar que, cuando el trastorno se da en una persona del sexo femenino, el antecedente familiar de tics es mayor que cuando se trata de un varón, lo que sugiere que, en la mujer, sería necesaria una mayor carga genética. Los estudios patológicos habituales son normales. La incorporación de modernas técnicas inmunológicas han permitido detectar anomalías: ausencia de inmunorreactividad dinorfiniforme en una porción del pálido, reducción de la concentración de adenosina 3,5 monofosfato (AMP cíclico) cortical, pero el progreso en estos estudios es lento.

Edad de inicio. Se sitúa en alrededor de los 7 años. Antes del año es excepcional. El 99,7% de las pacientes comienzan antes de los 15 años. En la serie del Autor, de 428 pacientes en los que podía fijarse su edad de inicio, sólo 7 (1,5%) eran mayores de 16 años. No hay diferencia significativa en la media de edad de inicio entre sexo masculino y femenino.

Tics transitorios y crónicos. Por definición, los tics transitorios duran menos de un año. Son, generalmente, motores simples. El más frecuente es un parpadeo uni o bilateral. Pero los tics transitorios pueden afectar otros territorios: la musculatura craneal, cuello y hombros; ocasionalmente pueden presentarse en los músculos del tronco y extremidades. El tic crónico puede ser motor simple o, raramente sólo fónico en forma de carraspeo.

Tics secundarios. Tics transitorios o crónicos pueden aparecer como un signo más de algunas enfermedades o situaciones. En algunas queda la duda respecto de si el trastorno es directamente causante de los tics o únicamente es un factor que desencadena su aparición en un niño predispuesto.

TRASTORNO DE GILLES DE LA TOURETTE

En 1885, Georges Gilles de la Tourette lo describe. Poco después, Charcot, su maestro, lo eponimiza con el nombre de su discípulo. La asociación crónica (más de un año) de tics motores y vocales (aunque no simultánea) son criterios necesarios. Las primeras manifestaciones son variables. Así, en la casuística de Bruun, el 66%, inician con tics faciales y el 13%, con tic fónico. Más del 50% de los niños con TGT presentan, antes del inicio de las manifestaciones motoras, signos de disfunción cerebral, especialmente trastorno por defecto de la atención. En muchas ocasiones los padres, suelen relacionar el comienzo del tic con alguna situación de tensión u otro factor desencadenante. Otra reacción habitual es buscar un motivo racional de los tics como, por ejemplo, atribuir los tics palpebrales a una conjuntivitis o que los cabellos largos determinan los movimientos anormales cefálicos.

Evolución. Los tics cambian periódicamente de intensidad y expresión. Si persisten varios años, frecuentemente se aprecia una mejoría a partir de 14 años y sólo una minoría empeoran. A *grosso modo*, una tercera parte queda libre de signos al acabar la adolescencia y otra tercera parte mejora tanto en frecuencia como en intensidad y el tercio restante no sufre variaciones o empeora. Pero no hay características que permitan previamente identificar a aquellos pacientes que, espontáneamente, mejorarán sus síntomas. Aun en aquellos casos en los que el trastorno persiste de por vida, ésta puede ser normal y no siempre puede ser considerado como una enfermedad, pero puede tener repercusiones psicosociales, limitar opciones profesionales, generar rechazo social e incluso familiar.

Trastornos comórbidos. Frecuentemente el TGT se asocia a otros trastornos que pueden tener peores consecuencias que los tics. Los rasgos obsesivo-compulsivos son muy frecuentes. Se dan, aproximadamente, en la mitad de los pacientes con TGT (el porcentaje de los estudios varía entre el 28 y 67%). Éstos consisten en rituales complejos, obsesión acerca de la limpieza, necesidad de tocar objetos, pensamientos repetitivos, temor a contaminación con gérmenes, etc. Es frecuente la conducta obsesiva en busca de simetría, por ejemplo, tocar con una mano lo que ha tocado la otra. Es frecuente el trastorno de defecto de atención e hiperactividad (ADHD). Se observa entre el 40 y 50% de los niños con TGT. Generalmente precede en 2-3 años a la aparición de los tics. Como con los rasgos obsesivo-compulsivos, su relación genética con los tics no está aclarada. Defectos en los procesos cognitivos, como la lecto-escritura o el cálculo hasta en el 62% y trastornos de conducta: mitomanía, latrocinio, vandalismo, son más frecuentes que en la población general. Concordantemente, se han hallado signos menores de disfunción orgánica en las pruebas psicológicas, habilidades visuo-motrices, visuo-perceptivas, defecto de discriminación auditiva, trastorno del lenguaje. Incremento de trastornos del sueño en comparación con la población general ha sido reportado en el 12-62% de pacientes con TGT (mayor porcentaje de estadios 3 y 4) como sonambulismo, terrores nocturnos, pesadillas, enuresis, especialmente si hay presencia adicional de defecto de atención. Se ha sugerido que estos pacientes son más susceptibles a padecer depresión, ansiedad, conducta sexual inapropiada, entre otros trastornos de conducta. Todo ello puede contribuir a disminuir su rendimiento escolar aun estando el nivel de inteligencia dentro de los límites de la normalidad. Gran parte de la disfunción conductual y social de los niños con tics parecen guardar relación con el TDAH.

Exámenes complementarios. Tanto el diagnóstico de los tics en general, como el de TGT en particular son clínicos. Aunque las pruebas neuropsicológicas pueden mostrar anomalías, éstas son inespecíficas. En la gran mayoría de los casos no está justificado practicar exámenes complementarios. Los estudios de neuroimagen son normales.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico del trastorno de los tics cuando lleva un tiempo de evolución es fácil. Las dificultades pueden surgir a su inicio o cuando las manifestaciones son atípicas. Se han de sospechar que los tics son secundarios cuando su inicio es de más de 18 años o se asocia a otras manifestaciones neurológicas tales como distonía, corea o espasticidad. Episodios de tics asociados a síntomas obsesivo-compulsivos tras una infección estreptocócica debe hacer pensar en PANDAS (véase cap. 7.1). Según la propia experiencia, las mayores dificultades diagnósticas ocurren en tres situaciones: cuando el tic inicial consiste en movimientos de los ojos es fácilmente confundible con crisis epilépticas, cuando el tic dominante o exclusivo son movimientos complejos y cuando el trastorno se inicia con "tormenta" de tics múltiples y graves manifestaciones de trastorno de conducta. La búsqueda de tics que no hayan sido valorados (como, por ejemplo, "carraspeo" fácilmente confundido con tos) y de rasgos obsesivo-compulsivo, así como de antecedentes familiares de tics o de síndrome compulsivo son de ayuda.

Los tics deben distinguirse de los movimientos coreicos, mioclonus, espasmos faciales. Los movimientos repetitivos complejos (estereotipias) que se ven en pacientes con retardo mental o psicosis, aunque son en general fácilmente diferenciables tanto por los signos que acompañan a estos procesos como por las características ya mencionadas de los tics, pueden ser a veces difíciles de diferenciar de los tics complejos. Lo mismo ocurre con los movimientos rituales del síndrome obsesivo-compulsivo. Algunos niños con trastorno por defecto de atención tienen movimientos cefálicos y de extremidades difíciles de encasillar, denominados "síndrome coreiforme", cuyos rasgos oscilan entre el movimiento coreico y el tic. La neuroacantocitosis puede presentar tics pero su inicio es más tardío y, además, presenta otras manifestaciones neurológicas asociadas (acantocitos, polineuropatía). Finalmente, pacientes afectos de TGT pueden desarrollar una histeria de conversión que se expresa con movimientos bizarros, que pueden fácilmente ser considerados tics (pseudotics). Son posibles errores diagnósticos considerar como tics procesos tan dispares como corea reumática, mioclonus esencial e, incluso, panencefalitis esclerosante subaguda.

Tratamiento. La atención primordial deberá ser la de ayudar al niño a cumplir su tarea de desarrollarse lo mejor posible y no, únicamente, la de suprimir unos síntomas por muy antiestéticos que sean. Los padres, preocupados por la repercusión social de los tics, especialmente cuando tics fónicos son muy ruidosos, frecuentemente presionan por un tratamiento medicamentoso. A menudo los tics son bien tolerados por el niño y el problema reside en la no aceptación de los mismos por parte de los padres. Es aconsejable explicitar los inconvenientes de los tratamientos farmacológicos así como señalar que son meramente sintomáticos y no actúan sobre la causa. Es importante informar al paciente y a los familiares y, si fuera preciso, también a los maestros, de su naturaleza benigna y que de ninguna manera representa una enfermedad mental ni va a serlo en el futuro. No hay que insistir al paciente para que inhiba sus tics pues esto aumentará su tensión nerviosa y, como consecuencia, los incrementará.

El *tic simple agudo*, por ser leve y transitorio (el ejemplo más corriente son los parpadeos y muecas faciales), generalmente no requiere tratamiento farmacológico. *En tics complejos y en el TGT* se han ensayado diversos fármacos. El fármaco más utilizado ha sido el haloperidol, de acción antidopaminérgica y antinoradrenérgica. Es efectivo en cerca del 80% de los casos. Se recomienda comenzar con dosis de 0,25 mg/día, y se aumenta en forma lentamente progresiva según la respuesta hasta un máximo de 10 mg/día. Por su vida media puede administrarse la dosis en una sola toma (al acostarse). Sus efectos secundarios más comunes son: somnolencia, dificultades de concentración, disartria, fatiga, sequedad de boca, depresión, reacciones distónicas y parkinsonismo. Además, el haloperidol comporta el riesgo a largo plazo de discinesias tardías. En caso de aparecer movimientos distónicos puede ser útil, aparte de disminuir la dosis, la asociación de un antiparkinsoniano, por ejemplo, biperideno. Chicles de nicotina o parches transdérmicos de nicotina parecen aumentar el beneficio del haloperidol y permiten reducir su dosis.

En los últimos años han aparecido *nuevos fármacos* cuyos efectos secundarios son menores al ser más selectiva su acción antidopaminérgica. Para algunos autores el más eficaz es el pimozida en dosis inicial de 1 mg/día hasta un máximo de 10 mg/día. Antes de iniciar el tratamiento debe hacerse un ECG y medir el intervalo QT, debiendo no iniciar o interrumpir el tratamiento si está alargado. Otro fármaco útil es la clonidina, un agonista adrenérgico. Dosis inicial: 0,05 mg/día, aumentando hasta un máximo de 1 mg/día. Sus efectos secundarios son: sedación, insomnio y sequedad de boca. Parece ser particularmente eficaz cuando coexisten trastornos del comportamiento. Otros productos ensayados son tiaprida, flufenazina, flunarizina, tetrabenazina, topiramato y leviracetam. Incluso se han ensayado toxina botulínica y leucotomía.

Tan importante como el tratamiento de los tics es el de los *trastornos asociados*. El trastorno obsesivocompulsivo puede beneficiarse, si su gravedad lo aconseja, de la clomipramina en dosis de 3 mg/kg/día (efectos secundarios: sedación, constipación, sudoración y cardiovasculares) o de fluoxetina en dosis inicial de 2,5 mg/día hasta un máximo de 20 mg/día (efectos secundarios: sedación, disforia, ansiedad e insomnio). Los psicoestimulantes (metilfenidato, pemolina) constituyen el tratamiento clásico del defecto de atención con hiperactividad. Aunque se ha afirmado que estos medicamentos pueden provocar o agravar los tics, varios estudios controlados indican que estimulantes (por ejemplo, metilfenidato en dosis de 0,3 mg/kg/día) son seguros y efectivos en el tratamiento de niños con defecto de atención y TGT. Se ha sugerido que risperidona (un potente antagonista D_2 y 5-HT_2) es un producto eficaz en las personas con tics y trastorno obsesivo-compulsivo. La dosis va desde 0,5 a 4 mg/día. Somnolencia, akatisia/agitación, reacciones distónicas y parkinsonismo son los principales efectos secundarios. Apoyo psicológico y técnicas de modificación de conducta son importantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Awaad Y, Michon AM, Minarik S. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Disord* 2005; 20: 714-8.
- Barragán-Pérez E, Velarde-Espinosa S, Carza-Morales S et al. Causas no oncológicas del síndrome de Kinsbourne. *Rev Med Hosp Inf Mex* 2005; 62: 189-94.
- Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT et al. Muttions in the Na/K-ATPase a3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parlinsonism. *Neuron* 2004; 43: 169-75.
- Castelnau P, Cif L, Valente EM et al. Pallidal stimulation improves pantothenate-kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005; 57: 738-40.
- Chatterjee A, Louis ED, Frucht S. Levetiracetam in the treatment of paroxysmal kinesiogenic choreoathetosis. *Mov Disord* 2002; 17: 614-5.
- Chuang C, Fahn S, Frucht SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 59-67.
- De Rijk-van Andel JF, Gabreels FJM, Geurtz B et al. L-dopa-responsive infantile hypokinetic rigid parkinsonism due to tyrosine hydroxylase deficiency. *Neurology* 2000; 55: 1926-8.
- Edwards M, Wood N, Bhatia K. Unusual phenotypes in DYT1 dystonia: a report of five cases and a review of the literature. *Mov Disord* 2003; 18: 706-11.
- Fernández-Álvarez E. Trastornos del movimiento. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1745 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Fernández M, Raskind W, Matsushita M et al. Hereditary benign chorea. Clinical and genetic features of a distinct disease. *Neurology* 2001b; 57: 106-10.
- Fernández-Álvarez E. Entender los tics. Barcelona: Medici, 2004.
- Fernández-Álvarez E. Prevalence of paediatric movement disorders En: Paediatric movement disorders. Progress in understanding. En: Fernández-Álvarez E, Arzimnoglou A, Tolosa E. París: John Libbey Eurotext, 2005. p. 1-18.
- Fernández-Álvarez E, Aicardi J. Movement disorders in children. Londres: MacKeith Press, 2001.
- Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, Auñón-Martín I et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a estreptococo. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 475-8.
- Grattan-Smith PJ, Wevers RA, Steenbergen-Spanjers GC et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: clinical manifestations of catecholamine insufficiency in infancy. *Mov Disord* 2002; 17: 354-9.

- Handforth A, Martin FC. Pilot efficacy and tolerability: a randomized placebo-controlled trial of levetiracetam for essential tremor. *Mov Disord* 2004; 19: 1215-21.
- Kambouris M, Bohlega S, Al-Thalan A et al. Localization of the gene for a novel autosomal recessive neurodegenerative Huntington-like disorder to 4p15.3. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 445-52.
- Kurlan R. The PANDAS hypothesis: losing its bite? *Mov Disord* 2004; 19: 371-4.
- Margolis RL, O'Hearn E, Rosenblatt A et al. A disorder similar to Huntington's disease is associated with novel CAG repeat expansion. *Ann Neurol* 2001; 50: 373-80.
- Micheli F, Schtenschnaider A, Fernández-Álvarez E. Vivir con tics. Buenos Aires: Panamericana, 2003. p. 190.
- Nardocci N, Fernández-Álvarez E, Wood NW et al. The paroxysmal dyskinesias. En: Guerrini R, Aicardi J et al. Epilepsy and movement disorders. Cambridge: Cambridge University Press, 2002. p. 125-39.
- Nardocci N, Zorzi G, Blau N et al. Neonatal dopa-responsive extrapyramidal syndrome in twins with recessive GTPCH deficiency. *Neurology* 2003; 60: 335-7.
- Ouvrier RA, Billson F. Paroxysmal tonic upgaze of childhood-a review. *Brain Develop* 2005; 27: 185-8.
- Spacey SD, Valente EM, Wali GM et al. Genetic and clinical heterogeneity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: evidence for a third EKD gene. *Mov Disord* 2002; 17: 717-25.
- Trottenberg T, Meissner W, Arnold G et al. Neurostimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in inherited myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2001; 16: 769-71.
- Uriz MS, Fernández-Álvarez E. Disquinesia paroxística. Un efecto secundario poco común de las hidantoínas. *Rev Esp Pediatr* 1988; 44: 413-5.
- Valente EA, Misbahuddin A, Brancati F et al. Analysis of the e-sarcoglycan gene in familial and sporadic myoclonus-dystonia: evidence for genetic heterogeneity. *Mov Disord* 2003; 18: 1047-51.
- Zorzi G, Conti C, Erba A et al. Paroxysmal dyskinesias in childhood. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 168-72.

23.14 Ataxia

A.M. Vernet-Bori

La ataxia es un trastorno de la coordinación que afecta a la dirección y amplitud de los movimientos voluntarios y perturba las contracciones musculares, voluntarias o reflejas, necesarias para ajustar las posturas y mantener el equilibrio. La coordinación del movimiento supone la correcta utilización de todos los factores motores y sensitivos necesarios para su realización. Los sistemas reguladores están formados por un conjunto de vías y dispositivos entre los que destacan el cerebelo y el sistema vestibular. La ataxia puede originarse en alteraciones del cerebelo, de los centros vestibulares y de los cordones posteriores medulares. También lesiones del lóbulo frontal y la debilidad muscular pueden manifestarse con ataxia y se les denomina pseudoataxias.

Habitualmente se refiere la ataxia como una disfunción cerebelosa. El *cerebelo* es el centro de coordinación por excelencia. Su función principal es la integración y coordinación de los impulsos motores regulando las contracciones musculares. Su actividad básica es inhibitoria por vías GABA-érgicas. Las aferencias vienen principalmente de las canales semicirculares del oído interno y de la médula espinal; las vías eferentes van al tálamo y córtex cerebral. Así recibe información del conjunto del sistema nervioso y se conecta con todo el sistema motor. Los hemisferios cerebelosos modulan los movimientos de las extremidades homolaterales y el vermis la marcha y el mantenimiento de las posturas. EL cerebelo es un órgano importantísimo en el funcionamiento del SNC y estudios recientes demuestran que desempeña funciones mucho más complejas que las puramente motoras, destacando su implicación en los procesos cognitivos. La ataxia cerebelosa se manifiesta clínicamente con una marcha inestable, de base amplia, tambaleante, y/o inestabilidad del tronco y titubeo al mantener una postura. La principal disfunción cerebelosa es la asinergia en la actividad muscular, consistente en la descomposición del movimiento, dificultad en la ejecución rápida de movimientos alternantes (adiadococinesia); hay error en la estimación de la amplitud del movimiento (dismetría) y temblor; el habla se hace lenta, arrítmica y explosiva. A nivel ocular puede observarse un nistagmus horizontal y movimientos oculares lentos, discontinuos. Hay una disminución del tono muscular (hipotonía), con disminución de la resistencia pasiva y fenómeno de rebote. Los reflejos osteotendinosos son débiles y pendulares.

La ataxia es un signo frecuente en la clínica pediátrica, forma parte del complejo sindrómico de muchas enfermedades y en algunas constituye el signo guía (Cuadro 23.14.1). Según su forma de presentación clínica, se distinguen tres grandes grupos: ataxias agudas, ataxias intermitentes y ataxias crónicas (progresivas o no).

ATAXIAS AGUDAS

Las ataxias de presentación aguda son las más frecuentes en pediatría y, si bien las causas más habituales son las intoxicaciones y las infecciones víricas, en su diagnóstico diferencial hay que tener presentes procesos graves que requieren conductas terapéuticas urgentes, como cuadros de hipertensión intracraneal, tumores de la fosa posterior o infecciones del SNC. Una historia clínica detallada de los antecedentes (tóxicos, traumatismos, infecciones), y un examen clínico cuidadoso para confirmar la presencia de la ataxia y buscar síntomas asociados (fiebre, cefalea, focalidades, alteración de la conciencia) permiten orientar el diagnóstico en la mayoría de los casos.

Ataxia cerebelosa aguda

Se caracteriza por un inicio muy agudo, sin causa aparente, tras una infección vírica banal, enfermedad exantemática o inmunizaciones. Puede aparecer en cualquier edad pero es más frecuente en niños de 1 a 5 años de vida. El cuadro clínico viene determinado por una ataxia del tronco,

Cuadro 23.14.1. Causas de ataxia

Congénitas	Malformaciones y displasias del cerebelo Síndrome de Joubert Síndrome COACH Síndrome de Gillespire Síndrome de Dandy-Walker Síndrome de déficit de carbohidrato glicoproteínas : CDG Atrofias olivopontocerebelosas
Infecciosas	Sarampión, rubéola, exantema súbito ECHO, *Coxsackie*, herpes simple, varicela, Epstein-Bar *Mycoplasma pneumoniae*
Metabólicas	Aminoacidopatías. Acidurias orgánicas Enfermedades mitocondriales
Oncológicas	Tumores de la fosa posterior. Tumores del lóbulo frontal Neuroblastoma
Vasculares	Hemorragias, trombosis Malformaciones vasculares del cerebelo Migraña basilar
Traumáticas	Hematomas de fosa posterior
Tóxicas	Alcohol Antiepilépticos, fenitoína, benzodiazepinas Antihistamínicos, tranquilizantes Disolventes, insecticidas Metales pesados: mercurio, plomo
Degenerativas	Degeneraciones espinocerebelosas, heredoataxias
Endocrinológicas	Hipotiroidismo
Psicológicas	Conversión

incoordinación de las extremidades y trastorno de la marcha; en mayor o menor grado puede observarse disartria, hipotonía, nistagmus o temblor intencional; todo ello de instauración muy rápida, en horas o pocos días. El estado mental y el resto del examen son normales, aunque en algunos casos se han descrito síntomas de disfunción del tronco cerebral. En el LCR puede encontrarse una discreta pleocitosis y elevación de las proteínas. Se han descrito alteraciones en la RM circunscritas al cerebelo tales como edema, aumento de la señal o signos de atrofia. En su patogenia se han invocado factores inmunológicos: se han detectado anticuerpos antineuronales en pacientes con ataxia cerebelosa aguda tras infección por virus Epstein-Barr, lo que apoyaría la hipótesis de una reacción alérgica autoinmune postinfecciosa. En los casos más graves, los datos de neuroimagen y SPECT sugieren un mecanismo vascular que se manifestaría como una cerebelitis edematosa. El pronóstico es bueno, la mayoría de los pacientes curan espontáneamente en pocas semanas o meses; sin embargo, en un 20-30% de enfermos, persisten secuelas de disfunción cerebelar mínima, cierto grado de ataxia o trastornos del habla, y excepcionalmente puede condicionar una ataxia incapacitante, con signos de atrofia cerebelosa en la neuroimagen.

Laberintitis. La ataxia vestibular es difícil de distinguir de la cerebelosa; generalmente se acompaña de otros síntomas como náuseas y vértigo. Su cuadro clínico suele ser más breve que el de la ataxia cerebelosa aguda. Las pruebas de función vestibular pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial.

Opsoclono-mioclono, encefalopatía mioclónica o enfermedad de Kinsbourne. Se caracteriza por movimientos oculares caóticos, rápidos (opsoclonos), *flutter* palpebral, mioclonías de las extremidades, sin traducción en el EEG, ataxia e irritabilidad (véase cap. 23.13 de Movimientos anormales).

Ataxia aguda por tóxicos. La ingesta accidental de productos tóxicos o medicamentos es una causa frecuente de ataxia aguda en la infancia. Son muchos los productos capaces de producir un cuadro de inestabilidad e incoordinación motora. Alcohol, medicamentos: barbitúricos, benzodiazepinas, antiepilépticos (en especial la fenitoína), antihistamínicos, tranquilizantes, productos químicos, metales: mercurio, plomo, talio. La historia clínica y la determinación de tóxicos permiten el diagnóstico.

Síndrome de Miller-Fisher. Clínicamente definido por la tríada: ataxia, oftalmoplejía y arreflexia, es menos frecuente en el niño que en el adulto. Cursa sin alteraciones sensitivas, con hiperproteinorraquia y alteración de los potenciales evocados, por afectación radicular anterior. Patogénicamente se ha relacionado con las polineuropatías agudas inflamatorias, especialmente con infecciones por *Campylobacter jejuni* y presencia de anticuerpos antigangliósidos GQ1b.

Otros entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la ataxia aguda son: a) *polirradiculoneuritis aguda o síndrome de Guillain Barré,* donde en algunos casos la debilidad muscular puede confundirse con un síndrome atáxico en las primera fases de la enfermedad. El diagnóstico es fácil cuando el cuadro clínico es completo: arreflexia, debilidad muscular, alteraciones de la sensibilidad (hiperestesia), disociación albúmino-citológica y enlentecimiento de la velocidad de conducción nerviosa. La *migraña basilar* es una entidad poco frecuente en pediatría. Puede manifestarse como un cuadro confusional o de incoordinación motora. Una historia familiar positiva puede ayudar al diagnóstico. Los exámenes complementarios son normales aunque en algunos casos se encuentran alteraciones pasajeras en el EEG. b) *Estado de mal no convulsivo:* EEG tipo punta-onda continua, la historia de epilepsia y el EEG dan el diagnóstico. c) *Esclerosis múltiple* en su primer brote, aunque poco frecuente en la infancia y, a menudo, con otros síntomas clínicos. RM es de gran ayuda. d) *Enfermedades metabólicas:* la ataxia suele ir asociada a otros síntomas como vómitos, alteración del sensorio, irritabilidad y somnolencia. Es importante hacer las determinaciones bioquímicas en la fase aguda, ya que algunas metabolopatías cursan con clínica intermitente y normalidad bioquímica intercrítica (Cuadro 23.14.2).

Cuadro 23.14.2. Enfermedades metabólicas que cursan con ataxia

• Abetalipoproteinemia	• Lipidosis (Niemann-Pick tipo C)
• Xantomatosis cerebrotendinosa	• Enfermedad de Krabbe tardía
• Enfermedad de Refsum	• Déficit múltiple de carboxilasas
• Déficit parcial de HGPRT	• Déficit de biotinidasa
• Enfermedad de Wilson	• Déficit de arilsulfatasa C
• Adrenomieloneuropatía	• Déficit de hexosaminidasas
• Enfermedades mitocondriales	• Hiperamoniemias
• Gangliosidosis GM2	• Aminoacidopatías diversas
• Sialidosis	• Lipofuscinosis

ATAXIA CRÓNICA

La ataxia crónica forma parte del cuadro clínico de enfermedades tumorales, malformativas, metabólicas y heredodegenerativas. La historia clínica y la neuroimagen permiten el diagnóstico de los dos primeros grupos. Las determinaciones bioquímicas son la base para la tipificación de los trastornos metabólicos. En ocasiones el estudio de biopsias de piel, músculo o nervio, son necesarias para identificar una enfermedad de depósito o mitocondrial. La mayor dificultad diagnóstica se centra en el grupo de ataxias degenerativas, las llamadas heredoataxias. Actualmente la genética molecular permite la identificación de algunas de estas entidades.

ATAXIAS HEREDITARIAS

Constituyen un grupo de trastornos genéticos, lentamente progresivos, con manifestaciones clínicas variables, que presentan como hechos fundamentales: ataxia cerebelosa, signos piramidales y/o extrapiramidales y alteraciones de los reflejos osteotendinosos, asociados en ocasiones a alteraciones cardíacas, endocrinológicas, del sistema nervioso periférico, sensoriales o retardo mental. La prevalencia varía según las poblaciones entre 1,5 a 22,1 por 100.000 habitantes. Su clasificación ha sido compleja, y actualmente vienen definidas por sus características genéticas. Según la forma de herencia se trata de ataxias dominantes, recesivas y ligadas al cromosoma X. La *edad de inicio de los síntomas* es variable, la mayoría de las heredoataxias dominantes son enfermedades del adulto y las recesivas son de inicio precoz en la infancia o adolescencia; sin embargo, el fenómeno de anticipación se observa en casi todas las ataxias dominantes en las que se produce una expansión del triplete CAG. La anticipación supone, tanto el inicio en edades más precoces, como una mayor gravedad clínica en sucesivas generaciones, a medida que aumenta la expansión del trinucleótido CAG.

Carecen de marcadores bioquímicos y se deben realizar *estudios de genética molecular siempre que sea posible*, ya que resulta muy difícil determinar el tipo de proceso sólo por los datos clínicos y el diagnóstico tiene implicaciones pronósticas y de consejo genético. En las familias en las que hay un único miembro afecto, el diagnóstico es aún más difícil, probablemente se trate de un proceso recesivo y en el diagnóstico diferencial habrá que tener en cuenta un amplio grupo de enfermedades que pueden manifestarse con ataxia, algunas susceptibles de tratamiento (déficit de vitamina E, enfermedad de Wilson). En las ataxias dominantes el fenómeno de anticipación puede ser tal que el niño enferme antes que sus progenitores.

Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ACAD)

La mayoría son enfermedades del adulto, de inicio entre los 20 y 40 años, aunque pueden debutar en la infancia gracias al citado fenómeno de anticipación. Sus principales características se resumen en el Cuadro 23.14.3. Clínicamente se dividen en tres grupos según el síndrome cerebeloso se acompañe o no de otros signos neurológicos y/o extraneurológicos.

1. *ACAD1*. Comprende las ataxias en las que, además del síndrome cerebeloso, hay otras alteraciones del SNC como afectación del sistema extrapiramidal, oftalmoplejía y demencia. Este grupo abarca varios subtipos de las llamadas ataxias espinocerebelosas (SCA): SCA1, SCA2, SCA3 (enfermedad de Machado-Joseph), SCA4 y SCA8.

Cuadro 23.14.3. Ataxias autosómicas dominantes

Ataxia	*Locus*	*Gen: proteína*	*Edad inicio*	*Datos clínicos*
Ataxias progresivas				
• SCA1	6p23	SCA1: ataxina 1, expansión CAG	4ª década < 10 a > 60	Signos piramidales. Neuropatía periférica
• SCA2	12q24.1	SCA2: ataxina 2, expansión CAG	30-40 años < 10 a > 60	Movimientos sacádicos oculares. Neuropatía periférica
• SCA3	14q21	SCA3: SCA3/MJD1, expansión CAG	4ª década (10-70)	Signos extrapiramidales, oftalmoplejía
• SCA4	16q22.1		19-59	Neuropatía axonal sensitiva, sin oftalmoplejía
• SCA5	11p-q1	SCA5	10-68	Inicio precoz, evolución lenta
• SCA6	19p13	CACNAIA, expansión CAG	50-60 (19-71)	Progresión lenta. Ataxia pura
• SCA7	3p21.1-p12	SCA7: ataxina 7, expansión CAG	3ª-4ª décadas (1-45 años)	Retinopatía. Inicio precoz (anticipación)
• SCA8	13q21	SCA8, expansión CTG	18-65	Hiperreflexia
• SCA9				
• SCA10	22q13	Ataxina 10	36	Sólo síndrome cerebeloso. Epilepsia ocasional
• SCA11	15q14-q21		15-30	
• DRPLA	12p13.31	DRPLA, expansión CAG	1-60 años	Corea, convulsiones, mioclonus, demencia
Ataxias intermitentes				
• EA1	12p13	KCNA-1: KV1.1, alteración canales potasio	2-15 años	Mioquimia, ataques breves, inducidos por el ejercicio, no vértigo
• EA2	19p13.1-13.2	CACNAIA, alteración canales calcio sensible a la acetazolamida	3-52	Nistagmus, crisis minutos a horas, inducidas por cambios posición, ataxia permanente

Cuadro 23.14.4. Ataxias autosómicas recesivas

Ataxia	*Locus*	*Gen: proteína*	*Edad inicio*	*Datos clínicos*
Ataxia de Friedreich (FRDA)	9q13-q21	FRDA1: frataxina	1ª-2ª décadas (4-40)	Hiporreflexia, Babinski, pérdida sensibilidad profunda, cardiomiopatía
Ataxia-telangiectasia (A-T)	11q22-q23	ATM: P13-kinasa	1ª década	Telangiectasias, inmunodeficiencia, cáncer, inestabilidad cromosómica, alfa-fetoproteína elevada
Ataxia con déficit de vitamina E (AVED)	8q13	TTPA: proteína transportadora α-tocoferol	< 20 años (2-52)	Fenotipo similar al Friedreich
IOSCA (*infantil-onset spinocerebellar ataxia*)	10q23-q24	?	Infancia	Neuropatía periférica, atetosis, atrofia óptica, sordera, oftalmoplejía

2. *ACAD2*. Su expresión clínica consiste en una ataxia progresiva con degeneración macular pigmentaria, corresponde a la SCA7.
3. *ACAD3*. Ataxia cerebelosa pura más/menos signos piramidales. Comprende las SCA5, SAC6 y SAC10.

Ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7). También conocida por ADCA 2, o OPCA 3, el fenómeno de anticipación es muy notorio y la enfermedad puede debutar precozmente, en el primer año de vida, con un cuadro de regresión motora, ataxia y degeneración retiniana rápidamente progresivo.

Atrofia dentatorrubro-palidoluisiana (DRPLA). Es una enfermedad rara, más frecuente en el Japón. La edad de inicio oscila entre los 1-62 años, con una media a los 30. El cuadro clínico se caracteriza por ataxia, coreoatetosis y demencia o trastornos de carácter en el adulto y ataxia, mioclonus, epilepsia y progresivo deterioro cognitivo en el niño.

Ataxias autosómicas recesivas

Comprenden las ataxias hereditarias más frecuentes en Pediatría (Cuadro 23.14.4).

Enfermedad de Friedreich. Es la heredoataxia más frecuente, con una prevalencia de 1-2 por 100.000 y es propia de la segunda infancia. De herencia AR, se caracteriza por una ataxia lentamente progresiva de inicio antes de los 25 años, con ausencia de reflejos en extremidades inferiores, disartria, signo de Babinski, pérdida de la sensibilidad vibratoria y posicional, velocidad de conducción motora < 40 m/seg y disminución o pérdida de los potenciales sensitivos y debilidad muscular. Asociada a escoliosis, pies cavos y cardiomiopatía hipertrófica y, en menor proporción, atrofia óptica, sordera, intolerancia a la glucosa o diabetes. Las manifestaciones neurológicas se deben a la progresiva degeneración de los ganglios dorsales, cordones posteriores medulares, tractos corticoespinales y espinocerebelosos de la medula espinal y del cerebelo. La neuroimagen muestra un cerebelo normal con atrofia del cordón medular. Un 25% de enfermos presentan formas atípicas de inicio tardío, o con conservación de los reflejos o de progresión más lenta.

La mayoría de los pacientes presentan mutaciones en el gen X25/FDRA, locus 9q13-21, que codifica la frataxina. El 90% de los enfermos son homocigotos para la expansión del trinucleótido GAA (de 120 a 1.700 repeticiones) en el primer intrón del gen, los restantes son heterocigóticos para la expansión y presentan, además, mutaciones puntuales del gen. La frataxina es una proteína de 210 aminoácidos, localizada en la membrana interna mitocondrial, recientemente vinculada a la regulación del contenido de hierro en la mitocondria. La enfermedad sería el resultado del estrés oxidativo producido por la disfunción mitocondrial como consecuencia de un acúmulo anormal de hierro y pérdida de ADN mitocondrial. El diagnóstico prenatal es posible en parejas con riesgo de FRDA1 y en las que se conocen las mutaciones. La edad de inicio, la gravedad de los síntomas y de la progresión de la enfermedad, dependen del tamaño de la expansión del triplete GAA.

Clínica. En los casos típicos la sintomatología se inicia ente los 5 y los 16 años, con una marcha desorganizada, con oscilaciones y ampliación del polígono basal. Los reflejos osteotendinosos están abolidos en los miembros inferiores, y en el curso de la evolución, la arreflexia se hace universal. La ataxia estática es también marcada con dificultad para mantener la postura de pie que es continuamente corregida, ocasionando una inquietud motora que es mayor cuanto más precoz es el inicio de los síntomas. La enfermedad progresa lentamente y, a los 5 años del inicio, la mayoría de los pacientes presentan disartria, disminución de la fuerza muscular, signos piramidales con Babinski y exaltación del reflejo maseterino, alteración de la sensibilidad profunda con pérdida de la sensibilidad vibratoria y artrocinética y signo de Romberg. A nivel ocular son frecuentes el nistagmus horizontal, los movimientos sacádicos y falta de supresión de los reflejos vestíbulo-oculares por la fijación de la mirada. La atrofia óptica, a menudo asintomática, ocurre en el 25% de pacientes. La cardiomiopatía se detecta en un 85% de casos, los síntomas cardíacos

son más frecuentes en las fases avanzadas de la enfermedad, aunque ocasionalmente pueden preceder a la ataxia. En las primeras fases de la enfermedad son frecuentes síntomas subjetivos, como palpitaciones, dolor precordial o disnea. El fallo cardíaco congestivo o fibrilación ocurre en etapas avanzadas de la enfermedad. Son frecuentes alteraciones en el ECG tales como inversión de la onda T y alargamiento del segmento ST. La cifoescoliosis y los pies cavos son constantes y progresivos. Un 10% presentan diabetes mellitus y un 20% intolerancia a la glucosa.

Evolución. El grado de progresión de la enfermedad es variable, la edad media de pérdida de la marcha es a los 20-25 años, la mayoría de pacientes fallecen en la tercera década. La cardiopatía y los problemas respiratorios son las causas de muerte más frecuentes.

Terapéutica. No existe ningún tratamiento efectivo; se han ensayado antioxidantes, neurotróficos, coenzima Q, vitamina E, idebenone. Los ensayos clínicos con idebenone, coenzima Q y vitamina E, han demostrado efectos beneficiosos en la hipertrofia cardíaca, pero poco en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad. De momento el tratamiento se basa en medidas de soporte y tratamiento sintomático.

Ataxia-telangiectasia. Es una enfermedad AR caracterizada por una ataxia progresiva de inicio precoz, entre los 1 y 3 años de vida, que cursa con coreoatetosis, telangiectasias oculocutáneas, sensibilidad a los rayos X, inmunodeficiencia y una mayor incidencia de enfermedades malignas, especialmente leucemias y linfomas. Su prevalencia se estima en 1/40.000 de nacidos vivos. El gen responsable es el ATM, localizado en el cromosoma 11q22-q23. Se trata de un gen de gran tamaño con 66 exones, del que se conocen más de 500 mutaciones. Ha sido expuesta en el cap. 4.3 a propósito de las inmunodeficiencias congénitas asociadas a defectos mayores. Se recuerdan algunos aspectos neurológicos: se inicia entre los 1-3 años de edad con un trastorno de la marcha y ataxia truncal. La ataxia se evidencia poco después de la adquisición de la marcha y durante los primeros años puede dar la impresión de una mejoría transitoria debido a que el desarrollo del niño le permite compensar parcialmente el déficit. La alteración del habla y la apraxia oculomotora (*signo de Cogan*) son también manifestaciones precoces. Hay dificultad en la mirada lateral y asinergia óculo-cefálica en más del 80% de los casos. La coreatetosis está presente en casi todos los enfermos en su fase terminal. Un 25% presentan mioclonías o temblor intencional. Los reflejos osteotendinosos, inicialmente conservados, pueden abolirse por la existencia de la neuropatía periférica. En general la inteligencia es normal. TC y RM en fases tardías muestran signos de atrofia cerebelosa. Es rápidamente incapacitante, la escritura se afecta alrededor de los 7-8 años de edad y entre los 10-12 años la mayoría de pacientes precisan silla de ruedas y ayuda en las tareas cotidianas. El pronóstico se agrava por las frecuentes infecciones respiratorias y la posibilidad de afecciones malignas.

El diagnóstico molecular es posible en grupos étnicos con mutaciones conocidas. En ausencia de mutaciones detectables el diagnóstico de sospecha clínica puede apoyarse en la determinación de la alfafetoproteína sérica (el 90-95% de enfermos tienen niveles superiores a 10 ng/mL), alteraciones en el cariotipo, especialmente translocaciones en los cromosomas 7 y 14, estudio de la sensibilidad celular a la radiación, y estudio de la inmunodeficiencia (déficit de inmunoglobulinas IgA, IgG2 y IgE, cap. 4.3). El diagnóstico prenatal es posible en los casos en los que se conoce la mutación del caso índice.

Ataxia con apraxia oculomotora. Es un trastorno neurológico similar a la ataxia-telangiectasia, pero sin alteraciones inmunológicas ni extraneurológicas. Se distinguen dos tipos: la *ataxia con apraxia oculomotora tipo 1* se inicia en los primeros años de vida con ataxia progresiva y apraxia oculomotora que progresa hasta una oftalmoplejía externa; todos los enfermos desarrollan una neuropatía periférica con pérdida de la deambulación a los 7-10 años de inicio de la enfermedad; en algunos casos hay afectación cognitiva asociada a mutaciones del gen APTX, localizado en el locus 9p13.3, que codifica la proteína aprataxina. La *ataxia con apraxia oculomotora tipo 2*, de inicio entre los 10-20 años de vida, se caracteriza por una atrofia cerebelosa, neuropatía axonal, apraxia ocular y elevación de los niveles séricos de alfa-fetoproteína. Se debe a mutaciones del gen SETX, localizado en el locus 9q34 y que codifica la proteína senataxina.

Ataxias con déficit de vitamina E. El déficit de vitamina E produce una serie de trastornos neurológicos, algunos clínicamente similares a la enfermedad de Friedreich:

Abetalipoproteinemia. Es el más conocido; su clínica, de inicio en la infancia o adolescencia, se caracteriza por un síndrome celíaco, acantocitosis y un cuadro neurológico progresivo con ataxia, polineuropatía y retinitis. Responde al tratamiento con altas dosis de vitamina E. Es una enfermedad AR cuyo gen ha sido localizado en el cromosoma 4q24.

Ataxia con déficit de vitamina E (AVED). Es también una heredoataxia de carácter recesivo cuyo diagnóstico se establece por la determinación de niveles séricos de vitamina E. El gen responsable es la proteína transportadora del α-tocoferol (ATTP) localizada en el cromosoma 8q13-q13.3. De inicio entre los 2 y 40 años, el cuadro clínico es similar a la enfermedad de Friedreich, los síntomas neurológicos mejoran con el tratamiento con vitamina E.

IOSCA: ataxia espinocerebelosa de inicio infantil. Es una rara enfermedad descrita por Koskinen, en 1994, en Finlandia. Se caracteriza por una ataxia de inicio precoz, en el segundo año de vida, con hipotonía, atetosis y arreflexia. Los pacientes, progresivamente, desarrollan oftalmoplejía, sordera, convulsiones y, en la adolescencia, neuropatía axonal sensitiva. La neuroimagen evidencia una atrofia del cerebelo.

ATAXIAS INTERMITENTES

Algunos trastornos metabólicos se expresan clínicamente con episodios de "descompensación" en los que la ataxia puede ser un signo importante, aunque frecuentemente acompañada de otros síntomas que orientan el diagnóstico, tales como alteraciones del estado de alerta, vómitos y acidosis metabólica. Algunas aminoacidopatías y enfermedades mitocondriales pertenecen a este grupo. En ocasiones las determinaciones bioquímicas sólo permiten el diagnóstico si se efectúan en el momento de la "crisis" o con pruebas de sobrecarga. La enfermedad de Hartnup, la leucinosis, el déficit múltiple de carboxilasa, son algunos ejemplos. Se conocen dos tipos de ataxias intermitentes que se heredan de forma AD, son las *ataxias episódicas familiares*.

Ataxia episódica familiar tipo 1

Producida por una mutación a nivel del gen del canal de potasio Kv1.1, localizado en el cromosoma 12p13. Es un proceso raro; se inicia generalmente en la infancia, entre los 2-15 años. Se caracteriza por ataques recurrentes de ataxia, temblor generalizado y disartria. La duración de los ataques es de unos minutos. Los pacientes presentan mioquimia entre y durante los ataques. No hay vértigo ni nistagmus. Los episodios pueden desencadenarse por movimientos súbitos, emociones, ejercicio físico, y con la estimulación calórica vestibular. La fenitoína es útil en el tratamiento de la mioquimia. La acetazolamida reduce la frecuencia y la intensidad de los ataques.

Ataxia episódica familiar tipo 2

Se caracteriza por episodios paroxísticos de vértigo, trastornos visuales, disartria y ataxia, que responden al tratamiento con acetazolamida. La duración de los episodios oscila entre minutos y algunos días, las crisis son desencadenadas por el ejercicio y las emociones. La edad de aparición es variable en las distintas familias, pudiéndose iniciar los episodios en la infancia, adolescencia o edad adulta. En general aparecen antes de los 20 años. Es causada por mutaciones a nivel del gen del canal del calcio CACNL1A4, localizado en el cromosoma 19p13.

ATAXIAS CONGÉNITAS

En este apartado se agrupan trastornos que cursan con ataxia y con síntomas clínicos desde el nacimiento o en los primeros meses de la

Cuadro 23.14.5. Ataxias congénitas

Síndrome de Joubert	Retraso mental, distrofia retiniana, coloboma, crisis de polipnea con pausas de apnea
Síndrome de COCH	Retraso mental, espasticidad. aplasia vermis
Síndrome de Marinesco-Sjögren	Retraso mental, cataratas, hipotonía, miopatía
Síndrome de Gillespie	Aniridia, atrofia vermiana: ataxia y retraso mental
Síndrome de Bher	Atrofia óptica primaria, retraso mental, espasticidad
Síndrome de Norman	Ataxia, retraso mental, coreoatetosis y epilepsia Atrofia de la capa granular del cerebelo
Síndrome de deficiencia en carbohidrato glicoproteínas CDG1	Dismorfias, hipotonía, lipodistrofia, hepatopatía
Hipoplasia olivopontocerebelosa tipo 1 (OPCA1)	Asociada a anomalías del asta anterior
Hipoplasia olivopontocerebelosa tipo 2 (OPCA 2)	Microcefalia progresiva, corea/distonía Retraso psicomotor severo

vida. Comprenden diversas alteraciones estructurales de la fosa posterior, especialmente hipoplasias del cerebelo. La mayoría se manifiestan con hipotonía, retraso psicomotor y sucesiva aparición de los síntomas cerebelosos, trastornos del habla y déficit cognitivo. La ataxia no es progresiva. Algunos de los más conocidos se resumen en el Cuadro 23.14.5.

Síndromes con aplasia o hipoplasia del vermis

Síndrome de Joubert. Es un trastorno AR caracterizado por una hipoplasia/ausencia del vermis cerebeloso y malformación del mesencéfalo, que cursa con hipotonía, trastornos del ritmo respiratorio y movimientos oculares anormales. Los síntomas son de inicio precoz en el período neonatal. Los pacientes presentan episodios de hiperpnea con pausas de apnea. La RM muestra ausencia parcial o completa del vermis cerebeloso, alargamiento de la unión pontomesencefálica (signo del molar, en el corte axial del mesencéfalo). El fenotipo es muy variable, se distinguen dos tipos, A y B, determinados por la afectación o no de estructuras extraneurológicas, las alteraciones más frecuentes son renales (microquistes y fibrosis) y oculares (distrofia retiniana). La base genética del síndrome de Joubert es heterogénea; se han encontrado 3 genes relacionados con el síndrome: JBTS1 en el locus 9q34.3, JBTS2 en el 11p11.2-q12.3 y el JBTS3 en el 6q23; este último, que codifica la proteína jouberina, es el único que ha sido clonado; también algunas deleciones del gen NPH1, responsable de la nefronoptisis familiar, son causa del síndrome de Joubert.

Síndrome de COCH. Entidad rara, viene definida por hipoplasia cerebelar, retraso mental, ataxia, coloboma y fibrosis hepática.

Síndrome de Behr. De herencia recesiva, cursa con atrofia óptica, ataxia, espasticidad y retraso mental.

Síndrome de Marinesco-Sjögren. Se caracteriza por cataratas congénitas, ataxia precoz y lentamente progresiva, retraso mental y miopatía tardía.

Síndrome de Gillespie. La hipoplasia del vermis cerebeloso se asocia a aniridia o hipoplasia del iris.

Atrofia de la capa granular del cerebelo. La ataxia se asocia frecuentemente a microcefalia, retraso mental y epilepsia.

Hipoplasias olivopontocerebelosas congénitas

La forma más grave de los síndromes de *déficit de glicoproteína carbohidrato (CDGS), el tipo I (CDG1)*, es una atrofia olivopontocerebelosa de inicio neonatal. De herencia AR, relacionado con el gen de la fosfomanomutasa-2 (PMM2) localizado en el cromosoma 16p. Es un trastorno multisistémico que cursa con hipotonía, malformaciones óseas y articulares, lipodistrofia, hepatopatía y falta de crecimiento en los primeros años de vida. Progresivamente los enfermos presentan ataxia, una neuropatía lentamente evolutiva, retraso mental, retinitis pigmentaria y deformidades esqueléticas. Su diagnóstico se basa en la alteración de la transferrina sérica en la determinación cualitativa con isoelectroenfoque e inmunofijación. Se reconocen dos grupos de atrofias olivopontocerebelosas (OPCA) congénitas descritas por Barth en 1993: la *OPCA tipo I* asociada a una degeneración de las células del asta anterior, de inicio en el período neonatal, se caracteriza por insuficiencia respiratoria, contracturas congénitas y una combinación de signos motores centrales y periféricos. De evolución fatal, frecuentemente durante el primer año de vida. La OPCA tipo 2 cursa con microcefalia progresiva, alteraciones extrapiramidales: coreoatetosis, retraso psicomotor grave y convulsiones. Ambas son AR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bidichandani SI, Ashizawa T. Friedreich Ataxia. En: Gene Clinics Knowledge Base (database online) University of Washington, Seattle (last update 30 august 2004). Disponible en http://www.geneclinics.org/profiles/friedreich/details.html03.
- Boltshauser E. Cerebellum-Small Brain but large confusion. A review of selected cerebellar malformations and disruptions. *Am J Med Genet A* 2004. p. 126: 376-85.
- Chance PF, Cavalier L, Satran D et al. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 1999; 14: 660-6.
- Gatti RA. Ataxia-Telangiectasia. En: GeneReviews at GeneTest: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2005 (last update 15 february 2005). Disponible en http://www.Genetest.org.
- Grunewald S, Matthijs G, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: a review. *Pediatr Res* 2002; 52: 618-24.
- Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003; 126: 2761-72.
- Ryan M, Engle E. Acute ataxia in childhood. *J Child Neurol* 2003; 18: 309-16.
- Salman MS, Blaser S, Buncic JR et al. Pontocerebellar Hypoplasia Type 1: new leads for an earlier diagnosis. *J Child Neurol* 2003; 18: 220-5.
- Thomas DB. Ataxia Overview. En: GeneClinics: Medical Genetics Knowledge Base (database online). University of Washington, Seattle (Updated 4 april 2005). Disponible en http://www.geneclinics.org/profiles/ataxias/details.html.
- Valente EM, Marsh SE, Castori M et al. Distinguishing the Four Genetic Causes of Jouberts Syndrome-Related Disorders. *Ann Neurol* 2005; 57: 513-9.
- Vernet Bori AM, Fernández Álvarez E. Ataxias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1757 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Vernet Bori AM, Fernández Álvarez E. Ataxias. En: Cruz M. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 813.

23.15 Cefaleas

J.M. Martinón-Sánchez, F. Martinón-Sánchez

Las cefaleas constituyen un motivo muy frecuente de consulta en la practica pediátrica habitual, con una prevalencia que se ha triplicado en los últimos veinte años, y que se ha estimado entre el 40 y el 50% (5-10% para la migraña) en niños por debajo de los 15 años de edad. Si bien es cierto que es un síntoma común, habitualmente banal y de naturaleza benigna, su espectro etiológico es muy amplio y de pronóstico variable (Cuadro 23.15.1), lo que constituye un motivo de preocupación, no sólo para los padres y médicos, sino también para el niño, que exige una explicación y un alivio para su dolor de cabeza. Se exponen a continuación los principales mecanismos fisiopatológicos, clasificación y aproximación diagnóstica de las cefaleas en la infancia, así como las principales entidades específicas.

Fisiopatología

Las razones por las que la cabeza duele son diversas y muchas veces concurrentes en un mismo caso, si bien el parénquima cerebral y la mayor parte de las meninges no duelen. Una clasificación básica de sus principales mecanismos fisiopatológicos facilita su abordaje diagnóstico y terapéutico: a) tracción, distensión o dilatación de estructuras vasculares (arterias y venas) intracraneales y extracraneales: los estímulos mecánicos de los vasos o su envoltura dural, son mecanismos implicados con frecuencia en el dolor de cabeza. La vasodilatación de arterias cerebrales puede ser originada por múltiples factores tanto intrínsecos (hipertermia, hipercapnia, o hipoxia) como extrínsecos (tóxicos alimentarios o farmacológicos). b) Compresión, la tracción o la inflamación de los nervios craneales y espinales. c) Inflamación o el traumatismo de la musculatura cráneo-cervical. d) Irritación meníngea y la hipertensión intracraneal. e) Alteración de las proyecciones serotoninérgicas intracraneales. f) Hiperexcitabilidad neuronal cortical debida a alteraciones mitocondriales, del metabolismo del magnesio o de los canales del calcio.

Cuadro 23.15.1. Etiología de las cefaleas en la infancia

Procesos intracraneales
- Tumor. Absceso cerebral
- Meningitis. Meningoencefalitis
- Hidrocefalia
- Hemorragia. Hematoma subaracnoideo o subdural
- Síndrome postpunción lumbar
- Hipertensión intracraneal y edema cerebral de cualquier etiología

Trastornos neurológicos
- Epilepsia
- Neuralgia del trigémino

Trastornos psicológicos/psiquiátricos
- Trastorno emocional y psicológico en general
- Conducta imitativa
- Síndrome postraumático
- Fatiga escolar

Trastornos otorrinolaringológicos
- Otitis. Mastoiditis. Sinusitis

Procesos oculares
- Glaucoma. Celulitis orbitaria
- Neuritis óptica

Patología dentaria

Enfermedades hematológicas
- Crisis falciformes. Anemia

Enfermedades circulatorias
- Hipertensión. Hipotensión
- Insuficiencia cardíaca

Intoxicaciones

Osteopatías

Enfermedades endocrino-metabólicas (feocromocitoma)

Infecciones sistémicas

Clasificación

Puede realizarse en función de diferentes parámetros: su ya mencionada etiopatogenia, la localización, su curso clínico en términos de patrón de presentación y gravedad, o sus peculiaridades sintomáticas, entre otros (Cuadro 23.15.2). Las etiologías más frecuentes son, por orden decreciente, la migraña, la cefalea tensional, la mixta migrañosa y tensional, la secundaria a traumatismos, la cefalea por hipertensión intracraneal y la secundaria a procesos febriles infecciosos. Desde una perspectiva clínico-cronológica, cabe distinguir los siguientes tipos:

Cefaleas agudas localizadas. No existe una historia previa de episodios similares, y suele asociarse a la semiología del proceso local que lo origina: neuralgias (sobre todo del nervio occipital y que responde a la inmovilización con collarín), defectos de refracción visual (hipermetropía), infecciones óticas, sinusitis, patología dentaria, patología de la articulación témporo-mandibular (*síndrome de Costen*) e infecciones periorbitarias. Aunque poco frecuente, se incluye en este grupo el *síndrome de Tolosa-Hunt*, una oftalmoplejía con congestión vascular ipsilateral muy dolorosa secundaria a la inflamación del ápex orbitario, pero que responde al tratamiento corticoideo sistémico.

Cefaleas agudas generalizadas. En la mayoría de los casos surgen en el contexto de un proceso febril (30-40% de los casos), mayoritariamente en relación con infecciones virales de vías respiratorias altas. También pueden ser secundarias a procesos infecciosos centrales (meningi-

Cuadro 23.15.2. Cefaleas infantiles según etiología y patrón temporal

Cefalea aguda
- Etiologías frecuentes
  - Infección sistémica de cualquier etiología
  - Fiebre
  - Sinusitis. Meningitis
  - Síndrome postraumático. Postpunción lumbar
  - Primera crisis de migraña
- Etiologías infrecuentes
  - Hemorragia subaracnoidea
  - Neuritis óptica
  - Glaucoma
  - Hematoma subdural. Hematoma epidural
  - Encefalitis

Cefalea aguda recurrente
- Etiologías frecuentes
  - Migraña
  - Cefalea tensional episódica
- Etiologías infrecuentes
  - Cefalea tusígena
  - Cefalea punzante idiopática
  - Malfuncionamiento valvular
  - Cefalea agrupada o en racimos
  - Cefalea benigna por ejercicio
  - Feocromocitoma
  - Hidrocefalia intermitente
  - Neuralgia del trigémino
  - Cefalea relacionada con apnea del sueño
  - Colapso ventricular por válvula hiperfuncionante
  - Hemicrania crónica paroxística
  - Cefalea punzante idiopática

Cefalea subaguda o crónica
- Cefalea tensional crónica
- Abuso de analgésicos
- Hematoma subdural. Absceso cerebral
- Hipertensión intracraneal idiopática
- Estado migrañoso
- Tumor intracraneal

Cuadro 23.15.3. Características diferenciales de los principales tipos de cefalea en la infancia

	Migraña	*Cefalea de tensión*	*Cefalea orgánica*
Edad de inicio	Infancia	Adolescencia	Variable
Antecedentes familiares	Frecuentes	Posibles	No
Frecuencia	1-30 al año	Diaria	Diaria
Tiempo de evolución	Años	Meses	Semanas/meses
Desencadenantes	Diversos	Ansiedad, depresión	Hipertensión intracraneal
Localización	Frontal o hemicraneal	Occipital u holocraneal	Variable
Horario	Variable o vespertino	Vespertino	Matutino
Intensidad	Moderada/intensa	Leve/moderada	Leve/moderada
Carácter	Pulsátil	Opresiva	Opresiva
Síntomas asociados	Aura visual, digestivos, fonofobia/fotofobia	Psíquicos (ansiedad, depresión)	Signos neurológicos, cambio de conducta
Duración	Horas	Constante	Diaria
Ejercicio	Lo empeora	No afecta	Variable
Analgésicos	Eficaces	En general ineficaces	Ineficaces

tis, encefalitis). En este grupo se incluyen también las cefaleas de origen traumático, las desencadenadas por esfuerzos físicos intensos o, en algunos casos, las debidas a patología tumoral (fundamentalmente en tumores de fosa posterior, cuyo debut puede ser una hidrocefalia brusca). Excepcionalmente, el primer episodio de migraña puede encuadrarse en este grupo, si bien su diagnóstico debe ser por exclusión.

Cefaleas agudas recurrentes. El paradigma de este tipo de cefaleas es la migraña, seguida en frecuencia de la *cefalea tensional episódica* (véase epígrafes aparte). Pertenece también a este grupo la *cefalea en acúmulos o en racimos*; aunque en la infancia es infrecuente, puede iniciarse en la adolescencia. Predomina en los varones y se manifiesta por un intolerable dolor lancinante hemicraneal fronto-orbito-ocular, al que puede unirse una afectación ipsilateral del SNA: lagrimeo, congestión conjuntival y nasal, rinorrea, etc. Es diurna o nocturna, dura entre 15 y 180 minutos y se repite diariamente o casi diariamente de 1 a 8 veces, en ciclos de 2 semanas a varios meses; entre ellos se intercalan períodos de remisión en ocasiones muy duraderos. Para su tratamiento se ha demostrado eficaz el tartrato de ergotamina y la prednisolona parenterales y, para su prevención, la metisulfida y el carbonato de litio.

Cefaleas crónicas progresivas. El dolor persiste en el tiempo, tiende a aumentar progresivamente de intensidad y los signos complementarios en la exploración física también se hacen más llamativos con la evolución. Característicamente despierta al niño por las noches y es de mayor intensidad por la mañana. Este tipo de cefalea es el que más frecuentemente se asocia a lesiones estructurales del SNC que originan hipertensión intracraneal secundaria: fundamentalmente tumores, abscesos, hidrocefalia, hematomas y la hipertensión intracraneal idiopática.

Cefaleas crónicas no progresivas. Tienen más de tres meses de evolución, cuyo patrón clínico se mantiene estable a lo largo del tiempo y no asocia manifestaciones neurológicas anormales. Este tipo de cefalea es el más frecuente en el niño mayor y adolescente, y sus características clínicas más llamativas son la bilateralidad, la alta frecuencia de episodios (incluso diarios), la variabilidad e imprecisión en duración y tipo de síntomas referidos por el paciente, y la falta de interferencia con el sueño o la actividad habitual del niño. Suelen relacionarse con el estrés, y el máximo exponente de este grupo de cefaleas es la cefalea de tipo tensional crónica (véase epígrafe más abajo). Pertenece también a este grupo la cefalea crónica post-traumática.

Cefaleas mixtas. En este último grupo, se superpone la presencia de episodios agudos recurrentes a un patrón crónico no progresivo. Lo más frecuente es que se trate de la combinación de cefaleas tensionales y crisis de migraña.

Evaluación diagnóstica

La aproximación diagnóstica en un niño con cefalea exige una historia y un examen clínico y neurológico detallados, que suelen ser suficientes en más del 90% de los casos. En el Cuadro 23.15.3 se resumen las características diferenciales de los principales tipos. La realización adicional de pruebas complementarias se orientará en función de cada caso particular.

Historia clínica. Constituye la guía más rentable a la hora de realizar el diagnóstico correcto. Es imprescindible obtener los siguientes datos: 1) antecedentes familiares de cefaleas y, particularmente, de migraña; 2) historia personal previa, con particular hincapié en el inicio de la clínica y la posible coexistencia de diferentes tipos de cefalea; 3) la localización del dolor: localizado o difuso, unilateral o bilateral, o variable; 4) su duración: minutos, horas, días; 5) la frecuencia: episodio aislado, diario (por hipertensión intracraneal), semanal, mensual o anual; 6) el ritmo horario: matutino, vespertino, nocturno o continuo; 7) el grado de intensidad o afectación y su interferencia en la actividad habitual del niño; 8) las características del dolor y su comportamiento, dato más subjetivo y de difícil interpretación de la anamnesis: si es sordo, fijo, explosivo, opresivo, pulsátil, pero también si esa característica es constante o varía a lo largo del episodio en tipo o intensidad; 9) la existencia de síntomas anticipativos y sus características (frecuencia, tipo de síntomas); 10) la posible existencia de un factor desencadenante concreto: descartar agentes exógenos alimentarios o farmacológicos, estrés o depresión en las cefaleas tensionales; 11) los factores modificadores del dolor, tanto los que alivian como los que exacerban el mismo: si se influencia por la luz, el ruido, la defecación, el clima, el reposo, o el esfuerzo físico; 12) el perfil psicológico de niño y su entorno socio-familiar; y 13) la existencia de otros síntomas o signos acompañantes: vómitos, náuseas, fotofobia, dolor abdominal o sensación de vértigo, entre otros.

Siempre que fruto de esta anamnesis, se detecte que la cefalea se asocia con otros síntomas de tipo neurológico, el dolor es persistente, e interfiere en la actividad normal del niño y su reposo, hay que sospechar la existencia de un trastorno de tipo orgánico subyacente y valorar la realización de exploraciones complementarias neurorradiológicas.

Exploración clínica. Aunque en la mayoría de los casos se encontrará dentro de la normalidad, resulta imprescindible realizarla minuciosamente, no olvidando algunos parámetros como TA, perímetro craneal, signos meníngeos, puntos sinusales, búsqueda de un foco local (otitis, absceso dentario), o la valoración de la movilidad articular cráneo-cervical. Es igualmente importante una exploración neurológica completa con valoración de pares craneales, pupilas, evaluación de marcha, fuerza y tono muscular, coordinación, sensibilidad y reflejos osteotendinosos. Desde el punto de vista oftalmológico, además de considerar la posibilidad de un defecto de refracción como origen de la cefalea (*astenopatía acomodativa*), no se omitirá la realización de un fondo de ojo, así como una valoración campimétrica en determinados casos.

Exámenes complementarios. TC y la RM serán clave a la hora de descartar un foco orgánico cerebral, si bien deben indicarse de manera individualizada, fundamentalmente en pacientes con cefaleas y alguno de los siguientes factores: sin antecedentes previos, menos de tres meses de evolución y con carácter progresivo, sin explicación clara de su cefalea; interferencia con el sueño nocturno; factores físicos precipitantes (posturales, esfuerzos); falta de respuesta al tratamiento; sintomatología neurológica asociada; portadores de derivaciones de LCR; y traumatizados craneales. Tanto el EEG como la radiología simple de cráneo tienen escasa utilidad.

Tratamiento

El tratamiento ideal es el etiológico, por lo que debe ser individualizado en función del diagnóstico del paciente. Es esencial tranquilizar y educar al paciente y a su familia, aliviar la ansiedad y eliminar los factores desencadenantes identificados. Desde un punto de vista meramente sintomático, en dolores leves a moderados, el reposo, el ambiente tranquilo, oscuro y sin ruido, y la administración de antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, paracetamol o ibuprofeno) constituyen el primer escalón y suelen ser eficaces y suficientes. En caso contrario, puede asociarse codeína o cafeína, o bien aplicarse otros fármacos alternativos, como los narcóticos o el ketorolaco. En pacientes con vómitos concomitantes, puede ser necesaria la asociación de medicación antiemética, o la administración del tratamiento por rutas alternativas (nasal, rectal, SC, IM o EV). La fisioterapia estará indicada en cefaleas con componente músculo-esquelético. Las técnicas de relajación pueden ser también de utilidad.

CEFALEAS DE TENSIÓN

Son menos frecuentes en niños que en adultos, pero son el tipo de cefalalgia más frecuente después de las migrañas, y su prevalencia está aumentando entre los adolescentes, en relación con factores condicionantes de tipo emocional, familiar, escolar o ambiental, que inducen cuadros de ansiedad o depresión en los que la cefalea forma parte de su sintomatología.

Diagnóstico. Es necesaria la constatación de al menos diez episodios; se consideran cefaleas tensionales episódicas si son menos de 15 días al mes y crónicas si son más. Los episodios duran de 30 minutos a 7 días y se caracterizan por una cefalea de carácter opresivo, de intensidad leve o moderada y habitualmente bilateral, que no empeora con la actividad física. No se suele acompañar de náuseas o vómitos, aunque puede haber, ocasionalmente, fotofobia o fonofobia (si bien éstas no suelen ir asociadas).

Tratamiento. Exige la identificación anamnésica de los factores condicionantes, así como su aceptación por parte del niño y de sus familiares para proceder a su modificación y eliminación. Inicialmente, puede ser necesario asociar tratamiento farmacológico, habitualmente durante 4-6 semanas, y que dependerá del predominio de la ansiedad (bromazepam), de la existencia de criterios de depresión (amitriptilina y sulpirida), o de rasgos neuróticos (pimozina).

MIGRAÑA

Es la causa más frecuente de cefaleas crónicas en la infancia y la adolescencia. Su prevalencia aumenta durante la infancia y alcanza hasta el 20% durante la adolescencia. Aunque puede aparecer a los 3-5 años, en general la edad media de presentación es de 7,2 años en niños y 10,9 años en niñas. A partir de la pubertad es más frecuente en mujeres que en varones.

Patogenia

Considerada clásicamente una cefalea de tipo vascular episódico no paroxístico, actualmente se define como un trastorno hereditario de hiperexcitabilidad neuronal cortical caracterizado por el inicio neuronal primario de una cascada de procesos neuroquímicos que culminan en una onda de despolarización neuronal y una oligohemia corticales regionales.

Características clínicas

En niños es frecuente encontrar factores desencadentes, habitualmente alimentarios, pero también traumatismos banales o ayuno prolongado. La cefalalgia es habitualmente vespertina, y de localización preferentemente frontal media y, con menos frecuencia, de ubicación unilateral. Los pródromos y el aura son poco habituales y suelen acompañarse de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), vasomotores (enrojecimiento cutáneo, palidez, taquicardia), cambios de carácter, palidez, fotofobia, fotopsias y trastornos del sueño. La duración del episodio agudo es menor y existe letargia durante y después de la crisis. Se distinguen diversos tipos de migraña:

Migraña sin aura (o común). Es la más frecuente en la infancia (80% de los casos). Se caracteriza por un progresivo e intenso dolor pulsátil de cabeza, hemicraneal, frontal o generalizado, que se alivia o desaparece con el sueño. Suele asociarse a náuseas, vómitos, abdominalgias, fotofobia y fonofobia. En niños pequeños puede manifestarse únicamente por distintas variantes: vómitos y dolores abdominales cíclicos, vértigo paroxístico benigno, tortícolis paroxístico, o diarrea recidivante. La duración de las crisis oscila entre 1 y 72 horas, y se requieren al menos 5 episodios para su diagnóstico.

Migraña con aura (o clásica). Es más rara (10-20%). La cefalalgia pulsátil es unilateral y se localiza en zona frontal, temporal u orbitaria. Acostumbra a precederla un aura visual (visión borrosa o de puntos brillantes, escotomas centelleantes, percepción deformada de los objetos), contralateral cuando la cefalea es hemicraneana y de menos de una hora de duración; menos a menudo, somatosensorial (alteraciones de la palabra, paresias motoras). Su duración habitual es de 2 a 6 horas y puede repetirse una o dos veces al mes. Con la edad suelen prolongarse (hasta 48 horas), y se agravan con la actividad física. Dentro de este grupo se encuadran las migrañas, clásicamente conocidas como *complicadas o acompañadas*, y que incluyen trastornos neurológicos, sensoriales o de la conciencia, generalmente transitorios. La más frecuente en pediatría es la *migraña hemipléjica*, que se acompaña de síntomas sensitivos o motores unilaterales (hemiparesia), que pueden prolongarse más allá de la duración de la cefalea, y que a menudo asocian otra sintomatología central (afasia, parestesias faciales); existe una forma familiar de este trastorno que se hereda con carácter AD (migraña hemipléjica familiar). Más rara es la *migraña oftalmopléjica*, que se inicia con un dolor orbitario que difunde al hemicráneo ipsilateral y se prolonga de 1 a 8 días; le precede o sigue una paresia del III par (diplopía, estrabismo, ptosis), que puede persistir 3 ó 4 semanas: la cefalea va seguida de un estado de confusión, agitación y afasia durante 4 a 6 horas. La *migraña basilar*, más frecuente en niñas adolescentes, se caracteriza por alteraciones visuales que continúan con cefalalgia occipital pulsátil, frecuentemente emetizante, a las que suelen unirse signos adicionales por afectación de la arteria basilar: anomalías sensoriales uni o bilaterales, ataxia, vértigo, disartria, paresias y/o alteraciones de la conciencia. También está en este grupo la *migraña sin cefalea*, que predomina en adolescentes del sexo femenino y se manifiesta únicamente por trastornos visuales.

Síndromes periódicos de la infancia. Considerados precursores de la migraña, el más típico es la *migraña abdominal*, que se caracteriza por crisis de dolor abdominal recurrente asociado con vómitos y náuseas, y al menos 3 de los siguientes síntomas o signos: palidez, mareo, fiebre, cefalea migrañosa o dolor en las extremidades. Entre estos síndromes figuran también los vómitos cíclicos, o el vértigo paroxístico benigno de la infancia (véase cap. 23.5).

Diagnóstico

La migraña es una *entidad familiar* y los antecedentes están presentes hasta en un 90% de los casos. Puede haber fiebre. Los exámenes complementarios son, habitualmente, negativos. En el análisis de LCR no es infrecuente encontrar aumento de células en el contexto de un ataque agudo. El EEG puede mostrar también alteraciones inespecíficas (lenti-

ficación difusa o localizada del trazado, puntas focales, descargas de ondas agudas).

Tratamiento

Debe ser individualizado en función de la edad del niño, la duración e intensidad del dolor, la frecuencia de los episodios, la existencia o no de desencandenantes, el grado de interferencia con la actividad habitual del niño y la repercusión familiar. Resultará esencial tranquilizar al niño afectado y a su familia, así como identificar y manejar los factores que pudiesen favorecer o precipitar episodios migrañosos (alimentarios, ejercicio físico, estimulación estroboscópica, hábito de sueño, psicológicos). Desde el punto de vista farmacológico, el tratamiento del *ataque agudo* es sintomático y *debe instaurarse lo antes posible*, puesto que la respuesta será peor cuanto más se prolongue la sintomatología. Por lo general serán efectivos en el niño los *AINE* (de elección el ibuprofeno [10 mg/kg], y también útil el paracetamol [15 mg/kg]), combinados con antieméticos (metoclopramida o domperidona) si cursan con vómitos y náuseas; el reposo en habitación oscura es una medida adicional eficaz. En un escalón superior se encuentran los *triptanes*, agonistas serotoninérgicos, de amplia utilización y eficacia administrados en adultos, pero que no tienen una eficacia similar en niños cuando se administran por vía oral, posiblemente por el inicio de acción tardío (30 minutos-1 hora) y la menor duración media de las crisis agudas, o la mayor frecuencia de paresia gástrica en niños. El sumatriptán intranasal se indica a partir de los 12 años de edad, en dosis única de 10 mg en 24 horas. Igualmente, la administración subcutánea de sumatriptán tiene tasas de eficacia elevadas, pero su mayor invasividad disminuye su utilidad en pacientes pediátricos. Si aún persiste la clínica, se estaría en una situación de *estatus migrañoso*, en la que puede ser necesario el ingreso del niño y la administración de oxígeno y sedación, fluidoterapia y corticoides EV.

Profilaxis

En la mitad de los casos, los episodios migrañosos desaparecen con la edad. La instauración de farmacoterapia se realizará en los casos graves (episodios muy prolongados, resistentes al tratamiento), muy recurrentes (más de dos crisis mensuales) o que interfieren con la calidad vital del paciente. Los preparados profilácticos que se emplean habitualmente como primera elección son los *antagonistas del calcio* (flunarizina, especialmente en pacientes que asocien anorexia y trastornos del sueño), y los *beta-bloqueantes* (propranolol, si asocian factores emocionales). La *amitriptilina*, un tratamiento electivo en la cefalea tensional y de utilidad en el manejo de la cefalea por abuso de analgésicos, puede ser también eficaz en la profilaxis de la migraña y, en particular, en los casos de cefalea mixta. Se prolongarán durante 4 a 6 meses, y posteriormente se suspenderán de forma gradual para evitar fenómenos de rebote. También se han utilizado con éxito en la profilaxis migrañosa, fármacos antiserotoninérgicos como la ciproheptadina, o el pizotifeno, la mianserina y algunos antiepilépticos como el valproato, el topiramato y la gabapentina. Además, se eliminarán los factores desencadenantes para los que exista evidencia de su relación directa con la crisis de migraña.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Artigas J, Garaizar C, Mulas F et al. Cefaleas en la infancia y adolescencia. Madrid: Ergon, 2003.
- Barnes N, Millman G, James E. Migraine headache in children. *Clin Evid* 2004; 11: 452-9.
- Grazzi L. Headache in children and adolescents: conventional and unconventional approaches to treatment. *Neurol Sci* 2004; 25: S223-5.
- Lewis D, Ashwal S, Hershey A et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 63: 2215-24.
- Martinón-Sánchez JM, Martinón-Torres F. Cefaleas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1763 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Martinón-Sánchez JM, Martinón-Torres F. Cefaleas. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 817.
- Prensky A. Childhood migraine headache syndromes. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3: 257-70.
- Winner P. Overview of pediatric headache. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 471-87.

23.16 Síndrome hipertensivo endocraneal

J.M. Martinón-Sánchez, F. Martinón-Torres

El síndrome hipertensivo endocraneal o síndrome de hipertensión intracraneal se caracteriza por la existencia de un incremento mantenido de la presión intracraneal (PIC), por encima de los límites establecidos de normalidad. Relativamente frecuente en pediatría, tanto en su manifestación aguda como crónica, la hipertensión endocraneal (HE) puede ser consecuencia de muy variadas causas que afectan al sistema nervioso central. En todo caso la HE exige una detección y tratamiento lo más precoces posibles, dada la posibilidad de inducir graves secuelas neurológicas e incluso la muerte.

PATOGENIA

La doctrina que Monro-Kellie estableció a finales del siglo XVIII que la presión intracraneal es el resultado de la variación relativa de los volúmenes de cada uno de los componentes contenidos en el cráneo (una caja ósea no expandible una vez que las fontanelas y suturas craneales están cerradas), y de la capacidad de adaptación del eje cráneo-espinal a estas variaciones. Estos tres componentes son: 1) el cerebro (80%); 2) la sangre contenida en la cavidad craneal (10%); y 3) LCR, que constituye el 10% restante del volumen intracraneal. Los sistemas de compensación consisten en el desplazamiento del LCR al espacio subaracnoideo e incremento de su reabsorción; disminución del contenido sanguíneo, mediante la derivación de sangre a los senos venosos durales y la compresión del cerebro (distensibilidad). Se establecerá por tanto una relación recíproca entre flujo sanguíneo, LCR y parénquima cerebral, y la PIC (Fig. 23.16.1). La velocidad con que se produzcan los cambios influye de manera importante; así, si el incremento de la presión intracraneal es lento, los mecanismos de compensación actuarán mejor y durante más tiempo; pero, si el incremento es brusco, la descompensación será precoz, condicionando un compromiso severo en el flujo sanguíneo, metabolismo y funciones cerebrales. Adicionalmente en los lactantes, y mientras no se produce el cierre definitivo de fontanelas y suturas, su apertura constituye un mecanismo compensatorio adicional, mediante la expansión de la caja craneal. Cuando estos mecanismos están alterados, o son sobrepasados por el incremento del volumen de uno o varios de estos componentes o la aparición de lesiones intracraneales de carácter expansivo, se origina un aumento de la PIC por encima de los límites fisiológicos que, cuando es mantenido, condiciona la presencia del síndrome hipertensivo intracraneal.

Distensibilidad cráneo-espinal. Determina la capacidad de adaptación del parénquima cerebral a los cambios de volumen mediante su comprensión/expansión. Aunque el tejido celular cerebral constituye el 75-80% del volumen intracraneal, es el mecanismo regulador de la PIC más limitado. Cuando está alterada, el cerebro es más rígido, y los cambios compensatorios aún más restringidos, por lo que las variaciones en la PIC

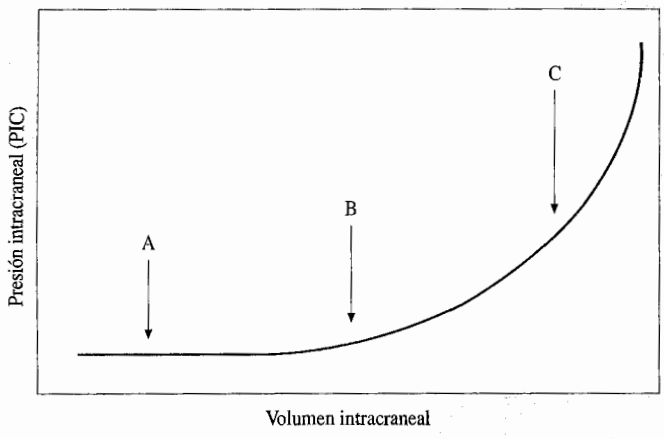


Figura 23.16.1. Representación gráfica de la relación presión intracraneal (PIC)-volumen intracraneal. De forma global observamos cómo, a medida que aumenta el volumen intracraneal y los mecanismos compensadores se agotan, pequeños cambios de volumen ocasionan grandes aumentos en la PIC. De forma concreta, la porción A refleja la zona "fisiológica", en la que los cambios en el volumen intracraneal apenas tienen reflejo en la PIC gracias a los mecanismos compensadores, fundamentalmente a expensas del desplazamiento extracraneal de sangre venosa. En la porción B, la amortiguación de la presión es menor, y ya es a expensas del desplazamiento de LCR. Finalmente, en la porción C, regulada a expensas del líquido cerebral extracelular, los mecanismos de compensación son ya superados, y la PIC es muy sensible a pequeñas variaciones de volumen.

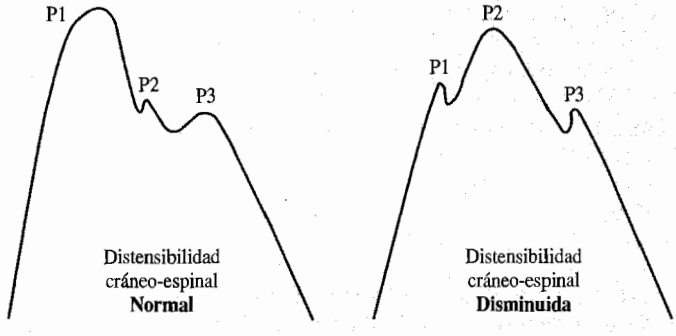


Figura 23.16.2. Distensibilidad cráneo-espinal y morfología de las curvas de presión intracraneal. En el lado izquierdo se muestra la curva en condiciones fisiológicas con distensibilidad cráneo-espinal normal, y en el lado derecho en situación de HE por edema cerebral y con disminución de distensibilidad. Obsérvese cómo la onda P1 (percusiva) debida a la presión arterial, que se transmite desde los plexos coroideos al ventrículo, se atenúa con la HE. Mientras tanto, la onda P2 (corriente o tidal), que se cree que es debida a la distensibilidad del tejido cerebral, aumenta considerablemente con la pérdida de distensibilidad, indicando HE grave si se eleva por encima de P1. La onda P3, producida por el cierre aórtico, no sufre cambios significativos.

son más marcadas; esto acontece, por ejemplo, en situación de edema cerebral (Fig. 23.16.2).

Líquido cefalorraquídeo. La redistribución del LCR hacia el espacio subaracnoideo espinal, mucho más distensible, y el aumento de su reabsorción, constituyen el principal mecanismo compensador ante el aumento de la PIC, estimándose en un 50-60% de la capacidad compensatoria total.

Flujo sanguíneo cerebral. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) varía en función de la presión de perfusión cerebral (PPC) y de la resistencia vascular cerebral (RVC), de tal modo que: FSC = PPC/RVC (1). La presión de perfusión cerebral es la diferencia existente entre la presión arterial media sistémica (PAM) y la presión intracraneal media (PIC): PPC = PAM - PIC (2). Se consideran normales valores de PPC ≥ de 30 mmHg en el pretérmino, ≥ 40 mmHg en el RN, ≥ 50 mmHg en el lactante y ≥ 60 mmHg en el niño mayor. Como se expresa en la primera de las ecuaciones, el flujo sanguíneo cerebral será, pues, directamente proporcional a la presión de perfusión cerebral e inversamente proporcional a la resistencia vascular cerebral, esta última, determinada fundamentalmente por las arteriolas precapilares. Este flujo se mantendrá entre unos límites normales, con algunas variaciones amplias y fisiológicas de la presión de perfusión cerebral, valiéndose de un sistema de autorregulación que posee la circulación sanguínea, mediante controles intrínsecos (neurogénico, miogénico y químico-metabólico) y extrínsecos (presión arterial, presión venosa, hipoxemia-hipercapnia, temperatura y viscosidad sanguínea).

Cuadro 23.16.1. Clasificación etiológica de la hipertensión intracraneal en el niño

Aumento del volumen celular (edema cerebral de cualquier etiología)
- *Vasogénico* (existe ruptura de la barrera hematoencefálica): traumatismo cráneo-encefálico, procesos expansivos, infecciones del sistema nervioso central, encefalopatía hipertensiva, intoxicación por plomo
- *Citotóxico:* encefalopatía hipóxico-isquémica de cualquier etiología, estatus epiléptico, metabólico, infarto cerebral, infecciones graves
- *Osmótico:* hiponatremia, insuficiencia renal, diálisis
- *Hidrostático:* hipertensión arterial, hipercapnia, TCE
- *Intersticial:* hidrocefalia
- *Neurotóxico*

Aumento del volumen de LCR (hipersecrección, obstrucción o defecto en reabsorción)
- Hidrocefalia congénita. Hidrocefalia adquirida o secundaria
- Infecciones del SNC (meningitis, encefalitis o meningoencefalitis)
- Tumores del SNC
- Hemorragias del SNC
- Hipertensión intracraneal idiopática o pseudotumor cerebri
- Papiloma de plexos coroideos

Aumento del volumen sanguíneo (por hiperaflujo o estasis venosa)
- Trombosis de senos venosos durales
- Hipercapnia
- Hipertensión arterial descompensada
- Traumatismo craneoencefálico

Procesos expansivos intracraneales
- Tumores del SNC
- Colecciones subdurales agudas, subagudas y crónicas
- Quistes aracnoideos
- Abscesos cerebrales

Desde un punto de vista práctico, se puede clasificar la HE en el niño en función del principal mecanismo patogénico subyacente (Cuadro 23.16.1). Con relativa frecuencia, la HE se origina por sumación de mecanismos. Así, en el traumatismo craneoencefálico (TCE) pueden coexistir todos los tipos de edema cerebral. En los tumores intracraneales se asocia incremento del volumen celular, edema perifocal, hiperaflujo sanguíneo cerebral y aumento del tamaño ventricular por alteración en la dinámica del líquido cefalorraquídeo. Al margen de los mecanismos que induzcan el síndrome de HE, sus consecuencias finales comunes serán la hipoperfusión e isquemia cerebrales y/o la herniación cerebral.

Las herniaciones cerebrales se producirán por el desplazamiento del cerebro en el interior de la bóveda craneal rígida. La HE mantenida en alguno de los compartimentos delimitados por las estructuras fijas de la duramadre (hoz del cerebro y tienda del cerebelo) junto con el agujero magno, condiciona el deslizamiento del parénquima cerebral a través de estas estructuras, dando lugar a los distintos tipos de hernias cerebrales: subfalcial, transtentorial y cerebelosa. Estas hernias producen compromiso vascular, isquemia y compresión de las estructuras del compartimento que invaden. En la hernia transtentorial, se desplaza el lóbulo temporal a través del tentorio, lo que hace lateral (uncal) o caudalmente, arrastrando diencéfalo y tronco (central); estas hernias dañan fundamentalmente tronco cerebral, III par craneal y arterias cerebrales posteriores. La hernia subfalcial, que empuja la circunvolución del cuerpo calloso al lado contralateral por debajo de la hoz, comprime la arteria cerebral anterior, compromete el retorno venoso y puede originar, secundariamente, un infarto cerebral. En la hernia cerebelosa la PIC, aumentada a nivel infratentorial, desplaza el cerebelo bien hacia arriba, a través de la hendidura tentorial, comprimiendo el mesencéfalo, o bien hacia abajo, a través del agujero magno, comprometiendo puente, bulbo y pares craneales bajos.

CLÍNICA

El cuadro clínico de la HE variará en gran medida en función de la edad del niño y de la velocidad de instauración. En *RN y lactantes*, el signo más claro, antes del cierre definitivo de fontanelas y suturas, es la protrusión a tensión de la fontanela anterior. Asimismo, el aumento progresivo del tamaño del cráneo, evidenciado por una macrocefalia y dehiscencia de suturas, es un criterio mayor de HE y obliga a descartarla. El desplazamiento de los globos oculares hacia abajo y afuera, acompañado a veces de retracción palpebral superior, e incluso parálisis de la mirada vertical superior (signo "en puesta de sol"), o el sonido sordo a la percusión craneal (signo de Macewen o de "olla cascada"), son sugestivos de HE en este rango de edad, especialmente en la hidrocefalia. También pueden detectarse trastornos conductuales y del desarrollo psicomotor dependiendo, sobre todo, del tiempo de evolución previa.

En *edades posteriores*, los síntomas y signos varían, siendo la cefalea el síntoma más comúnmente referido. Las características de esta cefalea son variables, pero su aparición, preferentemente matutina, su carácter persistente y/o su alivio parcial al sentarse o con el ortostatismo o la sedestación, son altamente sugerentes de HE. Los vómitos son, en general, "proyectantes", matutinos y sin náusea previa pero, al igual que con las cefaleas, su patrón clínico es muy cambiante. Desde el punto de vista oftalmológico, el paradigma de la HE es el papiledema bilateral. La sensación de visión borrosa, diplopía, nistagmo o la pérdida de agudeza visual, obligan a un examen del fondo de ojo, si bien su normalidad no excluye necesariamente la presencia de HE. La afectación del VI par craneal, uni o bilateralmente, se observa en casos de HE establecida y suele constituir un signo falsamente localizador. También en estas edades podemos advertir cambios conductuales o problemas en el aprendizaje, que deben ser minuciosamente evaluados, así como la existencia de alteraciones en la marcha. Igualmente, la alteración del nivel de conciencia objetivada mediante la escala de Glasgow (véase cap. 23.7) es un signo asociado a la HE, atribuido a la comprensión de estructuras subtentoriales y desestructuración de la sustancia reticular. Puede haber convulsiones, generalmente secundarias a la propia noxa inductora o a la hipoxia y desequilibrios hidroelectrolíticos concurrentes.

En el caso de que acontezca una *hernia cerebral*, la expresión clínica de cada una, aunque característica, variará dependiendo especialmente del tiempo de evolución y la rapidez de instauración. La presencia de midriasis por afectación del III par, y disminución del nivel de conciencia hasta coma, junto con otros signos como hemiparesia contralateral y hemianopsia homónima contralateral, es típica de la hernia transtentorial lateral; si hay miosis, es más sugestivo de que la hernia transtentorial sea central; en ambos casos la evolución natural es hacia la midriasis fija arreactiva, rigidez de descerebración y parada cardiorrespiratoria. Hemiplejía y pérdida de control del esfínter vesical, con otros hallazgos de infarto cerebral anterior, señalan una herniación subfalcial. En el caso de la hernia cerebelosa, la parálisis de la mirada vertical, asociada o no con trastornos pupilares y respiratorios, orienta al desplazamiento superior del cerebelo; por otro lado, si las amígdalas cerebelosas se desplazan a través del agujero occipital, el cuadro puede comenzar con un envaramiento cervical y la aparición progresiva de signos por afectación de pares craneales bajos, aunque otras veces se presenta como una parada cardiorrespiratoria repentina.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Examen oftalmológico. Aporta datos de gran interés: el papiledema, por lo general bilateral, es uno de los signos objetivos más importantes de la HE, aunque tardío y de aparición muy gradual, sobre todo en el niño pequeño. Su ausencia, por tanto, no excluye la existencia de HE y, en las fases iniciales, el signo más precoz detectable en el fondo de ojo será la pérdida de pulso venoso espontáneo. Asimismo, la presencia de estrabismo convergente por afectación del VI par craneal, ptosis y midriasis por compromiso del III par craneal, o la alteración en la agudeza visual con/sin diplopía, son signos oculares sin valor localizador, pero que pueden observarse con relativa frecuencia en niños con HE.

Cuadro 23.16.2. Monitorización del paciente con HE

Presión intracraneal y presión de perfusión cerebral
- Sistemas de acoplamiento de fluidos
  - Catéter intraventricular
  - Catéter subdural
  - Catéter subaracnoideo
  - Tornillo subaracnoideo
- Sistemas de fibra óptica (Camino)
- Sistema epidural
- Transfontanelar
- Sistema intraparenquimatoso

Monitorización hemometabólica cerebral
- Oximetría cerebral
  - Saturación venosa en el bulbo de la vena yugular
  - Saturación cerebral transcutánea por NIRS
  - Oximetría tisular directa
- Microdiálisis cerebral
- Flujo sanguíneo cerebral global y regional
  - Doppler transcraneal
  - Aclaramiento de xenón 133
  - Tomografía con xenón
  - PET

Técnicas neurorradiológicas. Son esenciales en el estudio etiológico de un paciente con HE. Aunque actualmente en desuso, la presencia de dehiscencia de suturas o de "impresiones digitales" muy marcadas, son signos radiológicos simples muy orientativos de HE. TC y RM, o la ecografía, si todavía la ventana fontanelar es viable, son muy rentables ya que aportan información directa sobre posibles procesos expansivos causales (tumores, abscesos) o de la presencia de distorsiones estructurales primarias o secundarias (hernias, hidrocefalia). Cuando existe edema cerebral, en el TC aparecen áreas difusas o localizadas con bajo valor de atenuación, mientras que en la RM se manifestará por una hiperseñal en T2. Otras exploraciones, como la arteriografía o la angiorresonancia, pueden ser necesarias en la evaluación de la HE secundaria a alteraciones vasculares, el estudio de la vascularización tumoral o la valoración del grado de compromiso vascular cerebral.

Exploraciones neurofisiológicas. Fundamentalmente EEG, cartografía cerebral y potenciales evocados, son útiles en la valoración pronóstica y seguimiento de los pacientes con HE.

Medición seriada de la presión intracraneal. Es imprescindible en la HE aguda. Su monitorización se considera básica como método diagnóstico, de seguimiento terapéutico y pronóstico, disponiéndose en la actualidad de diferentes sistemas de medida (Cuadro 23.16.2). La monitorización exclusiva de los parámetros tradicionales, PIC y PPC, se considera en la actualidad insuficiente, especialmente en el manejo de pacientes con HE aguda grave, siendo necesario cotejarlos con la medición simultánea de otras variables relacionadas con el estado metabólico y hemodinámico cerebral, y que informan principalmente de la tasa de consumo cerebral de oxígeno y su relación con el FSC: es la denominada monitorización hemometabólica cerebral.

TRATAMIENTO

Al margen de las medidas generales de estabilización, monitorización y manejo terapéutico de un paciente crítico, esenciales cuando el cuadro de HE se presenta de forma aguda y con riesgo vital para el paciente, el eje del tratamiento de la HE subyace sobre todo en el tratamiento de su etiología, siempre que esto sea posible. De forma adicional, o exclusiva en aquellos casos en que el tratamiento etiológico no es posible de forma inmediata, será precisa la asociación de otras medidas terapéuticas que sirven para prevenir o tratar las consecuencias de la HE en sí misma. La finalidad última de todas las modalidades terapéuticas empleadas en el manejo de la HE serán la prevención y tratamiento del desarrollo de edema, herniaciones o isquemia cerebrales; para ello se procura mantener la PIC en los límites normales y garantizar una presión de

Cuadro 23.16.3. Objetivos del tratamiento de la HE

Mantener presión intracraneal en los límites normales
- < 15 mmHg en niños y adolescentes
- < 10 mmHg en RN y lactantes

Obtener presión de perfusión cerebral adecuada
- > 30 mmHg en pretérminos
- > 40 mmHg en neonatos
- > 50 mmHg en lactantes
- > 60 mmHg en niños y adolescentes

Garantizar flujo sanguíneo cerebral para necesidades metabólicas cerebrales
- Saturación venosa en bulbo yugular entre el 55-75%
- Saturación cerebral de oxígeno por NIRS entre el 55-75%
- Flujo adecuado mediante Doppler en arteria cerebral media
- Oxigenación tisular adecuada

perfusión cerebral adecuada que permita satisfacer las necesidades metabólicas cerebrales, según los datos obtenidos de una monitorización hemometabólica cerebral adecuada (Cuadro 23.16.3). A continuación se desglosa el tratamiento de la HE tal como se contempla en el Cuadro 23.16.4.

Medidas terapéuticas generales

Son fundamentales en la HE de instauración brusca y comprenden las medidas generales de sostén y soporte vital que se aplican en cualquier paciente crítico. Incluyen el asegurar una vía aérea permeable y una oxigenación adecuada, la estabilización hemodinámica, la obtención de un acceso vascular adecuado, el soporte nutricional precoz (130-160% de las necesidades basales) y el control del balance de líquidos entre otras, así como todas las medidas de monitorización tanto generales como específicamente neurológicas. Igualmente, la corrección y prevención de cualquier trastorno acompañante de riesgo (hiperglucemia, convulsiones, hipertermia, hiponatremia o hipoproteinemia), así como de toda complicación coexistente constituyen un pilar primordial en el manejo de cualquier paciente con HE. Se trata, en definitiva, de colocar al paciente en las mejores condiciones que permitan y favorezcan su recuperación neurológica.

Tratamiento etiológico

El tratamiento definitivo de la HE es el de la causa que la origina: antibioterapia en procesos de origen infeccioso, supresión del agente desencadenante en la hipertensión intracraneal idiopática, evacuación quirúrgica de procesos expansivos, la corrección de anomalías ácido-básicas o hidroelectrolíticas en trastornos metabólicos, o la colocación de una derivación de LCR en pacientes hidrocefálicos.

Tratamiento antihipertensivo

Constituyen un conjunto de medidas terapéuticas que sirven para prevenir y controlar las complicaciones de la HE, al margen de su etiología específica.

Medidas generales basadas en la fisiopatología de la HE

Medidas posturales. La elevación de la cabeza hasta 30º sobre la horizontal disminuye e incluso previene en muchos casos la elevación de la PIC. La cabeza debe estar alineada con el resto del cuerpo, y el cuello libre de cualquier elemento potencialmente compresor, para preservar el flujo yugular. De este modo se favorece el drenaje venoso cerebral y el medular, la resorción de LCR y la ventilación, lo que disminuye el volumen cerebral y, consiguientemente, la PIC.

Analgo-sedación y relajación muscular. La respuesta neurovegetativa secundaria a cualquier estímulo, especialmente los estímulos dolorosos, puede aumentar significativa y persistentemente la PIC. Por ello se debe prevenir y tratar cualquier estímulo doloroso, siendo primordial anticiparse ante cualquier manipulación: aspiración traqueal, canalización venosa o cambio postural, entre otras. La pauta farmacológica a utilizar es variable, dependiendo del sustrato patológico del paciente y de los protocolos seguidos en cada unidad. La paralización o analgo-sedación profunda de estos pacientes exige algún tipo de monitorización cerebral al perderse el control clínico neurológico del paciente.

Cuadro 23.16.4. Tratamiento de la HE

Medidas terapéuticas generales

Tratamiento etiológico

Tratamiento antihipertensivo
- Medidas generales basadas en la fisiopatología de la HE
  - Elevación cabeza 30º y alineada
  - Analgo-sedación y relajación muscular
  - Mantener euvolemia y osmolaridad plasmática 300-325 mOsm/L
  - Optimización PPC - terapia presora
  - Control de la temperatura corporal - hipotermia cerebral moderada
  - Hiperventilación
- Medidas farmacológicas
  - Corticoesteroides
  - Terapia osmótica: manitol y salino hipertónico
  - Diuréticos: acetazolamida, furosemida
  - Barbitúricos
- Medidas quirúrgicas
  - Drenaje de LCR
    - Drenaje ventricular externo
    - Válvulas de derivación
    - Derivación lumbo-peritoneal
  - Craniectomía descompresiva
- Nuevas modalidades terapéuticas
  - Protocolo "Lund"
  - Antioxidantes
  - Trometamina
  - Cirugía descompresiva precoz

Fluidoterapia, volemia y osmolaridad. De forma clásica, ante un cuadro de edema cerebral, se ha preconizado la reducción del aporte hídrico a la mitad o a las dos terceras partes de las necesidades basales, una medida sin duda más efectiva en la prevención que en el tratamiento. En situaciones de HE secundaria a traumatismo craneal, el objetivo del balance líquido es la euvolemia, de modo que se garanticen las presiones de llenado cardíaco y se optimice la situación hemodinámica del paciente, en términos de gasto cardíaco, TA sistémica y, finalmente, presión de perfusión cerebral. Es aconsejable el mantener osmolaridades plasmáticas entre 300-325 mOsm/L. En la medida de lo posible, se evitará la expansión líquida agresiva y, particularmente, el uso de soluciones hipotónicas. La corrección de alteraciones hidroelectrolíticas graves deberá ser gradual y lenta.

Control de la presión sanguínea. Resulta esencial mantener una presión arterial sistémica que garantice un flujo sanguíneo cerebral adecuado a las necesidades metabólicas cerebrales en cada momento. Para ello, además de mantener la normovolemia del paciente, utilizaremos agentes inotrópicos o alfa adrenérgicos si fuese preciso, especialmente en pacientes lactantes, en los que el incremento reflejo de la tensión sistémica en respuesta al aumento de la PIC puede ser insuficiente.

Control de la temperatura e hipotermia cerebral selectiva moderada. La elevación de la temperatura conlleva un aumento de la demanda metabólica cerebral, del volumen sanguíneo cerebral y de la PIC. Por ello la fiebre debe ser siempre tratada agresivamente en pacientes con HE, tanto con medidas físicas como farmacológicas. En todo paciente con HE, la temperatura debe ser monitorizada de manera continua. Por otro lado, se ha sugerido que la aplicación terapéutica de hipotermia cerebral moderada (32-34 °C) puede mejorar el pronóstico de pacientes con HE secundaria a traumatismo craneoencefálico, sin que aparezcan más complicaciones que con el tratamiento normotérmico. Sus beneficios se cree que son debidos a la disminución del metabolismo cerebral y la subsiguiente disminución del flujo cerebral, pero también a la estabilización de las membranas celulares e inhibición de la liberación de neuromediadores tóxicos.

Hiperventilación. Constituye un método rápido y efectivo en la disminución de la PIC. Al disminuir la pCO_2, se produce arteriloconstricción cerebral y, consiguientemente, una disminución en el volumen sanguíneo. Sin embargo, el efecto de la hiperventilación es transitorio, desapareciendo con la normalización progresiva del pH en el LCR, gene-

ralmente en el plazo de 24 horas, y con posibilidad de efecto rebote en la PIC, si la restauración de la normocapnia no se hace a un ritmo adecuado. Además, su aplicación de modo prolongado puede tener efectos adversos, fundamentalmente isquemia cerebral por disminución excesiva del flujo sanguíneo cerebral, empeorando el pronóstico de estos pacientes. Por tanto, la hiperventilación debe ser considerada como una medida aguda transitoria en el manejo de la PIC, intentando mantener la pCO_2 entre 30 y 35 mmHg, y no disminuyendo nunca la pCO_2 por debajo de estos niveles sin una monitorización adecuada de la oxigenación cerebral.

Medidas farmacológicas

Corticoesteroides. A pesar de controversias constantes respecto a su utilidad, siguen utilizándose con excesiva frecuencia en el tratamiento de los distintos tipos de edema cerebral, tanto en la profilaxis como en la terapéutica correctiva. El más empleado es la dexametasona. Su mecanismo de acción es complejo y no está completamente aclarado, pero incluye la inhibición de la fosfolipasa A2, la estabilización de las membranas lisosómicas y la disminución de producción de LCR. Su indicación está más aceptada en situaciones de HE crónica y/o edema vasogénico perilesional, fundamentalmente las secundarias a causas tumorales, abscesos e incluso hematomas subdurales organizados. Carecen de indicación en la HE por TCE, donde incluso aumentan la mortalidad. Los corticoides tienen importantes efectos secundarios, su efecto es lento y no parece que existan ventajas de su uso a dosis supraterapéuticas. La dosis inicial de ataque de dexametasona es de 0,5 a 1 mg/kg/dosis, por vías EV o IM. Como terapéutica de mantenimiento, las dosis son de 0,25 a 0,60 mg/kg/día, repartidas en 3 ó 4 tomas, a intervalos de 6 a 8 horas.

Agentes osmóticamente activos. Inducen una deshidratación celular en todo el tejido nervioso (normal y alterado). Su mecanismo de actuación parece ser una derivación de líquido desde las células gliales y del compartimento intracelular, hasta el espacio vascular y LCR. El más utilizado es el *manitol* que actúa, no sólo a través de su capacidad osmótica, sino también disminuyendo la viscosidad sanguínea. La dosis óptima se establece en 0,25 g/kg. Es esencial, durante su uso, la monitorización cuidadosa de la osmolaridad plasmática y el balance de líquidos. Alternativamente se ha visto una eficacia similar e incluso superior con la administración de volúmenes equimolares de *suero salino hipertónico*, que disminuye de forma mantenida la PIC, incluso en casos refractarios a otras medidas osmoterápicas, y con la ventaja de no afectar a la volemia del paciente e incluso mejorar el gasto cardíaco. Se han ensayado diferentes pautas de administración y a diferentes concentraciones (desde el 3% hasta el 23,4%, en bolos o en infusión continua), pero habitualmente se recomienda una dosis de entre 0,1 y 1 mL/kg/hora de salino al 3%.

Diuréticos. En casos de evolución crónica pueden proporcionar buenos resultados. En este sentido, la acetazolamida, un agente diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica, actúa sobre el plexo coroideo disminuyendo la producción de LCR hasta en un 50%. La furosemida tiene su papel fundamental en los casos de HE aguda persistente donde, además de su acción diurética, también inhibe directamente la formación de LCR. Se administra a dosis de 1 mg/kg cada 4-6 horas, y se ha visto que su combinación con el manitol, puede tener una acción sinérgica, disminuyendo, además, los efectos adversos de ambos fármacos.

Barbitúricos. El coma inducido por barbitúricos produce una vasoconstricción selectiva que mejora el débito sanguíneo cerebral en regiones hipoperfundidas y disminuyen el metabolismo cerebral en un 50%, estabilizando así las membranas e inhibiendo la actividad lisozímica. Su aplicación requiere la intubación y ventilación asistida del paciente, así como un manejo hemodinámico cuidadoso y no está exenta de efectos adversos muy graves. Su administración prolongada incrementa el riesgo de infección, y puede producir un efecto rebote en la PIC si no se retira lentamente. Además, no está claro que su administración mejore el pronóstico. Se utiliza en casos de HE refractaria. La pauta con pentobarbital aplica una dosis de carga de 5 a 10 mg/kg y, luego, una perfusión continua de 1-3 mg/kg/hora, con niveles séricos objetivo para lograr el patrón EEG requerido de brote-supresión de 30 a 50 µg/mL. Alternativamente, el tiopental requiere una dosis de carga de 1-5 mg/kg, y una infusión de mantenimiento de 1-6 mg/kg/hora.

Tratamiento quirúrgico

Drenaje de LCR. Mediante derivaciones externas o valvulares ventrículo-atriales, ventrículo-peritoneales o lumbo-peritoneales, se origina una rápida reducción de la PIC. En situaciones en las que existe colapso ventricular, es difícil la localización y punción de las cavidades ventriculares. No obstante, constituye una opción de primera línea en pacientes con HE refractaria.

Craniectomía descompresiva. En forma de trepanación y craniectomía (bifrontal, subtemporal o fronto-parieto-temporal) fue ampliamente utilizada en otros tiempos y con resultados inciertos. En el momento actual se practican, como medida de segunda línea ante el fracaso de otras medidas terapéuticas, sobre todo en edema cerebral extenso, grave y refractario. Posiblemente su indicación tan tardía limite su potencial eficacia, y se ha sugerido la utilidad de su aplicación más precoz guiada por eco-Doppler o SPECT.

Nuevas perspectivas terapéuticas

La modulación farmacológica del volumen cerebral mediante fármacos de acción selectiva sobre la microcirculación cerebral (*protocolo "Lund"*), los avances en microdiálisis cerebral; la prevención del daño neuronal secundario mediante el uso de antioxidantes (*pegorgotein, tirilazad*), bloqueantes de los canales del calcio (nimodipino) o inhibidores de la ciclooxigenasa; el papel de la trometamina en el tamponamiento del LCR; el posible papel alternativo a los barbitúricos en la supresión metabólica cerebral de agentes anestésicos, como el etomidato o el propofol; o la cirugía descompresiva precoz, constituyen interesantes perspectivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adelson PD, Ragheb J, Muizelaar JP et al. Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery* 2005; 56: 740-54.
- Chesnut RM. Management of brain and spine injuries. *Crit Care Clin* 2004; 20: 25-55.
- Citerio G, Andrews PJD. Intracranial pressure. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1882-5.
- Garton HJ, Piatt JH Jr. Hydrocephalus. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 305-25.
- Kaal ECA, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opinion Oncol* 2004; 16: 593-600.
- Khanna S, Davis D, Peterson B et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000; 28: 1144-51.
- Martinón Sánchez JM, Martinón-Torres F. Síndrome de hipertensión intracraneal. Edema cerebral: Terapéutica. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel, 2003. p. 936-40.
- Martinón Sánchez JM, Martinón Torres F. Síndrome de hipertensión endocraneal. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1763 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Martinón Sánchez JM, Martinón Torres F. Síndrome de hipertensión endocraneal. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 817.
- Peterson B, Khanna S, Fisher B et al. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 1136-43.
- Polderman KH. Therapeutic hypothermia in the intensive care unit: problems, pitfalls and opportunities. Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30: 556-75.
- Rodríguez Núñez A, Martinón Torres F, Martinón Sánchez JM. Medidas de la oxigenación cerebral: saturación venosa yugular y espectrofotometría. En: Casado Flores J, Serrano A. Coma en Pediatría. Diagnóstico y tratamiento. Madrid: Díaz de Santos, 1997. p. 57-64.
- Smith ER, Madsen JR. Cerebral pathophysiology and critical care neurology: basic hemodynamic principles, cerebral perfusion, and intracranial pressure. *Sem Ped Neurol* 2004; 11: 89-104.
- Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Crit Care Med* 2003; 31 (6 Suppl): S407-91.

23.17 Hipertensión intracraneal idiopática

J.M. Martinón-Sánchez, F. Martinón-Torres

La hipertensión intracraneal idiopática (HII) o pseudotumor cerebri fue descrita por primera vez a finales del siglo XIX por Quincke quien, con el nombre de "meningitis serosa", denominó a una condición clínica caracterizada por síntomas y signos de HIC, no acompañada de enfermedad estructural primaria o causa sistémica subyacente. Esta entidad ha recibido también otros nombres como *hydrops* hipertensivo meníngeo, aracnoiditis, hidrocefalia otítica, hidrocefalia tóxica o hipertensión intracraneal benigna, entre otros. Esta última denominación, aunque muy extendida, está actualmente abandonada ya que no se corresponde bien con la realidad de un proceso no exento de morbilidad, fundamentalmente visual, que puede ocasionar atrofia del nervio óptico y ceguera.

Epidemiología. En el paciente pediátrico, en que su incidencia se estima en 1 caso cada 100.000 individuos, la HII se presenta por igual en niños que en niñas mientras que, en adultos, la enfermedad es de cuatro a ocho veces más frecuente en el sexo femenino. La HII puede presentarse en pacientes de cualquier edad, incluso lactantes. No obstante, cuando la HII se presenta en niños, es considerada por muchos autores una variante atípica de la enfermedad, que exige la búsqueda exhaustiva de una causa secundaria. La obesidad, característicamente presente en mujeres con HII, está a menudo ausente en los niños de 3 a 11 años de edad con la enfermedad. En niñas entre los 11 y los 15 años, el inicio del cuadro suele coincidir con la menarquia. La HII no tiene predilección racial. Se han descrito casos familiares que sugieren la posibilidad de un componente genético no identificado hasta la fecha.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo exacto que origina la elevación de la presión intracraneal es desconocido, si bien se han establecido múltiples hipótesis. Siguiendo la regla de Monro-Kellie, la primera posibilidad sería que la presión intracraneal aumentase por un incremento en la producción de LCR, tal como sugirió inicialmente Quincke; sin embargo, con la excepción de casos aislados de papilomas de plexo coroideos, no existe una evidencia clara de esta relación etiológica. Una segunda posibilidad sería el incremento en el volumen de sangre cerebral o en el contenido de agua cerebral, mecanismo propuesto por Dandy originalmente. En este sentido, la utilización de tomografía por emisión de positrones ha demostrado un aumento de este compartimento en estos pacientes, pero sin cambios en el flujo sanguíneo cerebral, y se ha sugerido que podría estar relacionado con el flujo transependimal convectivo.

Las hipótesis más vigentes giran en torno a la obstrucción a la circulación del LCR o al flujo de salida venoso. Algunos estudios han sugerido una alteración en la absorción de LCR secundaria a un aumento de presión sinusal sagital. Más recientemente, mediante venografía intracraneal se han constatado presiones sinusales durales elevadas en pacientes con HII; en algunos de ellos se detectó trombosis sinusal dural, si bien las presiones intracraneales eran elevadas incluso en pacientes sin evidencia de trombosis. La elevación en la presión sinusal causaría una inversión del gradiente de presión a través de las granulaciones aracnoideas, elevando por tanto la presión del LCR. Sin embargo, hay pacientes en los que la HII se presenta en ausencia de anomalías venosas y, además, el colapso venoso podría ser consecuencia, y no causa, del aumento de la presión en el LCR. En este sentido, otros autores han hipotetizado que una hiperemia y una disautorregulación cerebrales serían los desencadenantes iniciales del cuadro. El predominio de esta enfermedad en adultos del sexo femenino y con sobrepeso ha condicionado la búsqueda de disfunciones endocrinológicas que pudiesen explicar la enfermedad. Existen múltiples teorías que tratan de ligar la obesidad con la HII, tales como el incremento en la presión intraabdominal que condiciona un aumento en la presión de llenado del corazón derecho y el consiguiente aumento en la presión venosa central. Así, la pérdida de peso o la cirugía bariátrica han demostrado una reducción del papiledema y las presiones del LCR, que reaparecen con la ganancia de peso.

CLÍNICA

La sintomatología es inespecífica y es la habitual en la HIC de cualquier etiología. La presentación del cuadro puede ser brusca o insidiosa, siendo el síntoma más común la *cefalea*, presente prácticamente en todos los pacientes. Es generalizada, episódica y más intensa por la mañana, se agrava por el decúbito y las maniobras de Valsalva, puede despertar al paciente y está asociada, en ocasiones, con dolor retroorbitario. Puede acompañarse de algias en cuello, hombro y brazo (sensación de descarga eléctrica similar al *signo de Lhermitte*). En general, estos pacientes refieren síntomas visuales transitorios (oscurecimiento, escotoma, visión borrosa, fotofobia) y diplopía. El tinnitus pulsátil, presente con cierta frecuencia, puede constituir también el síntoma de presentación. El cuadro suele asociar *náuseas y vómitos*. Se han descrito otros síntomas que pueden aparecer con menos frecuencia, tales como pérdida de sensibilidad olfativa, mareo, debilidad, e incoordinación, entre otras. El cuadro sintomático típico aparece en menos de la mitad de los pacientes pediátricos más pequeños, donde la combinación de rigidez de nuca y visión doble constituye una forma de presentación tan frecuente o más que la cefalea. Aunque en los niños con HII se pueden encontrar alteraciones comportamentales, irritabilidad, letargia y trastornos del sueño, la mayoría de estos pacientes estarán alerta y con el nivel de conciencia normal.

Los pacientes presentarán papiledema bilateral, habitualmente asimétrico, y que puede ser el único hallazgo objetivo de la exploración física. No obstante, hay casos en los que la ausencia del mismo no excluyó su diagnóstico, o bien con papiledema unilateral. En los lactantes más pequeños, el aumento de la presión intracraneal se manifiesta inespecíficamente con *abombamiento fontanelar y signo de Macewen* (véase cap. 23.1) y puede faltar el edema de disco óptico. La parálisis del motor ocular externo, un signo falsamente localizador, puede encontrarse en un porcentaje variable de pacientes (10 al 40%) y se cree que está ocasionada por la tracción del VI par resultante de la HIC. También puede observarse parálisis facial y, excepcionalmente, se ha descrito la parálisis de tercero o cuarto par craneal, así como signos sugestivos de lesión en fosa posterior en niños, pero estas y otras alteraciones en la exploración clínica deben orientar a la búsqueda de etiologías distintas.

DIAGNÓSTICO

La HII se diagnostica por exclusión, siguiendo los criterios diagnósticos (Cuadro 23.17.1). La historia clínica debe complementarse con una exploración neurológica y oftalmológica exhaustivas.

Oftalmoscopia. Habitualmente se encontrará una mancha ciega aumentada de tamaño y alteraciones campimétricas, como constricción visual, defectos altitudinales y defectos nasales, en general del cuadrante inferior. La pérdida de agudeza visual suele ser un hallazgo tardío. Resulta necesario diferenciar el papiledema, producido exclusivamente por el aumento de presión intracraneal, del edema de disco óptico en general, ocasionado por multitud de mecanismos distintos.

Pruebas de neuroimagen. Serán normales y mostrarán en la gran mayoría de los pacientes tamaño ventricular normal o incluso pequeño. Es posible detectar con cierta frecuencia alteraciones tales como una silla parcialmente vacía, aplanamiento de la esclera posterior, dilatación y tortuosidad de la cubierta del nervio óptico y, algunas veces, captación de gadolinio en el disco óptico. No obstante, estos hallazgos son a menudo tan sutiles e inespecíficos que no permitirán el diagnóstico por imagen

Cuadro 23.17.1. Criterios diagnósticos vigentes para el diagnóstico de la hipertensión intracraneal idiopática

- Paciente despierto y orientado
- En caso de presentar síntomas, serán los de la hipertensión intracraneal generalizada (cefalea, nauseas, vómitos, visuales transitorias) o papiledema (pérdida visual periférica, oscurecimientos transitorios, metamorfopsia)
- Ausencia de signos de focalidad neurológica, con la excepción de los signos falsamente localizadores de la hipertensión intracraneal generalizada, tales como la parálisis del abductor o facial
- Aumento constatado de la presión intracraneal medida en decúbito lateral y con el paciente en reposo
- Composición citológica y bioquímica normales del líquido cefalorraquídeo
- Ausencia de hidrocefalia, masa, lesión estructural o vascular en las exploraciones neurorradiológicas: TC craneal con contraste, RM o venografía RM
- Ausencia de otra causa de hipertensión intracraneal identificada

de hipertensión intracraneal. En pacientes típicos, el TC con contraste puede ser suficiente, si no hay disponibilidad de otras técnicas. La RM y la venografía mediante resonancia magnética (VRM) están particularmente recomendadas de entrada en pacientes atípicos y, por tanto, en cualquier paciente pediátrico con sospecha de HII. La VRM constituye la prueba de elección en la búsqueda de trombosis sinusal venosa dural, que se sospechará si persiste la sintomatología después de la punción lumbar inicial, en pacientes con presentación fulminante, o que no responden al tratamiento convencional.

Punción lumbar. La comprobación de presión intracraneal elevada con normalidad bioquímica y celular del LCR ayudará a confirmar el diagnóstico de HII. Una presión superior a 250 cm de H_2O medida con el paciente relajado y en decúbito lateral será diagnóstica de hipertensión intracraneal en niños mayores y adolescentes. Habitualmente en prepúberes, el límite para el diagnóstico se establece en 180-200 cm de H_2O si bien, en los niños más pequeños y lactantes, el diagnóstico es posible con presiones de apertura menores. Para una adecuada medición en estos pacientes, puede ser necesaria la sedación. La normalidad en la medición de la presión no excluye el diagnóstico, y puede ser debida simplemente a fluctuaciones diurnas de los niveles de presión. Si persiste la sospecha clínica, estará indicado repetir la punción lumbar, e incluso puede ser necesaria la realización de una monitorización prolongada durante 6 a 24 horas. Esta última posibilidad puede estar particularmente indicada en la evaluación preoperatoria de los niños más pequeños con sintomatología refractaria y ausencia de papiledema.

Diagnóstico etiológico. La historia clínica y las pruebas complementarias deben centrarse en la detección de cualquier otro factor que justifique la presencia de hipertensión intracraneal. De hecho, existen múltiples entidades y agentes que aumentan la presión intracraneal y que se consideraban clásicamente como factores causales de HII (Cuadro 23.17.2), y que son en la actualidad consideradas como síndromes de pseudotumor secundarios o, más apropiadamente, causas de hipertensión intracraneal secundaria. En el paciente pediátrico es habitual encontrar una exposición previa a alguno de estos factores, de los que la relación causal más convincente existe con las medicaciones. La remisión de la HIC con la retirada de estos factores o la resolución de la condición subyacente confirmaría el diagnóstico de hipertensión intracraneal secundaria. Otras entidades, como la carcinomatosis lepto-meníngea, la meningitis fúngica, la meningitis aséptica o la gliomatosis cerebral difusa, deben ser consideradas cuidadosamente en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

Tiene dos objetivos fundamentales: controlar la sintomatología y preservar la función visual del paciente. En este sentido, el hallazgo casual de un incremento de la presión intracraneal en un paciente asintomático no es indicación de tratamiento, pero sí de control estricto periódico.

Cuadro 23.17.2. Diagnóstico diferencial de HII. Principales entidades o factores que pueden producir un aumento de la presión intracraneal o simular HII, y que constituyen causas de hipertensión intracraneal secundaria

Fármacos
- Tetraciclina y compuestos relacionados
- Vitamina A y compuestos relacionados
- Corticosteroides (tópicos y sistémicos)
- Retirada de corticosteroides tras su uso prolongado
- Hormona del crecimiento en pacientes deficitarios
- Quinolonas. Danazol
- Ácido nalidíxico. Litio
- Anticonceptivos orales
- Gentamicina. Sulfametoxazol
- Ciclosporina. Tiroxina
- Amiodarona. Difenilhidantoína
- Indometacina

Enfermedades sistémicas
- Enfermedad de Addison
- Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo
- Hipofosfatasia. Galactosemia
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Fracaso cardíaco derecho con hipertensión pulmonar
- Apnea del sueño
- Insuficiencia renal aguda. Síndrome nefrótico
- Anemia (ferropénica intensa y hemolítica). Policitemia
- Obesidad
- Vitamina A (hipervitaminosis y déficit)
- Síndrome de Guillain-Barré. LED
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Reye
- Sarcoidosis. FQ
- Anomalías del ciclo menstrual. Embarazo. Menarquia
- Estirón de crecimiento

Infecciones
- Otitis media crónica. Mastoiditis
- *Mycoplasma pneumoniae*
- Mononucleosis infecciosa. Exantema súbito
- Enfermedad de Lyme. Brucelosis. Fiebre tifoidea

Obstrucción del drenaje venoso. Trombosis venosa
- Trombosis venosa sinusal cerebral (seno lateral o seno sagital posterior)
- Trombosis venosa yugular
- Obstrucción de vena cava superior

Tratamiento médico

La acetazolamida (inhibidor de la anhidrasa carbónica) constituye la única medicación efectiva en el papiledema, disminuyendo la producción de LCR entre un 6 y un 57%; se iniciaría a una dosis de 25 mg/kg/día, con incrementos en función de la respuesta, hasta una dosis máxima de 100 mg/kg/día, realizándose controles analíticos periódicos (riesgo de hipopotasemia y acidosis), y ecográficos si se mantiene más de 6 meses (cálculos renales). La furosemida podría utilizarse en pacientes que no toleren la acetazolamida, o en combinación con ella, si bien su efecto sobre la producción de LCR es mucho menor. El papel de los corticosteroides en el tratamiento del papiledema es controvertido, pero un régimen corto de altas dosis de terapia corticoidea podría ser útil en pacientes con pérdida visual aguda por papiledema fulminante; su uso prolongado carece de indicación. Anecdóticamente, se ha descrito una respuesta drástica al tratamiento con topiramato (otro inhibidor de la anhidrasa carbónica).

La pérdida de peso puede ser beneficiosa en niños con sobrepeso. La dieta baja en sal se ha mostrado eficaz en pacientes adultos. Como en los niños es frecuente la HII relacionada con la exposición a ciertas medicaciones (vitamina A y derivados, tetraciclinas, corticosteroides), deben ser interrumpidas para evaluar la respuesta clínica. No obstante, en situaciones como las de niños con leucemia y a tratamiento con ácido transretinoico, puede ser preferible tratar el síndrome pseudotumoral secundario que discontinuar la medicación.

Las punciones lumbares seriadas (dos veces por semana) podrían constituir una alternativa a la cirugía para pacientes con papiledema que no pueden ser controlados médicamente. Sin embargo, este tratamiento debería ser reservado para pacientes sintomáticos a la espera de cirugía o para emergencias, dada su invasividad, su dificultad técnica en niños y la transitoriedad de sus efectos. En la trombosis sinusal, además de completar el estudio y descartar la existencia de una trombofilia, será necesario instaurar el tratamiento anticoagulante específico.

Tratamiento quirúrgico

Estaría indicado cuando el tratamiento médico fracasa, no debiendo retrasarse innecesariamente, puesto que no existe un nivel de pérdida visual aceptable a partir del cual esté indicado. En pacientes difíciles de seguir o que no cooperan con el tratamiento médico, así como en aquellos con cefaleas intratables, la cirugía podría estar también indicada primariamente. Existen dos alternativas: las derivaciones de LCR, en general lumboperitoneales (DLP), y la fenestración de la cubierta del nervio óptico (FCNO). Las principales diferencias entre ellas son: 1) la DLP no supone riesgo directo para el ojo; 2) la FCNO, aunque mejora el papiledema bilateralmente, el beneficio en el ojo contralateral suele ser menos pronunciado, por lo que puede acabar precisando intervención en el otro ojo hasta en la mitad de los niños; 3) si bien la obstrucción de los DLP puede acontecer hasta en el 50% durante los primeros 2 años desde su colocación se ha visto que, en un porcentaje similar, las FCNO se cierran por cicatrización; 4) la cefalea persiste tras la FCNO ya que no se trata la hipertensión intracraneal, por lo que no sería la técnica de elección en los que la cefalea sea la indicación del tratamiento; 5) de forma similar, la diplopía secundaria a la parálisis del VI par, no sólo no se corrige con la FCNO, sino que puede aparecer como complicación postoperatoria de la técnica; 6) el papiledema se resuelve por completo con la DLP mientras que siempre persiste un papiledema residual con la FCNO; 7) los DLP pueden condicionar cefaleas por "baja presión" y tienen riesgo de complicaciones graves, fundamentalmente herniación tonsilar; y 8) en pacientes no colaboradores, situación frecuente en nuestros pacientes, es difícil monitorizar la función visual pre y postquirúrgicamente, por lo que el descenso de la presión intracraneal es deseable y con la FCNO, ésta se mantiene elevada. En suma, la derivación lumbo-peritoneal parece preferible a la fenestración de la cubierta del nervio óptico a pesar de los problemas relacionados con su obstrucción, especialmente en pacientes con cefaleas intratables y con menos riesgo de pérdida visual; sus problemas potenciales pueden ser menores con la utilización de drenajes ventrículo-peritoneales. En los niños más pequeños, en los que la tasa de fallo terapéutico es mayor y el riesgo de hernia tonsilar es más alto con los DLP, y en aquellos con pérdida visual rápida, la técnica de elección sería la FCNO.

EVOLUCIÓN, SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

La secuela más significativa de la HII es la ceguera o la alteración visual permanente ocasionada por el papiledema prolongado y la atrofia óptica secundaria. El papiledema afecta primeramente a la visión periférica, por lo que la agudeza visual central puede ser lo último en afectarse, y el daño en el disco óptico puede ser sustancial e irreversible en el momento del diagnóstico. Por ello, una vez realizado el diagnóstico de HII, debe efectuarse un seguimiento periódico, con frecuencia individualizada, pero al menos mensual durante el primer año y, con menor frecuencia, una vez que el proceso remite o se estabiliza. Estas visitas deben incluir la valoración sistemática de la agudeza visual de Snellen, la evaluación campimétrica con perimetría de Humphrey (idealmente) o Goldman, la medición del defecto pupilar aferente relativo y fondo de ojo con registro iconográfico fundoscópico bilateral. Estas pruebas, en pacientes por debajo de 7 años de edad, presentan dificultad técnica añadida y pueden precisar sedación, así como realización de potenciales evocados visuales.

En los niños, la historia natural de la enfermedad es menos conocida que en adultos, aunque suele ser más benigna, autolimitada, e incluso con resolución del cuadro en algunos casos después de la punción lumbar diagnóstica inicial. En niños con HII sin cefalea, el pronóstico es peor, con desarrollo de defectos visuales hasta en un tercio de los casos. En general, entre un 15 y un 25% de los pacientes van a tener alteración campimétrica o de agudeza visual en uno o ambos ojos, detectada en la presentación, durante el tratamiento o en una recurrencia, lo que enfatiza la necesidad de seguimiento evolutivo, y tratamiento agresivo de la pérdida visual por papiledema. De hecho, los pacientes con papiledema, descenso agudo de la agudeza visual y oscurecimientos visuales frecuentes, deben constituir una emergencia neurológica. La tasa de recurrencia de la enfermedad se ha estimado entre un 10 y un 40% de los pacientes, sin que se hayan encontrado marcadores predictivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Binder DK, Horton JC, Lawton MT, McDermott MW. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery* 2004; 54: 538-51.
- Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002; 59: 1492-5.
- Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2004; 24: 138-45.
- Goodwin J. Recent developments in idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Semin Ophthalmol* 2003; 18: 181-9.
- Kesler A, Hadayer A, Goldhammer Y et al. Idiopathic intracranial hypertension: risk of recurrences. *Neurology* 2004; 63: 1737-9.
- Lim M, Kurian M, Penn A et al. Visual failure without headache in idiopathic intracranial hypertension. *Arch Dis Child* 2005; 90: 206-10.
- Lueck C, McIlwaine G. Interventions for idiopathic intracranial hypertension (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, issue 1, 2005. Oxford: Update Software.
- Mathews MK, Sergott MC, Savino PJ. Pseudotumor cerebri. *Curr Opin Ophtalmology* 2003; 14: 364-80.
- Shin RK, Balcer LJ. Idiopathic intracranial hypertension. *Curr Treat Opin Neurol* 2002; 4: 297-305.

23.18 Tumores intracraneales

J.M. Couselo

Los tumores del SNC representan el 20% de los cánceres en la edad pediátrica y son la segunda neoplasia en frecuencia después de la leucemia aguda en el niño. La incidencia anual es de 2,8 casos por cada 100.000 niños y su morbilidad y mortalidad es alta. La edad de mayor incidencia está entre los 5 y 10 años, con un ligero predominio del sexo masculino (1,1:1) respecto al femenino, sobre todo para los meduloblastomas y pinealomas. Por la histología los tumores astrogliales son los más frecuentes (60% del total), seguidos de los tumores embrionarios, que predominan en los menores de 3 años.

ETIOLOGÍA

En muchos tumores intracraneales se desconoce la etiología. En algunos pacientes existen factores etiológicos: hereditarios o exposición a radiaciones ionizantes. Los factores genéticos se indentifican en menos del 10% de los enfermos (Cuadro 23.18.1). Existen síndromes hereditarios asociados a tumores del SNC como: la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) a gliomas de nervio óptico y de quiasma; la esclerosis tuberosa a ependimomas y a astrocitomas subepedimarios de células gigantes y el *síndrome de von-Hippel Lindau* a hemangioblastoma de cerebelo. Los niños con mutaciones del gen NF1 tienen predisposición a padecer: glioma de nervio óptico, neurofibroma y astrocitomas. Los pacientes con NF2 tienen mayor frecuencia de meningiomas, ependimomas espinales y schwannomas vestibulares. El *síndrome de Li-Fraumeni* se debe a una mutación en el gen supresor tumoral p53 localizado en el brazo corto del cromosoma 17, ocasiona la aparición de sarcomas, tumores cerebrales, leucemia o carcinoma adrenocortical en distintos miembros de una misma familia. Se han encontrado acúmulos familiares de distintos tumores sin una base genética identificada (pinealomas) o asociación de: retinoblastoma y pineoblastoma; de tumores rabdoides, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) de cerebro, monosomía 22, meningioma y neurinoma del acústico; de tumores no germinomas de pineal y carcinoma de plexos coroideos, y de tumores de pituitaria y síndrome de adenomatosis endocrina múltiple.

La exposición a radiaciones ionizantes intraútero o después del nacimiento, y la radioterapia craneal para el tratamiento de la leucemia de SNC predisponen al desarrollo de tumores cerebrales.

CLASIFICACIÓN

Está en debate permanente por la heterogeneidad celular, la coexistencia de varias estirpes celulares dentro de un mismo tumor y las distintas características evolutivas tumorales dependiendo de la edad y la localización. Un dato más de confusión es la identificación de nuevas entidades como: neurocitoma central intraventricular, xantoastrocitoma pleomórfico, tumor neuroepitelial disembrioplásico, astrocitoma desmoplásico infantil, ganglioglioma infantil desmoplásico o ependimoma de células claras. Sin embargo, aproximadamente el 80% de los tumores pediátricos de cerebro pueden agruparse en cinco categorías histológicas: meduloblastoma, astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma difuso, ependimoma y craneofaringioma. La *clasificación de la OMS* es la más usada (Cuadro 23.18.2). Como cada área anatómica tiene sus propios síntomas, es útil una clasificación funcional. Además, el diagnóstico histológico de un tumor específico puede variar con la localización y es necesario considerar la situación anatómica para describir determinados tipos histológicos, como astrocitoma quístico de cerebelo, glioma de tronco cerebral o glioma de nervio óptico. En el Cuadro 23.18.3 se expone una clasificación según la localización, el tipo histológico y la frecuencia.

La *distribución cuantitativa según el tipo histológico* difiere en el niño respecto al adulto. En el adulto la mayoría de los tumores primarios de SNC son glioblastomas (astrocitomas fibrilares de alto grado) mientras que, en niños, hay una proporción más alta de gliomas mixtos, tumores gliales de bajo grado de varios tipos, y PNET.

En el niño la *localización* preferente es la línea media y, en las zonas filogenéticamente más antiguas (periventriculares y cerebelo), muchos son muy indiferenciados y difíciles de catalogar histológicamente. Los meningiomas, los tumores de células de Schwann, los de pituitaria y las metástasis de tumores extracerebrales, frecuentes en el adulto, son raros en el niño. Mientras que la mayor parte en el adulto se originan en los hemisferios cerebrales, el 50% de los pediátricos en mayores de un año son infratentoriales. En el lactante predominan los supratentoriales (gliomas de bajo grado, PNET y tumores de plexos coroideos).

Los astrocitomas son un grupo heterogéneo de tumores que derivan de los astrocitos. En el cerebro hay varios tipos de astrocitos (fibrilar, protoplásmico, gemistocítico, bipolar), cada uno de los cuales puede sufrir transformación neoplásica. La neoplasia del astrocito bipolar produce un tumor típico, el astrocitoma pilocítico. Los astrocitomas fibrilares son las únicas neoplasias astrocíticas que están clasificadas por grados. Aunque muchos de los sistemas modernos de clasificación utilizan tres, la de la OMS mantiene los *cuatro grados*: los tumores de grados I y II de la OMS son tumores de moderada densidad celular con poco pleomorfismo nuclear y escasa o nula actividad mitótica aparente en las secciones histológicas sin hiperplasia vascular ni necrosis. Los astrocitomas de grados I y II se consideran como gliomas de bajo grado y los III y IV, de alto grado. El astrocitoma fibrilar de grado III de la OMS es el astrocitoma anaplásico y se define por el aumento de la celularidad, pleomorfismo y actividad mitótica. Si tiene hiperplasia vascular, la clasificación de la OMS lo considera glioblastoma. El astrocitoma fibrilar de más alto grado es el glioblastoma (grado IV de la OMS), que muestra las características de los astrocitomas anaplásicos con focos de necrosis.

El término de *tumor neuroectodérmico primitivo* (PNET) comprende todos los tumores de células pequeñas y redondas del SNC (véase cap. 19.8). Son neoplasias constituidas por células neuroepiteliales muy indiferenciadas con tendencia a la diseminación leptomeníngea, de presen-

Cuadro 23.18.1. Síndromes asociados a tumores del SNC

Síndrome	*Localización cromosómica*	*Gen implicado*	*Tipo de tumor*
Neurofibromatosis tipo I	17q11.2	NF1	Gliomas de nervio óptico
Neurofibromatosis tipo II	22q12	NF2	Schwannoma vestibular, ependimoma, meningioma
Esclerosis tuberosa tipo 1	9q32-34	TSC1	Astrocitoma
Esclerosis tuberosa tipo 2	16q13.3	TSC2	Subependimario de células gigantes
Síndrome de von Hippel Lindau	3p25-26	VHL	Hemangioblastoma. Glioma
Síndrome de Li-Fraumeni	17p13.1	TP53	Astrocitoma, meduloblastoma
Síndrome de carcinoma de nevoide c. b.	19-22	PTCH	Meduloblastoma
Síndrome de Turcott	5q21-22	APC	Meduloblastoma, astrocitoma
Síndrome de Gardner			Meduloblastoma
Síndrome de Cowden		PTEN	Gangliocitoma displásico. Cerebelo

Cuadro 23.18.2. Clasificación histológica de los tumores del sistema nervioso (OMS)

Tumores de tejido neuroepitelial
- Tumores astrocíticos
  - Astrocitoma difuso. Ídem fibrilar. Ídem protoplasmático
  - Astrocitoma gemistocítico. Ídem anaplásico
  - Glioblastoma. Ídem de células gigantes
  - Gliosarcoma
  - Astrocitoma pilocítico
  - Xantoastrocitoma pleomórfico
  - Astrocitoma de células gigantes subependimario
- Tumores oligodendrogliales
  - Oligodendroglioma. Ídem anaplásico
- Gliomas mixtos
  - Oligoastrocitoma. Ídem anaplásico
- Tumores ependimarios
  - Ependimoma. Celular. Papilar
  - Células claras
  - Tanicítico
  - Ependimoma anaplásico. Ídem mixopapilar
  - Subependimoma
- Tumores de plexos coroideos
  - Papiloma de plexos coroideos
  - Carcinoma de plexos coroideos
- Tumores gliales de origen incierto
  - Astroblastoma
  - Gliomatosis cerebri
  - Glioma cordoide de III ventrículo
- Tumores neuronales y mixtos neurogliales
  - Gangliocitoma
  - Gangliocitoma displásico de cerebelo (Lhermitte-Duclos)
  - Astrocitoma/ganglioglioma desmoplásico infantil
  - Tumor neuroepitelial disembrioplásico
  - Ganglioglioma. Ídem anaplásico
  - Neurocitoma central
  - Liponeurocitoma cerebelar
  - Paraganglioma del filum terminal
- Tumores neuroblásticos
  - Neuroblastoma olfatorio (estesioneuroblastoma)
  - Neuroepitelioma olfatorio
  - Neuroblastoma de suprarrenal y de nervio simpático
- Tumores de la pineal
  - Pineocitoma. Pineoblastoma
  - Tumor de parénquima pineal de diferenciación intermedia
- Tumores embrionarios
  - Meduloepitelioma. Ependimoblastoma
  - Meduloblastoma. Ídem desmoplásico
  - Meduloblastoma de células grandes
  - Medulomioblastoma
  - Meduloblastoma melanocítico
  - Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (PNET)
  - Neuroblastoma. Ganglioneuroblastoma
  - Tumor rabdoide teratoide atípico

Tumores de nervios periféricos
- Schwannoma. Neurofibroma. Perineuroma
- Tumores malignos de vainas de nervios periféricos

Tumores de meninges
- Tumores de células meningoteliales
- Meningioma
- Tumores mesenquimales no meningoteliales
- Lesiones melanocíticas primarias
- Tumores de histogénesis incierta

Linfomas y neoplasias hematopoyéticas

Tumores de células germinales
- Germinomas. Carcinoma embrionario
- Tumor de seno endodérmico. Coriocarcinoma
- Teratoma: maduro, inmaduro, teratoma con transformación maligna
- Tumores mixtos de células germinales

Tumores de la región selar
- Craneofaringioma: adamantinomatoso, papilar
- Tumor de células granulares

Tumores metastásicos

Cuadro 23.18.3. Distribución de los tumores cerebrales en el niño según histología, localización y frecuencia

Tipo histológico	*%*
Infratentorial	**45-60**
• PNET	20-25
• Astrocitoma de cerebelo	12-18
• Tumor de tronco	10-20
• Ependimoma	4-8
• Otros	5
Supratentoriales hemisféricos	***25-40***
• Astrocitoma de bajo riesgo	8-20
• Glioma de alto grado	6-12
• Ependimoma	1-2
• Otros	10-16
Supratentoriales de línea media	***15-20***
• Supraselar	10-22
• Craneofaringioma	6-9
• Gliomas quiasma-hipotálamo	4-8
• Tumor de células germinales	1-2
• Otros	0,5-2
• Tumor de glándula pineal	3-8

tación casi exclusiva en la infancia. Bajo esta denominación se englobaba al meduloblastoma, al pinealoblastoma, al neuroblastoma cerebral, al tumor teratoide rabdoide y al ependimoblastoma. Con el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y de genética molecular se comprobó que PNET no es un grupo homogéneo, los meduloblastomas tienen anomalías en cromosoma 17; los PNET supratentoriales, mutaciones en NASH1; el tumor teratoide rabdoide, monosomía en el cromosoma 22 con mutaciones en el gen hSNF5/INI1. La clasificación de la OMS diferencia dentro de los tumores embrionarios: meduloepitelioma, ependimoblastoma, meduloblastoma, tumor teratoide rabdoide y PNET supratentorial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología de los tumores cerebrales depende más de la localización y de la edad del paciente que de la naturaleza histológica. Los síntomas son debidos al compromiso directo, infiltración, compresión de estructuras normales de SNC o a obstrucción a la circulación del LCR, provocando hipertensión intracraneal. Los síntomas y signos clínicos se pueden agrupar en: *inespecíficos*; a) por hipertensión intracraneal: cefalea, vómitos, letargia y edema de papila; b) en lactantes: somnolencia, falta de progreso pondoestatural y macrocefalia progresiva; c) en niños mayores: menor rendimiento escolar, fatiga, cambios de personalidad y dolores inespecíficos; y *específicos* según la localización del tumor.

Hipertensión intracraneal. Es debida al crecimiento del tumor dentro de un volumen fijo o a la obstrucción de la circulación del LCR. Los síntomas producidos por la instauración lenta de la hipertensión endocraneal (HE) son: irritabilidad, vómitos, anorexia, cefalea y cambios de conducta. Los vómitos suelen ser matutinos y pueden ser debidos a la hipertensión intracraneal o a la irritación directa del centro del vómito o del núcleo vagal. La cefalea es, generalmente, matutina, como los vómitos, y aumenta con la tos o las maniobras de Valsalva. El *edema de papila* en el examen del fondo de ojo es indicativo de HE, siendo signos precoces de papiledema, el escotoma central (mancha ciega) y la pérdida de visión para los colores (discromatopsia). En el lactante, por la falta de fusión de las suturas craneales, la hipertensión produce *macrocefalia y separación de las suturas* antes de provocar edema de papila y otros síntomas. El signo de los "ojos en sol poniente" (incapacidad para dirigir la mirada hacia arriba y aparente desviación forzada de los ojos hacia abajo) se debe a la HE por obstrucción a la circulación de LCR, dilatación del III ventrículo o compresión de la región tectal del cerebro medio.

Los *signos y síntomas focales*, como la cefalea localizada, la ataxia o la diplopía, a veces no son debidos a la lesión focal por la neoplasia,

sino a la hipertensión endocraneal, como la paresia del nervio abducens, por la compresión del VI par craneal por la estructura ósea, produciendo incapacidad para la abducción del ojo.

Síndromes de herniación. Los tumores endocraneales pueden producir gradientes de presión entre los compartimentos intracraneales y dar lugar a tres síndromes de herniación: uncal, transtentorial y falcial. La *herniación uncal* se produce cuando una tumoración situada en el lóbulo frontal o temporal causa desplazamiento de las estructuras a través del tentorio en el cerebro medio; como resultado aparece miosis seguida de dilatación de la pupila secundaria al compromiso del III par englobado con el *uncus* herniado en el borde libre del tentorio. El compromiso de la circulación posterior puede producir síntomas visuales y la compresión del pedúnculo cerebral por la masa herniada da lugar a la hemiparesia contralateral. Si el pedúnculo contralateral queda atrapado frente al borde libre contralateral del tentorio aparece parálisis ipsilateral. El *síndrome central* es de presentación más insidiosa y se ve en pacientes con afectación progresiva de ambos hemisferios o diencéfalo. Los primeros signos pueden ser agitación, ansiedad, *delirium*, seguidos de sopor, obnubilación y coma. Después aparecen respuestas oculomotoras, oculocefálicas, oculovestibulares y respiratorias. El patrón de respuestas depende de si hay compromiso del diencéfalo, mesencéfalo o médula. La *herniación cingulada* sucede cuando un hemisferio se desliza en el gyrus cingulado por debajo de la *falx cerebri*. El mayor peligro es el compromiso vascular de la arteria cerebral anterior.

Las *lesiones de fosa posterior* pueden causar coma, por desplazamiento de estructuras hacia arriba. La herniación del vermis superior del cerebelo hacia arriba a través del tentorio compromete estructuras diencefálicas del cerebro medio. El desplazamiento hacia abajo produce compresión de la médula. Ambos fenómenos interfieren en la formación reticular, provocando alteración del nivel de conciencia. Por la herniación hacia abajo, las amígdalas cerebelosas se proyectan hacia abajo por el foramen magno originando compromiso medular con colapsos circulatorio y respiratorio. Los primeros signos de herniación tonsilar son la inclinación de la cabeza y la rigidez de nuca.

Las convulsiones focales rara vez son un signo precoz de tumor intracraneal, pero los cambios en el rendimiento escolar, en la frecuencia y tipo de convulsiones y las anomalías en el examen neurológico o los cambios en el patrón del trazado EEG, sugieren su presencia.

Signos específicos. Las alteraciones en la estabilidad del tronco, en la coordinación y la parálisis de pares craneales, indican *tumor infratentorial*. La incapacidad para la abducción de uno o ambos ojos por parálisis del VI par puede deberse a la HE, como se sabe, pero la incapacidad para la desviación conjugada de la mirada o para aducir un ojo adecuadamente intentando lateralizar la mirada indican lesión de tronco cerebral. Estos signos, solos o combinados con parálisis de nervios craneales V, VII y IX, se presentan cuando hay invasión de tronco cerebral. La voz hipernasal, la regurgitación nasofaríngea y la disartria, se deben a lesión bulbar o pseudobulbar. La presencia de nistagmo indica afectación vestibular y de tronco cerebral. La inclinación de la cabeza hacia un lado puede deberse a un esfuerzo, para compensar la diplopía, o a irritación de raíces cervicales por herniación incipiente del cerebelo.

Las neoplasias localizadas en el *ángulo pontocerebeloso* causan parálisis facial y pérdida auditiva, asociadas a signos de daño cerebeloso unilateral. La parálisis facial periférica sugiere tumor de tronco cerebral o de fosa posterior, mientras que la parálisis central del VII se debe a lesión de protuberancia o superior. Los tumores de cerebelo producen signos de lateralidad, dismetría, voz escandida, disartria, hipotonía, reflejos osteotendinosos pendulares y ataxia. La dificultad para caminar o gatear con escasa limitación de la coordinación cuando el enfermo permanece acostado y el nistagmo leve o ausente son característicos del tumor de vermis cerebeloso.

La sintomatología de los *tumores supratentoriales* es inespecífica y depende de su tamaño y localización, siendo las cefaleas y las convulsiones los síntomas más frecuentes. Las características de las convulsiones que sugieren tumor supratentorial son: cambio del tipo de crisis, estatus epiléptico, parálisis postictal prolongada, resistencia al control médico y presencia de síntomas focales asociados. La existencia de signos de neurona motora superior como: hemiparesia, hiperreflexia y *clonus* asociado a pérdidas sensoriales indican tumor supratentorial. Las neoplasias situadas en localizaciones silentes, como el córtex frontal, el lóbulo parietooccipital y el III ventrículo, provocan HE y síntomas focales. Las alteraciones de conducta suelen ser la única manifestación de los tumores de *lóbulo frontal*.

Cuadro 23.18.4. Manifestaciones clínicas de los tumores intracraneales según la localización

- ***Infratentoriales:*** ataxia, dismetría, parálisis de pares craneales
- ***Tronco cerebral:*** incapacidad de desviación conjugada de la mirada, parálisis de pares craneales V, VII y IX
- ***Bulbo:*** voz hipernasal, regurgitación nasofaríngea, disartria
- ***Ángulo pontocerebeloso:*** parálisis facial, pérdida auditiva y signos cerebelosos
- ***Cerebelo:*** lateralidad, dismetría, voz escandida, hipotonía, ataxia
- ***Nervio y quiasma óptico:*** hemianopsia, alteraciones en campo visual, pupila de Marcus-Gunn
- ***Supratentorial:*** hemiparesia, hiperreflexia, clonus, pérdidas sensoriales
- ***Hipotálamo:*** fallo de crecimiento, desnutrición, aumento del apetito, pubertad precoz
- ***Pineal:*** síndrome de Parinaud, pupila de Argyll-Robertson

Los *gliomas de nervio óptico* o quiasma ocasionan síntomas visuales: hemianopsia, alteraciones del campo visual, pupila de Marcus Gunn (ausencia o lentitud en el reflejo pupilar directo en el ojo explorado y ausencia del consensual en el contralateral). El nistagmo unilateral o bilateral y el temblor de cabeza, semejante a espasmo *nutans*, son manifestaciones de tumores de quiasma en lactantes. El craneofaringioma produce defectos en el campo visual. Los tumores hipotalámicos pueden manifestarse como fallo del crecimiento, desnutrición, aumento del apetito, euforia (*síndrome diencefálico*) o pubertad precoz. La compresión del cerebro medio por tumores de la pineal o por dilatación del III ventrículo produce el *síndrome de Parinaud*: incapacidad para la desviación voluntaria de la mirada hacia arriba (Cuadro 23.18.4).

Los PNET y los tumores de células germinales del SNC diseminan a otros sitios del SNC y son responsables de síntomas de afectación de la médula espinal o de cauda equina: dolor de espalda o radicular, disfunción vesical o intestinal y parálisis de la neurona motora inferior.

DIAGNÓSTICO

TC y RM han cambiado el diagnóstico de los tumores cerebrales, convirtiéndose en indispensables en el estudio inicial y en el seguimiento de estos procesos.

EEG. Puede ser normal o presentar alteraciones inespecíficas, debido al sufrimiento neuronal en las lesiones que asientan en la línea media y fosa craneal posterior. Las localizadas en los hemisferios cerebrales pueden producir alteraciones focales en el trazado.

LCR. Puede ser peligrosa la punción lumbar en presencia de HE. Permite descartar infección, hemorragia o enfermedad degenerativa de SNC. Es útil para demostrar la presencia de células o marcadores tumorales, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de determinadas neoplasias.

Radiografía simple de cráneo. Puede mostrar diastasis de suturas, erosiones a nivel de silla turca, aumento de impresiones digitales, calcificaciones y zonas de erosión de diploe. La diastasis de suturas es más precoz y evidente en la sutura coronal hasta los 14 años. Las erosiones en el dorso de silla turca y calcificaciones en región selar o supraselar se ven en el craneofaringioma. Las calcificaciones en los hemisferios cerebrales son debidas principalmente a oligodendroglioma. La calcificación de la pineal antes de los 10 años sugiere un tumor en esa región. Otros tumores que pueden producir *calcificaciones* en la radiografía simple de cráneo son: ependimoma, astrocitoma, teratoma y lipoma del cuerpo calloso. El ensanchamiento o erosión de los agujeros ópticos sugiere glioma de nervio óptico.

Ecografía transfontanelar. Cuando la fontanela está abierta, informa sobre el tamaño de los ventrículos, la presencia de hidrocefalia e incluso identifica zonas hiperecogénicas de tumores supratentoriales.

Arteriografía cerebral. Cada vez menos usada, permite descartar malformaciones vasculares o delimitar el tumor y su irrigación.

TC y RM. La radiografía de cráneo, el EEG e incluso la arteriografía cerebral, no añaden nada o muy poco a la información obtenida con TC y RM. La TC, con o sin contraste, puede detectar el 95% de los tumores cerebrales. La RM tiene algunas ventajas sobre la TC: permite obtener imágenes en múltiples planos; es más sensible y define y delimita más nítidamente y de forma más precisa lesiones infiltrantes de bajo grado, que pueden pasar desapercibidas en el estudio con TC. Las secuencias T1 en RM muestran bien los detalles anatómicos, pero la diferenciación entre tejido normal y patológico se aprecia mejor en T2. El uso de corticoides puede disminuir el aumento de contraste y la extensión del edema peritumoral en las imágenes de TC y de RM en T2. La gran sensibilidad de la RM hace difícil a veces la distinción entre edema, tumor o fibrosis. La inyección de gadolinio aclara esta limitación, diferenciando la arquitectura interna, delimitando el componente quístico y sólido y la vascularización del tumor. También diferencia el tumor residual de una fibrosis cicatricial. La RM con gadolinio es igual o superior a la mielografía para estudiar el espacio subaracnoideo espinal en la búsqueda de siembra tumoral leptomeníngea.

La RM de perfusión identifica las áreas del tumor, diferencia necrosis por radiación de infiltración tumoral y valora la respuesta del tumor al tratamiento. La PET y la tomografía simple con emisión de fotones (SPECT) y la resonancia magnética espectroscópica son técnicas potencialmente útiles para el estudio de los tumores de SNC. Para valorar el grado de extensión (en el meduloblastoma, en el ependimoma de fosa posterior y en tumores de células germinales) debe realizarse RM espinal con gadolinio y citología de LCR. Los tumores cerebrales rara vez diseminan fuera de SNC y no hay indicación de búsqueda de metástasis fuera de LCR, excepto en el coriocarcinoma pineal. TC y RM sirven también para valorar la evolución de la neoplasia.

Marcadores tumorales. Los tumores de células germinales tienen dos marcadores, la alfafetoproteína (AFP) y la betagonadotrofina coriónica (BGC), que pueden ser detectados en sangre y LCR.

TRATAMIENTO

Cirugía. Es la primera opción en el tratamiento de los tumores cerebrales. Sirve para establecer el diagnóstico histológico y reducir o extirpar totalmente el tumor. En los situados profundamente, en los cuales el riesgo quirúrgico es alto, la biopsia estereotáxica guiada por TC o RM hace posible el diagnóstico histológico. En algunos tumores de difícil abordaje (tumores de vías ópticas, tronco cerebral o núcleos grises de la base) tiene carácter paliativo y muchas veces se reduce a la colocación de válvulas de derivación para tratar la hipertensión intracraneal.

Medidas especiales. Durante el período pre y perioperatorio, estos enfermos pueden presentar problemas que necesitan identificación y terapia específica. Los más frecuentes son: edema peritumoral, hidrocefalia obstructiva, convulsiones e insuficiencia hormonal hipotálamo-hipofisaria. El *edema peritumoral* debe ser tratado preoperatoriamente y durante la intervención con corticoides (dexametasona a dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg, 4 veces al día), que se suprimirán unos días después. La *hidrocefalia obstructiva* exige la colocación de un drenaje ventricular externo antes de realizar la resección del tumor; si la intervención normaliza la circulación de LCR, el drenaje por ventriculostomía puede retirarse unos días después. Los enfermos que desarrollan ventriculomegalia progresiva o que tienen un pseudomeningocele necesitan derivación definitiva de LCR. Las convulsiones se tratan con los anticonvulsivantes más idóneos según el tipo de crisis.

En las neoplasias de la región hipotalámica es frecuente la *insuficiencia hormonal hipotálamo-hipofisaria*. Se debe estudiar la función endocrina si el niño está estable clínicamente y administrar dosis de estrés (varias veces la dosis de mantenimiento) de corticoides antes y durante la intervención. La vigilancia y control del aporte y pérdidas de líquidos pueden detectar y corregir la diabetes insípida, que aparece muchas veces después de la cirugía. En la primera semana después de la intervención, es necesario disminuir los corticoides a dosis de mantenimiento y controlar el balance de líquidos y electrolitos para administrar vasopresina, si está indicada. Para determinar las necesidades de tratamiento hormonal sustitutivo se estudiarán los pacientes endocrinológicamente de forma periódica.

Radioterapia. Tiene un papel importante en el tratamiento de los tumores cerebrales (véase cap. 19.3). La *radioterapia local*, sobre el tumor y los márgenes tumorales (unos 2 ó 3 cm por fuera del área de edema en RM), está indicada en los que invaden localmente (astrocitomas de bajo y alto grado, gliomas de tronco cerebral, ependimoma supratentorial, oligodendroglioma, craneofaringioma, tumor de pituitaria y meningiomas). La radioterapia craneoespinal con una dosis adicional sobre el tumor se usa en los que diseminan por LCR (PNET y meduloblastoma) y en todos aquellos que al diagnóstico presenten siembra leptomeníngea. La dosis total, que depende del tipo de tumor y de la tolerancia del SNC, está determinada por la edad del niño y el volumen a radiar. Tradicionalmente se utilizan dosis totales de 45 a 55 Gy sobre el tumor y 36 Gy en médula espinal en fracciones de 1,8 a 2 Gy por medio de campos múltiples. En menores de 3 años debe reducirse la dosis en un 20-25%.

El uso de la *radioterapia hiperfraccionada o de braquiterapia* sobre el lecho tumoral, para aumentar el control local del tumor, no ha demostrado un claro beneficio. La *radioterapia esterotáctica* utiliza radioterapia fraccionada aplicada de forma muy precisa al tumor y combina las ventajas de preservación de tejido normal circundante al tumor con las biológicas del fraccionamiento. Los nuevos avances en este campo como la radioterapia de intensidad modulada o la radioterapia de alta conformalidad, permiten aumentar la dosis aplicada al tumor, reduciendo la toxicidad en los tejidos normales. Debido al daño de la radioterapia sobre el sistema nervioso en desarrollo, y a las secuelas neurológicas que produce, siempre que sea posible se debe *evitar en niños menores de 3-5 años de edad.*

Quimioterapia. Tiene las siguientes indicaciones: en PNET y tumores embrionarios después de la cirugía y radioterapia, en gliomas de alto grado, en menores de 3 a 5 años con gliomas de bajo grado que progresan después de la cirugía o no se puede realizar ésta; en mayores de 3-5 años con gliomas de bajo grado que progresan después de la cirugía y radioterapia y no es posible realizar extirpación quirúrgica, y en menores de tres años con tumores malignos de cerebro para diferir o evitar la radioterapia. La aplicación intratecal o intraventricular tiene efecto beneficioso para tratar metástasis en leptomeninges.

Se han utilizado altas dosis de quimioterapia seguidas de rescate con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Los tratamientos mieloablativos más usados son las combinaciones de thiotepa asociado a melfalán o busulfán y carboplatino con etopósido. Esta terapia puede beneficiar a enfermos con gliomas malignos de alto grado y tumor teratoide rabdoide y es una buena indicación para meduloblastoma y PNET en recidiva, recidiva de tumores de células germinales, y tumores malignos de SNC en niños menores de 3 años. No se observó beneficio en los afectos de glioma de tronco cerebral o ependimoma recidivante.

CLÍNICA Y TRATAMIENTO SEGÚN LOCALIZACIÓN Y TIPO

TUMORES INFRATENTORIALES

Son los tumores intracraneales más frecuentes en la edad pediátrica. Los tipos histológicos más habituales son el meduloblastoma, el astrocitoma y el ependimoma. Se consideran también en este grupo los tumores de tronco cerebral.

Meduloblastoma

Es el tumor más común de fosa craneal posterior en el niño. La mayoría aparece antes de los 10 años, con un pico de mayor incidencia a los 5

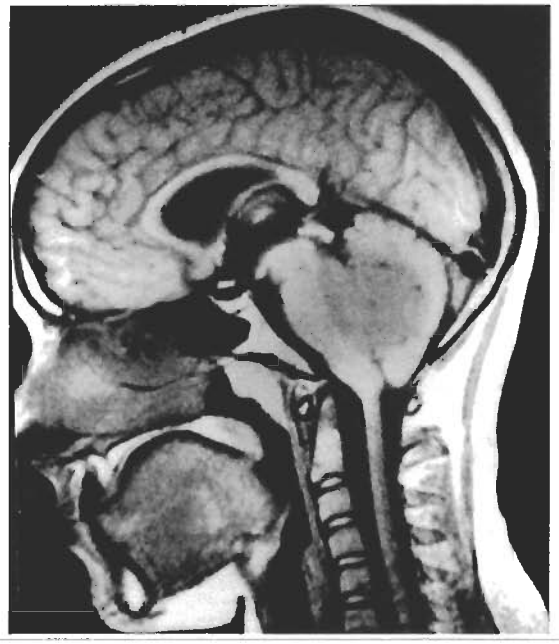


Figura 23.18.1. Meduloblastoma. RM SE T1, sagital. Tumor en vermis inferior, que ocupa el IV ventrículo, de baja señal de intensidad.

años. Es muy maligno, de localización preferente en el vermis cerebeloso, suele invadir localmente el hemisferio cerebeloso adyacente, el IV ventrículo y el tronco cerebral y casi siempre produce hidrocefalia. Se disemina a través del LCR en los espacios subaracnoideos medulares y, rara vez, en la convexidad cerebral. Es de crecimiento rápido, origina manifestaciones clínicas debidas a la hidrocefalia obstructiva (cefalea, náuseas y vómitos en el niño mayor y macrocefalia, irritabilidad y letargia en el niño pequeño) y, a medida que progresa, produce ataxia y parálisis de pares craneales. La infiltración de la médula cervical provoca hiporreflexia o hiperreflexia e hipotonía. En TC se observa un *tumor de fosa posterior*, localizado en la línea media, isodenso o hiperdenso con respecto al parénquima cerebral, que se tiñe intensamente de forma homogénea. En RM se ve un tumor de vermis inferior, extendiéndose al IV ventrículo con señal baja o intermedia en T1 generalmente alta señal en T2 y tinción homogénea intensa (Fig. 23.18.1). En ocasiones aparecen formaciones quísticas en el tumor que obligan a hacer el diagnóstico diferencial con astrocitomas o ependimomas. La RM con gadolinio identifica las metástasis leptomeníngeas del meduloblastoma.

Factores pronósticos. Los más estudiados consideran las características del tumor, su extensión, histología y biología molecular. 1) Tamaño del tumor; aunque no es unánime su valor predictivo, los de mayor tamaño tienen peor pronóstico. 2) Extensión del tumor; existe una relación clara entre la extensión de la enfermedad (local, subaracnoidea o extraneural) y su evolución posterior. 3) La presencia de células tumorales en LCR es factor de mal pronóstico si va acompañada de metástasis subaracnoideas demostrables por mielografía o RM. 4) Histología; los anaplásicos de células grandes son de mal pronóstico. 5) Edad; menor de 3 años, es de mal pronóstico. 6) Marcadores moleculares, como hiperdiploidía o elevada expresión del receptor de neurotrofina TRKC son de buen pronóstico. Estos factores permiten definir a pacientes de bajo riesgo (edad mayor de 3 años, tumor localizado en fosa posterior y resección total con resto de tumor en RM menor de 1,5 cm^2 y de alto riesgo todos los demás).

Cirugía. Tiene tres objetivos: confirmación histológica, descompresión del IV ventrículo para restablecer la circulación del LCR y reducción del tamaño del tumor. En fases avanzadas de la enfermedad no es posible la extirpación total del tumor. La resección completa o casi completa del tumor si no hay metástasis mejora el pronóstico, pero la cirugía puede producir lesión de nervios craneales, síntomas pseudobulbares y mutismo. La mortalidad operatoria es casi nula y la morbilidad, menor del 10%.

Radioterapia. El meduloblastoma es radiosensible. El tratamiento estándar para todos los pacientes (excepto niños menores de tres años de edad) es la irradiación craneoespinal, administrando 35 Gys y una sobreimpresión en fosa posterior de 20 Gy, con lo cual la dosis total sobre el tumor es de 55 Gy. Estas dosis producen efectos secundarios graves y permanentes y, por ello, la tendencia actual es buscar esquemas de tratamiento disminuyendo la dosis y las secuelas de la radioterapia, mediante combinaciones de quimioterapia sin comprometer la curación.

Quimioterapia. Su beneficio en los pacientes con meduloblastoma está comprobado. Las combinaciones más utilizadas son: prednisona, lomustina y vincristina (PCV); meclorretamina, vincristina, procarbazina y prednisona (MOPP); cisplatino, lomustina y vincristina, y ciclofosfamida, cisplatino y vincristina. Los niños de bajo riesgo tratados con cirugía y radioterapia convencional tienen tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 60-70%; administrando quimioterapia posiblemente necesiten menos dosis de radioterapia craneoespinal, mientras que los de alto riesgo con tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años inferiores al 30% deben recibir tratamiento más agresivo.

Recurrencia del tumor. En el 70% de los casos ocurre en los 2 primeros años después del diagnóstico. La fosa craneal posterior es la localización preferente, acompañada muchas veces de metástasis en leptomeninges o sistémicas. En estos casos está indicada la cirugía, si es posible, para aliviar los síntomas debidos al tumor y reducir su tamaño y quimioterapia a dosis convencional o altas dosis seguida de rescate con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los PNET de SNC supratentoriales tienen un comportamiento biológico similar a los meduloblastomas (diseminación leptomeníngea, mayor frecuencia en niños pequeños y mal pronóstico). El tratamiento sigue esquemas similares a los utilizados en el meduloblastoma.

Astrocitoma de cerebelo

Constituye el 20% de los tumores intracraneales pediátricos y es el segundo tumor más habitual en la fosa posterior del niño. Es de crecimiento más lento que los meduloblastomas y, por lo tanto, los síntomas pueden aparecer varios meses antes del diagnóstico.

Clínica. Los síntomas más comunes son los debidos a la afectación del cerebelo (ataxia truncal en astrocitomas localizados en línea media y dismetría en los situados lateralmente) o por la hipertensión intracraneal, secundaria a hidrocefalia obstructiva. En TC son tumores quísticos con nódulo mural localizados en la línea media (el 80%) o en los hemisferios cerebelosos, que a veces presentan calcificaciones. En la RM aparecen como zonas hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, siendo difícil de diferenciar, sin contraste, los tumores sólidos de los quísticos. En ocasiones el quiste, por su alto contenido en proteínas, puede ser hiperintenso tanto en las secuencias en T1 como en T2. Con contraste se produce tinción de los tumores sólidos y del nódulo mural de los quísticos, lo cual permite diferenciar ambos componentes (Fig. 23.18.2).

Es uno de los pocos tumores pediátricos del SNC *curable sólo con cirugía* y el de mejor pronóstico de todos los cerebrales intraaxiales. Histológicamente se distinguen dos formas: el pilocítico (80-85% de los astrocitomas de cerebelo) y el astrocitoma fibrilar (15%). Los astrocitomas pilocíticos de cerebelo, que pueden ser extirpados totalmente, tienen un pronóstico excelente, con tasas de supervivencia del 100% a los 10 años y del 95% a los 25 años sin más tratamiento. En el 10-20% de los casos no se puede realizar extirpación completa. Si la TC o RM postoperatorias muestran tumor residual, está justificado intentar la resección completa en una segunda intervención. Son factores de mal pronóstico: la localización en línea media, la extensión al troncoencéfalo, la presencia de anaplasia en el examen histológico, y la edad del paciente (peor en los de mayor edad).

Recurrencia. Puede aparecer varios años después del diagnóstico, por lo que necesita seguimiento a largo plazo. La recidiva debe ser tratada con cirugía si es posible y, si ésta resulta imposible, con radioterapia. La tasa de supervivencia después de la resección parcial varía del 56 al 65% sin radioterapia y del 70 al 82% con radioterapia.

Figura 23.18.2. Astrocitoma de cerebelo. RM SE T1 axial con contraste. Ausencia de tinción del componente quístico, con intensa tinción del nódulo mural situado posteriormente.

Figura 23.18.3. Ependimoma. TC con contraste. Dilatación del IV ventrículo con tumor en su interior, de tinción no homogénea. Dilatación de las astas temporales.

Ependimoma

Es un tumor que se localiza en zonas adyacentes a la capa de células ependimarias, que recubre el sistema ventricular y el canal central de la médula espinal. Representa el 10% de los tumores cerebrales pediátricos y es el 4º por orden de frecuencia en fosa posterior. Aunque es un tumor de localización preferente infratentorial, los supratentoriales aumentan con la edad. Los ependimomas de fosa posterior crecen predominantemente en el IV ventrículo, mientras que los supratentoriales son casi siempre intraparenquimatosos adyacentes al sistema ventricular. Hay distintos tipos histológicos: subependimoma y ependimoma mixopapilar (tumores benignos o de bajo grado); ependimoma y ependimoma anaplásico (malignos o de alto grado). La ausencia de datos histológicos de malignidad no indica necesariamente buen pronóstico, aunque el ependimoma anaplásico tiene peor pronóstico. El ependimoblastoma es un tumor indiferenciado (no anaplásico) de origen neuroectodérmico, que pertenece a la categoría de PNET, más habitual en lactantes y con facilidad para producir metástasis en leptomeninges.

Clínica. Los tumores infratentoriales crecen de forma exofítica dentro del IV ventrículo y producen síntomas inespecíficos por hidrocefalia obstructiva, hipertensión intracrenal y ataxia. La parálisis de pares craneales (VI, VII, IX y X) se debe a infiltración tumoral del tronco cerebral o al crecimiento del tumor en las cisternas basales. La extensión del ependimoma a través del agujero magno con extensión a médula espinal produce dolor de nuca, síntoma patognomónico del tumor en esa localización. En la TC se presenta como una tumoración de bordes bien delimitados, situada dentro del IV ventrículo, isodenso o hiperdenso con respecto al parénquima cerebral, con pequeños quistes y, en ocasiones, calcificaciones punteadas en su interior. Las imágenes de la RM son inespecíficas, aparecen como lesiones hipointensas en T1, no homogéneas en T2, con focos de alta densidad de señal correspondiente al componente quístico y necrótico, junto con focos de baja señal debida a calcificaciones. Existen datos que ayudan a diferenciarlo de otros tumores de fosa posterior, como es su localización intraventricular (Fig. 23.18.3) y su tendencia a extenderse, tanto al ángulo pontocerebeloso a través de los agujeros de Luschka, como al canal espinal a través del agujero magno.

Cirugía. Es la primera opción de tratamiento. El grado de resección del tumor es el factor pronóstico de mayor impacto en la supervivencia. Los pacientes con extirpación total o casi total tienen mejores tasas de supervivencia que los sometidos a biopsia o resección parcial. La extensión de la resección está condicionada por el grado de invasión del tronco cerebral y por la propensión de estos tumores a crecer a través de las cisternas de la base, alrededor de los nervios craneales y de los vasos. Los ependimomas supratentoriales pueden tener un componente intraventricular importante, adecuado para la resección, mientras que la porción que invade ganglios basales o tálamo impide la extirpación completa. Los ependimoblastomas son tumores muy vascularizados y muy infiltrativos y rara vez son resecables en su totalidad. La relación del ependimoma con LCR favorece la diseminación leptomeníngea de células neoplásicas, situación rara en los de bajo grado, pero más habitual en los tumores anaplásicos, sobre todo en los infratentoriales.

Radioterapia postoperatoria. Es considerada el tratamiento estándar para todos los niños con ependimoma. La dosis debe ser superior a 50-55 Gy, aplicada sobre la totalidad del tumor o lecho tumoral con un margen de 2 cm. En los tumores de fosa posterior, que atraviesan el agujero magno, el campo incluirá, además, la médula espinal alta hasta C3 o C4 o dos cuerpos vertebrales más abajo del límite inferior del tumor. Sólo el escaso número que presenta diseminación leptomeníngea al diagnóstico, debe recibir radiación craneoespinal.

Quimioterapia. Siendo quimiosensible, no está definido el papel de la quimioterapia en este tumor. Se han utilizado diferentes combinaciones de citostáticos: vincristina y lomustina, "8 drogas en un día", MOPP, carboplatino y etopósido, vincristina y ciclofosfamida alternado con etopósido y cisplatino (*baby brain*); vincristina, etopósido y ciclofosfamida (VEC) después de la cirugía y de la radioterapia, o antes de ésta, pero ninguna ha demostrado efectos beneficiosos significativos en las tasas de supervivencia. Debe ser considerada su utilización en niños menores de 3 ó 5 años para diferir la radioterapia.

Supervivencia. A los 5 años para niños con ependimoma intracraneal varía del 40 al 60%. Los afectos de ependimoblastoma tienen una media de supervivencia de 12 a 20 meses y nula a largo plazo. La presencia de tumor residual después de la cirugía y la enfermedad metastásica son factores de mal pronóstico. Otros indicadores pronóstico que no tienen significación en todas las series son: la localización (supratentorial mejor que en fosa posterior), el grado histológico (el anaplásico, peor pronóstico) o la edad (desfavorable en menores de 3 años).

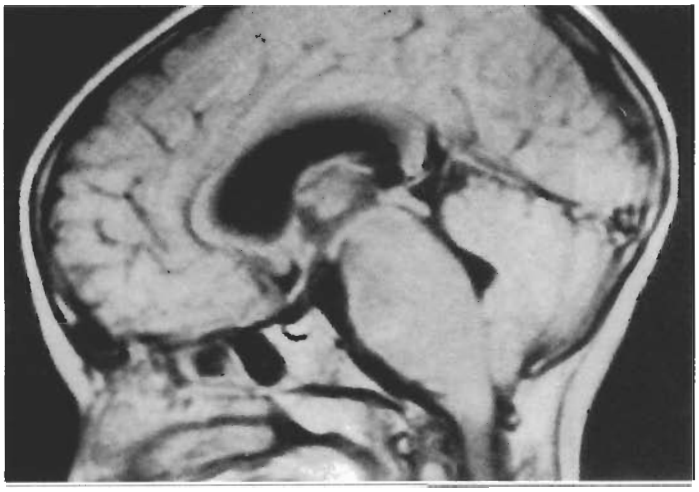


Figura 23.18.4. Glioma póntico difuso. RM SE T1 sagital. Ensanchamiento difuso del tronco por tumor isodenso en relación con el parénquima cerebral.

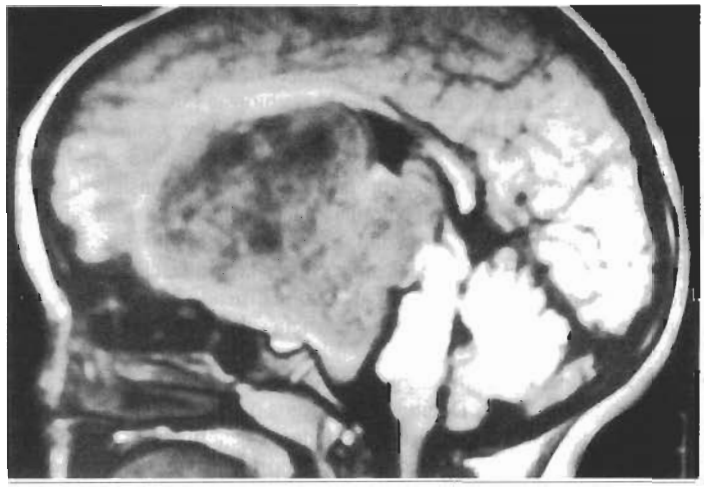


Figura 23.18.5. Glioma de quiasma-hipotálamo. RM SE T1 sagital. Tumor de gran tamaño, que ocupa la región supraselar, hipotálamo y III ventrículo, con herniación hacia la cisterna prepontina, desplazando el tronco cerebral.

Recaídas. Suceden casi siempre en el sitio del tumor primario. La diseminación leptomeníngea concomitante es más común en el momento de la recidiva que al diagnóstico inicial.

El subependimoma es curable con cirugía.

Tumores de tronco cerebral

Constituyen del 10 al 20% de los tumores de SNC de los niños, ocurren con mayor frecuencia entre los 5 y 10 años de edad y son los terceros por orden de frecuencia en fosa posterior. Los tumores de tronco tienen su origen en cerebro medio o mesencéfalo, protuberancia, bulbo o unión bulbomedular. Constituyen un grupo heterogéneo, por su localización, por las manifestaciones clínicas, por la histología y por el comportamiento biológico, pronóstico y terapéutico. TC y RM permiten clasificarlos en dos grandes grupos: difusos y focales.

Los *difusos*, el grupo más numeroso (60-80%), tienen su origen en la protuberancia y en RM aparecen con una imagen característica de engrosamiento o "hipertrofia" de la protuberancia, hipointensa o isointensa con bordes mal definidos e infiltración de estructuras adyacentes del tronco (Fig. 23.18.4). La mayoría son astrocitomas fibrilares malignos (de alto grado) excepto los que acompañan a la neurofibromatosis tipo 1.

Los *focales* son lesiones delimitadas en el tronco cerebral que pueden localizarse en cerebro medio, protuberancia o bulbo. Pueden ser sólidos o quísticos y siempre tienen bordes claros y bien definidos en RM. Histológicamente casi siempre son benignos: astrocitomas grado I o II, astrocitomas pilocíticos y gangliogliomas. En la protuberancia en niños lactantes los PNET pueden presentarse como un tumor focal con diseminación leptomeníngea o gangliogliomas anaplásicos. Los tumores focales a veces tienen un componente exofítico, de predominio dorsal, en los cuales la mayor parte del tumor está dentro del IV ventrículo y produce síntomas tardíos por obstrucción de la circulación del LCR.

Clínica. Depende de la localización y de la naturaleza histológica. Los difusos producen manifestaciones clínicas rápidamente, mientras que los focales tienen historia clínica prolongada. Es frecuente la parálisis progresiva de pares craneales (facial, trastornos de deglución, estrabismo), la ataxia o la hemiparesia. Los que penetran en el epéndimo del IV ventrículo pueden causar hidrocefalia obstructiva. Los vómitos pueden ser provocados por la hipertensión intracraneal o por la infiltración de estructuras en el suelo del IV ventrículo. Los tumores localizados en la unión cervicomedular causan dolor de nuca, disfunción de pares craneales inferiores y cuadriparesia espástica. La infiltración de la sustancia reticular produce trastornos psicológicos que afectan al sueño, apetito, personalidad y hasta coma.

Tratamiento. Los tumores malignos (difusos) tienen progresión rápida. No está indicada la cirugía radical, ni incluso la biopsia. En el diagnóstico se debe excluir la presencia de neurofibromatosis y, como tratamiento, la *radioterapia* es la única arma terapéutica para los tumores difusos de tronco cerebral. Las lesiones focales generalmente son de bajo grado. Los tumores focales del cerebro medio (tectales y tegmentales) producen hidrocefalia, y ésta requiere tratamiento (ventriculostomía o derivación de LCR), y en el tectal (benigno de evolución lenta), observación, y en el tegmental, resección quirúrgica por craneotomía. Los tumores focales de protuberancia, bulbo y unión cervicomedular son, generalmente, tumores de bajo grado y en todos ellos debe intentarse craneotomía y *resección quirúrgica*. La radioterapia es la primera opción terapéutica en los tumores difusos y en los focales que progresan después de la cirugía. La quimioterapia no ha demostrado beneficio.

TUMORES SUPRATENTORIALES

Son menos frecuentes en los niños que en los adultos; representan el 25-40%. La mayoría son astrocitomas, siendo menos frecuentes los ependimomas, los oligodendrogliomas y los gangliogliomas.

Gliomas

Los supratentoriales constituyen un tercio de los tumores cerebrales de los niños. La mitad están situados en los hemisferios cerebrales y la otra mitad, en la línea media, en diencéfalo y ganglios de la base. Desde el punto de vista práctico, se agrupan como *gliomas de bajo grado* los astrocitomas pilocíticos, astrocitomas fibrilares de bajo grado, xantoastrocitomas pleomórficos, astrocitomas desmoplásicos infantiles, oligodendrogliomas, gangliogliomas y gangliocitomas; y *gliomas de alto grado* los astrocitomas anaplásicos, glioblastomas, oligodendrogliomas anaplásicos, gangliogliomas anaplásicos y neoplasias mixtas astrocíticas oligodendrogliales anaplásicas. Los gliomas de bajo grado se caracterizan por crecimiento lento, comportamiento clínico poco agresivo y apariencia histológica relativamente benigna. En el niño son más frecuentes los de bajo que los de alto grado.

Clínica. Además de la HE (que tienen con frecuencia), presentan síntomas focales condicionados por la localización anatómica y el tipo histológico: los localizados en el lóbulo frontal producen déficit motor; los de hemisferios cerebrales, convulsiones (en el 60%), déficit motor y manifestaciones piramidales (hipotonía, monoplejía o hemiplejía) (en el 40%); los de diencéfalo, síndrome diencefálico (vómitos, desnutrición y alteraciones de conducta) y alteraciones endocrinológicas. Rara vez producen sintomatología semejante a los de fosa posterior (hipotonía, temblor y ataxia).

Neuroimagen. Varía según el tipo histológico. Los astrocitomas supratentoriales pilocíticos pueden ser sólidos o quísticos, como en el cerebelo. En la RM aparecen como tumores de señal homogénea bien delimitada con escaso edema peritumoral, que se realza con el contraste en la tercera parte de los casos (Fig. 23.18.5). Los astrocitomas de alto grado tienen apariencia menos homogénea por necrosis y hemorragia dentro del tumor, con intenso edema peritumoral.

Tratamiento. Siendo la cirugía la opción terapéutica principal en los tumores supratentoriales, la localización anatómica condiciona el *tratamiento quirúrgico*: en algunas se podrá hacer tratamiento radical (lóbulo frontal), y, en otras, sólo será posible hacer biopsia (áreas motoras, área del lenguaje o en el tálamo). En los *gliomas de bajo grado*, el tipo de resección es el factor pronóstico más importante; los situados en hemisferio cerebral suelen tener buen pronóstico, cuando se consigue la extirpación total, e incluso si es incompleta pueden alcanzarse tasas altas de supervivencia libre de enfermedad. Es recomendable la resección quirúrgica tan completa como sea posible. Si, por la localización, no es posible el tratamiento quirúrgico eficaz, está justificado el uso de *radioterapia* local como complemento de la cirugía subtotal o como alternativa después de la biopsia. Para los sometidos a resección subtotal el beneficio de la radioterapia es discutible y la supervivencia global no se ve afectada por su aplicación. Debido a los riesgos de la radioterapia sobre el desarrollo del sistema nervioso y los dudosos beneficios en los gliomas de bajo grado, en niños se recomienda diferirla después de la resección amplia sin tener en cuenta la cantidad de tumor residual. Los niños que, a pesar de extirpación extensa, tienen progresión tumoral, si son mayores de 5-6 años deben recibir radioterapia y los menores de esa edad, quimioterapia. El campo de radioterapia incluirá el tumor primario y un margen de 2-3 cm. La dosis recomendada es de 50-55 Gy para niños mayores de 6 años. Las combinaciones de *quimioterapia* con mejores resultados son las que incluyen carboplatino, vincristina y etopósido.

En los gliomas de alto grado, pocas veces es posible la extirpación quirúrgica completa por las características infiltrativas del tumor. La *radioterapia* mejora la supervivencia, pero pocas veces controla el tumor localmente y la enfermedad progresa. La supervivencia a los 3 años en glioma de alto grado en casi todas las series es del 0% después de la cirugía sin otro tipo de tratamiento, pero se puede llegar al 30-40% en los astrocitomas de grado III y al 10-25% en los de grado IV si se aplica radioterapia después de la cirugía. La irradiación a dosis de 50-60 Gys en un campo sobre el tumor y con un margen de 2-4 cm alrededor del área de edema peritumoral delimitada por TC o RM produce las mismas tasas de supervivencia que la radioterapia a todo el cerebro. Diferentes combinaciones de *quimioterapia* (vincristina, CCNU y prednisona; cisplatino y BCNU o ifosfamida, etopósido, metotrexato, cisplatino y citarabina) pueden mejorar la supervivencia de los gliomas malignos.

TUMORES DE VÍAS ÓPTICAS, QUIASMA ÓPTICO E HIPOTÁLAMO

Generalmente son gliomas de bajo grado y representan el 3% de los tumores intracraneales pediátricos. Entre el 20-50% de los pacientes con gliomas de vía óptica tienen neurofibromatosis. El 15% de los enfermos con neurofibromatosis tipo 1 padecen glioma de vía óptica. Histológicamente son astrocitomas pilocíticos o fibrilares de bajo grado.

Clínica. Los gliomas de nervio óptico producen proptosis progresiva y pérdida de visión del ojo afecto. En el fondo de ojo se observa edema de papila por obstrucción venosa y en RM, engrosamiento del nervio óptico. Los tumores de quiasma y región hipotalámica producen: movimientos oculares anormales y retraso del crecimiento en niños menores de dos años o pérdida progresiva de la visión, disminución de la agudeza visual, defectos en el campo visual o desórdenes endocrinológicos (retraso del crecimiento por deficiencia de GH, diabetes insípida o pubertad precoz). Cuando obstruyen el III ventrículo provocan hidrocefalia e hipertensión intracraneal.

Neuroimagen. En la RM los astrocitomas de quiasma y región hipotalámica son hipointensos en comparación con el tejido normal en secuencias T1 y se tiñen al inyectar gadolinio (Fig. 23.18.6). En ambas localizaciones, la RM es superior a la TC para determinar, tanto el origen, como la extensión del tumor. Se debe hacer diagnóstico diferencial con craneofaringioma, adenoma de hipófisis y germinomas supraselares.

Tratamiento. Los tumores pequeños no agresivos, lesiones asintomáticas, o los infiltrantes difusos con afectación de cintillas o nervio óptico (frecuente en la neurofibromatosis tipo 1) no son candidatos para la *cirugía* radical. La *radioterapia* produce mejoría visual a corto plazo en el 10-40% de los pacientes estabilizando la lesión en el 48-77% y empeorándola en el 14%. La radioterapia esta indicada para los casos en que, en el momento del diagnóstico, tienen déficit visual o neurológico importante y cuando hay progresión tumoral manifiesta. En niños menores de tres años, los afectos de neurofibromatosis y en los que no es posible la cirugía si el tumor progresa esta indicada la *quimioterapia*. El tumor puede estabilizarse con el tratamiento y el pronóstico visual viene determinado, sobre todo, por su estado en el momento del diagnóstico.

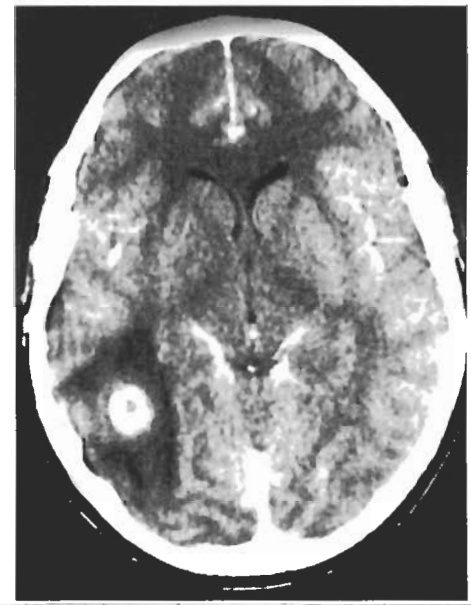


Figura 23.18.6. Astrocitoma de bajo grado supratentorial. TC con contraste. Tumor bien delimitado con intensa tinción del mismo y pequeño edema peritumoral.

Supervivencia. A los 5 años es del 68 al 100% para los tratados con biopsia y radioterapia. Con seguimiento a más largo plazo las tasas de supervivencia tienden a recaer a los 10 años y varían del 57 al 90%.

Tumores de la pineal y tumores germinales de SNC

Comprenden el 3-8% de los tumores cerebrales del niño y pertenecen a uno de los tres tipos histológicos siguientes: de células germinales, de células del parénquima pineal (pineoblastomas y pineocitomas) y astrocitomas. El pineoblastoma es un tumor embrionario (considerado dentro del grupo de PNET por muchos neuropatólogos) análogo al meduloblastoma que rara vez se asocia a retinoblastoma (combinación denominada retinoblastoma trilateral). Los tumores de células germinales (TCG) del SNC se localizan casi exclusivamente en la región pineal o en zona supraselar y son más frecuentes en la edad puberal. El 40-65% de las neoplasias de la pineal son TCG de alguno de los tipos histológicos siguientes: germinoma y tumores de células germinales no germinomatosos (TCGNG) (carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma, tumor de seno endodérmico y mixtos).

Clínica. Los tumores de la pineal (excepto los teratomas maduros y los pineocitomas diferenciados) tienen un comportamiento agresivo con tendencia a la invasión local y diseminación leptomeníngea. También pueden producir metástasis sistémica en hueso, pulmón y ganglios linfáticos (las pulmonares son características del coriocarcinoma). Con frecuencia ocupan el acueducto de Silvio y ocasionan hidrocefalia e HE (Fig. 23.18.7). La compresión dorsal del cerebro medio por el tumor origina parálisis de la mirada hacia arriba (síndrome de Parinaud). El carácter infiltrante de algunas neoplasias de pineal provoca déficit sensitivo o motor focal; las que infiltran o comprimen el tálamo producen hemiparesia, incoordinación de movimientos y alteraciones visuales. La tríada de diabetes insípida, pérdida de visión e hipopituitarismo es característica del germinoma supraselar.

Figura 23.18.7. Tumor de la pineal. RM SE T1 sagital con contraste. Tumor en región pineal, tinción homogénea, con extensión dentro del III ventrículo, que ocluye el acueducto de Silvio produciendo hidrocefalia.

Figura 23.18.8. Craneofaringioma. RM SE T1 sagital sin contraste. Lesión hiperintensa de localización intraselar y supraselar que expande la silla turca y desplaza el suelo del III ventrículo.

Neuroimagen. El pineoblastoma generalmente es multilobulado, quístico, y la tinción con contraste en RM no es homogénea. El pineocitoma, radiológicamente aparece como una lesión quística con calcificación y se tiñe con contraste. En RM el germinoma tiene una intensidad de señal similar al cerebro normal pero, con la infusión de gadolinio se puede identificar una lesión uniforme y bien definida. TC sin contraste muestra imagen hiperintensa en los germinomas. TC permite detectar la presencia de grasa, componente quístico y calcificaciones, por lo que supera a la RM en el diagnóstico de los teratomas, que aparecen como tumores no homogéneos. Cuando la lesión se tiñe con el contraste es sugerente de teratoma inmaduro o maligno. Los TCGNG en la RM producen imágenes heterogéneas antes y después de administrar contraste. La hemorragia intratumoral sugiere el diagnóstico de coriocarcinoma.

Laboratorio. Los germinomas no suelen ser secretantes (sólo en el 10% hay aumento de HCG), el coriocarcinoma tiene niveles altos de HCG en suero o en LCR, el tumor de seno endodérmico de AFP y los carcinomas de células embrionarias pueden tener elevados AFP, o AFP y HCG. El teratoma maduro y los tumores de parénquima pineal no producen aumento de ninguna de las dos.

Tratamiento. Es imprescindible el diagnóstico histológico definitivo antes de cualquier decisión terapéutica. Excepto para teratomas bien encapsulados y pineocitomas, en pocos tumores de la pineal se puede hacer resección quirúrgica completa, pues suelen ser invasivos y sólo es posible extirpación parcial. En ellos el único objetivo de la cirugía es reducir el tamaño y descomprimir el acueducto de Silvio. El teratoma maduro y pineocitoma diferenciado son curables con *cirugía*; en ellos no tiene indicación la radioterapia. En el pineocitoma indiferenciado se hará *radioterapia* sobre el tumor o craneoespinal si hay siembra leptomeníngea al diagnóstico. El pineoblastoma puede tratarse como un PNET y, por consiguiente, con radiación craneoespinal a las mismas dosis que el PNET de fosa posterior. El germinoma es muy radiosensible y potencialmente curable con radioterapia. Por la posible diseminación leptomeníngea, se recomendaba radioterapia craneoespinal, pero los efectos secundarios de ésta hacen que la indicación más aceptada actualmente sea la radioterapia local con amplios márgenes (a todo el cerebro o al sistema ventricular completo). En los TCG no germinomas la radioterapia sobre el tumor aumenta el control local de la enfermedad y las tasas de curación. La radiación craneoespinal está indicada cuando hay siembra leptomeníngea. Las dosis de radiación utilizadas oscilan entre los 40-50 Gy sobre el tumor y los 24-30 Gy sobre el eje craneoespinal.

La ausencia de barrera hematoencefálica en la pineal y la eficacia probada de la quimioterapia en TCG extracerebrales animó a utilizar *quimioterapia* en los tumores de esta localización, si bien no se ha demostrado beneficio en el pineoblastoma ni en el pineocitoma. La supervivencia del germinoma a los 5 años es del 80-100% en niños tratados sólo con radioterapia. El objetivo de la quimioterapia en los germinomas es conseguir las mismas tasas de curación, con dosis más bajas de radiación. Utilizando combinaciones de cisplatino o carboplatino, vimblastina y bleomicina o carboplatino, ifosfamida y etopósido junto con radioterapia local o craneoespinal, se han conseguido tasas de supervivencia superiores al 90%. Los TCGNG deben recibir quimioterapia, ya que el pronóstico de los tratados sólo con cirugía o cirugía y radioterapia es muy malo (la supervivencia a los 5 años es del 0-33%). Las combinaciones de quimioterapia, con cisplatino o carboplatino, vimblastina y etopósido; cisplatino o carboplatino, etopósido e ifosfamida o ciclofosfamida y bleomicina utilizadas antes o después de la radioterapia, han aumentado las tasas de supervivencia libre de enfermedad hasta el 60%.

Craneofaringioma

Constituye el 6-8% de los tumores cerebrales en el niño. Es un tumor benigno de localización selar o supraselar y se origina a partir de la bolsa de Rathke. Puede crecer hacia delante invadiendo quiasma y nervios ópticos o hacia atrás, desplazando el quiasma y afectando al hipotálamo y, ocasionalmente, llega hasta la fosa posterior. El crecimiento hacia el III ventrículo produce hidrocefalia e hipertensión intracraneal.

Clínica. El crecimiento es lento y, por lo tanto, la sintomatología es insidiosa y progresiva; puede durar meses antes del diagnóstico. Los síntomas más frecuentes son los secundarios a HE, pérdida de visión y alteraciones endocrinológicas: hipotiroidismo, diabetes insípida, déficit de GH o panhipopituitarismo.

Neuroimagen. El 75% tiene calcificaciones que se ven en la radiografía simple de cráneo. La TC es más sensible que la RM para identificar las calcificaciones del craneofaringioma, que no aparecen en otros tumores supraselares. La RM muestra un tumor intraselar o supraselar, multilobulado, completamente sólido, quístico o mixto (Fig. 23.18.8).

Tratamiento. La *cirugía* es la primera opción terapéutica si se puede hacer extirpación total sin causar efectos secundarios graves. En los demás casos está indicada la resección parcial o aspiración del quiste tumoral para aliviar los síntomas y hacer posible el retraso de la radioterapia o disminuir el volumen de radiación. Es necesario hacer *tratamiento hormonal sustitutivo* de las deficiencias presentes antes y después de la cirugía. La recidiva local del tumor es frecuente después de la extirpación parcial e incluso después de la total (17 al 50%). La frecuencia de recaídas después de la cirugía (parcial o total) disminuye cuando se aplica *radioterapia* después de la cirugía. El plan de tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta la edad del enfermo, la extensión anatómica, las alteraciones funcionales y la posibilidad de resección completa sin secuelas graves. Se hará radioterapia en todos aquellos casos en que no se realizó extirpación total o que recurren después de la resección total y que no fueron radiados previamente.

Supervivencia. La global es superior al 80% a los 10 años. Tan importante como la supervivencia es la calidad de vida de los supervivientes; más del 90% necesitan tratamiento hormonal sustitutivo.

Recaídas. Se debe valorar de nuevo la intervención quirúrgica y si no han recibido inicialmente radioterapia, se aplicará en este momento. En las recidivas del tumor radiado previamente y que no pueden ser resecados totalmente se han utilizado distintas opciones terapéuticas: aspiraciones repetidas del quiste, irradiación intratumoral con ^{32}P, cromo, oro o itrio radiactivos, o la inyección intratumoral de bleomicina.

Tumores de plexos coroideos

Son raros en la edad pediátrica (2-3% de los tumores de SNC), la mayoría (el 70%) en los 2 primeros años de vida. En niños, el 85% se localizan en ventrículos laterales; el 10%, en el IV ventrículo y el 5%, en el III ventrículo. Se diferencian dos tipos histológicos: papilomas (de naturaleza benigna) y carcinomas (malignos). A pesar de la localización intraventricular, los papilomas no producen siembra tumoral en leptomeninges, mientras que en los carcinomas aparece en el 40%.

Clínica. La hidrocefalia está presente en la totalidad. La mayoría tiene síntomas debidos a HE (macrocefalia, irritabilidad y vómitos) pero son menos frecuentes los síntomas debidos a invasión del parénquima cerebral, a hemorragia subaracnoidea (parálisis, paresia, hemianopsia, convulsiones) o a la ataxia por tumor del IV ventrículo.

Neuroimagen. En la TC aparecen como un tumor intraventricular isodenso o hiperdenso, que capta intensamente contraste y en ocasiones tiene calcificación fina en su interior. En RM estas lesiones son isointensas en T1 e hipointensas en T2, que se tiñen densamente con contraste. Pueden presentar cambios quísticos, necrosis o hemorragia dentro del tumor (Fig. 23.18.9). Los carcinomas radiológicamente son menos homogéneos que los papilomas y presentan signos de invasión del parénquima circundante y edema peritumoral. El *diagnóstico diferencial* se hará con otros tumores intraventriculares, como ependimoma, meningioma y astrocitoma de células gigantes.

Tratamiento. La resección total permite la curación del 100% de los papilomas y del 85% de los carcinomas de plexos coroideos. La *hidrocefalia* requiere tratamiento en la mayoría de los pacientes incluso después de cirugía radical. En papilomas la radioterapia se debe reservar para enfermedad recurrente, y no tiene indicación la quimioterapia. En el carcinoma de plexos coroideos, la *quimioterapia* con cisplatino y etopósido; cisplatino, bleomicina y vimblastina; vincristina, ciclofosfamida y etopósido; carboplatino, ifosfamida y etopósido, han mostrado que es un tumor quimiosensible y está justificada su utilización para disminuir el tamaño tumoral y hacer resección quirúrgica total o para diferir la radioterapia en niños menores de tres años. La *radioterapia* está indicada en carcinoma de plexos coroideos en enfermos mayores de 3 a 5 años, o en menores de esa edad si progresa el tumor a pesar del tratamiento quimioterápico. Si tiene siembra leptomeníngea, se hará radioterapia craneoespinal.

PRONÓSTICO DE LOS TUMORES INTRACRANEALES

La supervivencia de los tumores cerebrales en la edad pediátrica varía según el tipo histológico y la localización pero, en su conjunto, es inferior al 60%. Muchos supervivientes presentan efectos secundarios a largo plazo como: déficit intelectual, daño neurológico o trastornos endocrinológicos, que producen discapacidades físicas, psíquicas y sociales y, por lo tanto, disminución de la calidad de vida de los enfermos. Las causas de estas secuelas son el propio tumor y el tratamiento aplicado (cirugía, radioterapia y quimioterapia). Los *trastornos motores* más frecuentes, como paresias, parálisis, hemiplejía, ataxia, temblor o pérdida de la visión pueden ser irreversibles. Las *alteraciones endocrinológicas* más comunes son: retraso del crecimiento por déficit de GH, diabetes insípida, hipotiroidismo, déficit de gonadotrofinas o panhipopituitarismo. Como efecto secundario de la radioterapia se debe tener en cuenta la mayor incidencia de segundos tumores en niños tratados con radioterapia craneal. Es importante el *control y tratamiento de los efectos secundarios y la aparición de recaídas*. Para el diagnóstico de la recidiva, es imprescindible la exploración neurorradiológica (TC, RM). Aunque no está establecida la secuencia de estas exploraciones, en los tumores de alto grado de malignidad conviene realizarla cada tres meses durante el primer año, cada seis meses hasta los 5 años y cada año, después; y, en los de bajo grado, cada 3-6 meses durante un año y cada 6-12 meses después, al menos durante 5 años a partir del diagnóstico.

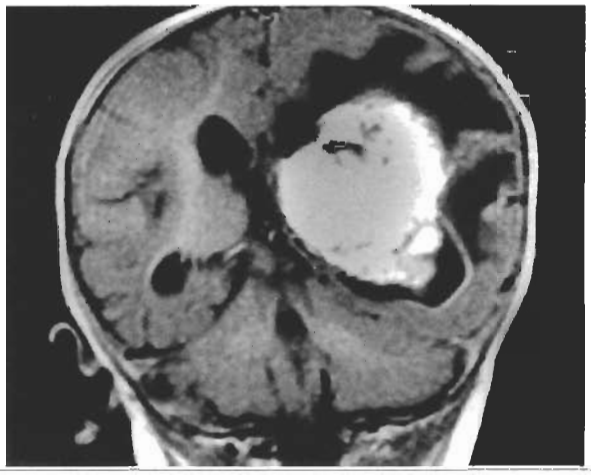


Figura 23.18.9. Papiloma de plexos coroideos. RM SE T1 coronal. Tumor grande situado en el trígono del ventrículo lateral izquierdo, con intensa tinción homogénea, moderado edema peritumoral y dilatación ventricular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aristu J, Zubieta JL, Bejarano B et al. Tumores del sistema nervioso central. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 445.
- Brandes AA et al. Future trends in the treatment of brain tumors. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2297-301.
- Borg M. Germ cell tumors of the central nervous system in children-controversies in radiotherapy. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 367-74.
- Chow E et al. Pediatric choroid plexus neoplasms. *Int J Radiation Biol Phys* 1999; 44: 249-54.
- Couselo JM. Tumores intracraneales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1771-85 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Damorso S et al. Evolving role of mieloablative chemotherapy in the treatment of childhood brain tumors. *Bone Marrow Transpl* 2005; 35: S31-4.
- Ellison DW et al. What's new in neuro-oncology? Recent advances in medulloblastoma. *Eur J Paediat Neurol* 2003; 7: 53-66.
- Fisher PG et al. Biologic risk stratification of medulloblastoma. The real time is now. *J Clin Oncol* 2004; 22: 971-4.
- Jallo GI et al. Brainstem gliomas. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 143-53.
- Keating RF, Goodrich JT, Packer R. Tumors of the Pediatric Central Nervous System. Nueva York: Thime, 2001.
- Kellie SJ et al. Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas: failure of a primary approach. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 126-33.
- Kleihues P et al. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. Lyon: IARC Press, 2000. p. 6-7.
- Laithier V et al. Progression-free survival in children with optic pathway tumors: Dependence on age and quality of the response to chemotherapy. Results of the first French Prospective Study for the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4572-8.
- Massimino M et al. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependimoma. Final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) Study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 58: 1336-45.
- Merchant TE et al: Craniopharyngioma: The St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 53: 533-47.
- Strother DR et al. Tumors of the central nervous system. En: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of Pediatric Oncology. 4ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Williams, 2002. p. 751-824.

23.19 Traumatismo craneoencefálico

A. Palomeque, F.J. Cambra

Casi un tercio de las muertes acaecidas en niños entre uno y catorce años de edad son debidas a accidentes, de ellos la mitad corresponden a traumatismos craneales, y es la causa número uno en adolescentes. La edad de máxima incidencia se sitúa en el párvulo, siendo más frecuentes en niños que en niñas. Su importancia es creciente por el general aumento en la motorización, la mayor participación en el deporte e, incluso, por el incremento de malos tratos recibidos por parte de los adultos. Y, si se refiere a los graves, la mortalidad oscila entre el 17 y 35% según las series, siendo el capítulo de secuelas también de una gran importancia por las prolongadas hospitalizaciones que comportan, la necesidad de un soporte de rehabilitación y reeducador muy importantes, y las repercusiones sociales implícitas. Es importante remarcar que la asistencia al traumatismo craneoencefálico (TCE) se inicia en el lugar del accidente donde debe aplicarse el ABC de la reanimación cardiopulmonar, inmovilización cervical, tratando y evitando la hipoxemia e hipotensión.

TRAUMATISMOS CRANEALES

El TCE incluye todos los procesos patológicos producidos por cualquier fuerza mecánica que actúe sobre el encéfalo o alguna de sus cubiertas. Las causas del traumatismo son múltiples, siendo las más frecuentes las caídas accidentales, sobre todo en niños pequeños (dependiendo la gravedad del lugar del impacto y de la intensidad del golpe) y los accidentes de circulación, sobre todo en adolescentes. En niños menores de tres años, la ductilidad y mayor elasticidad ósea, capaces de absorber mayor energía del trauma que el cráneo rígido del adulto, da cierto grado de protección a las estructuras intracraneales. Las lesiones localizadas, ya sean dislaceración, hemorragia o edema, se producen por un mecanismo de aceleración, desaceleración y distorsión en forma única o mixta, simultánea o seriada, según si la cabeza estaba inmóvil al recibir el traumatismo o bien en movimiento al chocar contra una superficie fija. En todo caso existe, casi siempre, una lesión doble: en el lugar del impacto, por un aumento de presión con posible dislaceración del cerebro y, en la zona opuesta, en la que el vacío resultante puede dar lugar a ruptura de tejidos o vasos. Estos cambios de presión debidos a la inercia de la masa cerebral blanda en el interior de una cavidad rígida y rodeada por estructuras también blandas, aparte posibles lesiones directas, producen con frecuencia un daño cerebral difuso con la secuencia típica de vasodilatación, hemorragia, edema y anoxia que conduce a más edema, cerrando el círculo y dando, en resumen, una HE y un daño tisular que puede ser irreversible. El trauma craneal también puede ser abierto o cerrado, según haya o no solución de continuidad en la piel, y la gravedad es independiente de una u otra forma.

La lesión cerebral causada por un traumatismo se produce en fases distintas sea cual sea el tipo de impacto causante.

Lesión primaria. Es aquella que se produce por el daño mecánico inflingido en el momento de producirse la lesión.

Lesión secundaria. Está constituida por aquellas alteraciones que se producen después del episodio inicial y pueden ser debidas a hipoxia, isquemia o a una presión intracraneal elevada y a sus consecuencias.

Lesión terciaria. Es incluida por algunos. Englobaría las alteraciones producidas por la liberación de aminoácidos excitadores, el estrés oxidativo, los fenómenos inflamatorios y la liberación de diversos neurotransmisores, todo ello como consecuencia de la puesta en marcha de cascadas neuroquímicas anómalas y alteraciones metabólicas tanto en el momento del impacto como posteriormente a la lesión inicial.

El pronóstico dependerá de la gravedad en cada fase de la lesión. Excepto la prevención, nada puede hacerse para modificar el daño inicial sobre el cerebro producido por el traumatismo. Todos los esfuerzos irán, pues, encaminados a combatir los factores etiológicos causantes de la lesión secundaria. Se ha argumentado que, en el paciente pediátrico, el pronóstico vital era mejor que en el adulto aunque, si se valora según el tipo de traumatismo, analizando los accidentes de tráfico en los que existirán fenómenos de aceleración-desaceleración, la mortalidad es similar y se sitúa en torno al 35%.

CLÍNICA

La sintomatología del trauma craneal viene condicionada por las características del daño sobre el encéfalo y cubiertas protectoras. Con un criterio anatomo-clínico, cabe la siguiente clasificación: 1) contusión y laceración del cuero cabelludo; 2) fractura de cráneo: lineal, diastásica, con hundimiento y de base del cráneo; 3) conmoción cerebral (trauma craneal cerrado leve); 4) contusión y laceración cerebrales (trauma craneal cerrado grave); 5) hemorragias intracraneales: extradural, subdural, intracerebral y subaracnoidea. Estas formas se combinan a menudo entre sí. Las más frecuentes son la conmoción cerebral, que ocurre casi en la mitad de los casos, y las fracturas simples de cráneo, no complicadas.

Algunos autores prefieren una clasificación más clínica, basándose en la repercusión del traumatismo sobre el nivel de conciencia y así consideran distintos grados: a) sin pérdida de conciencia; b) con pérdida de conciencia de breve duración (unos minutos); c) con pérdida de conciencia de duración intermedia (horas), y d) traumatismo craneoencefálico grave. En todo caso, se puede asistir a cambios muy rápidos y espectaculares en la evolución de un paciente, sobre todo en las primeras horas, por lo que la observación clínica será siempre de extraordinaria importancia. No se estudian en este capítulo las lesiones propias de piel y cuero cabelludo, ni las lesiones del RN producidas por el trauma del parto (véase cap. 2.12 de traumatismos neonatales). Existe una clínica general propia de los traumatismos craneales y unas peculiaridades correspondientes a las distintas formas.

Clínica general. Entre los síntomas más frecuentes destacan las cefaleas, vómitos y trastornos de conciencia, de intensidad y duración variables, generalmente en relación con la gravedad del trauma. Para su valoración (véase cap. 23.7) puede utilizarse la *escala de Glasgow*, que anota las respuestas ocular, verbal y motora con la suma de 15 puntos en un nivel de conciencia normal y hasta 3 puntos para la peor situación (Cuadro 23.19.1), existiendo adaptaciones para el niño pequeño. Se cataloga de grave a un traumatismo craneoencefálico cuando la puntuación en la escala de Glasgow es igual o inferior a 8. La existencia de *intervalo libre* desde el accidente hasta la alteración de la conciencia es sospechosa de

Cuadro 23.19.1. Escala del coma de Glasgow (GCS) según edad y situación clínica (véase cap. 23.7)

	Niños-adultos		*Lactantes*	*Intubados*
Apertura ocular	Espontánea	4	=	=
	En respuesta a la voz	3	=	=
	En respuesta al dolor	2	=	=
	Ninguna	1	=	=
Respuesta verbal	Orientada	5	Balbuceos	Movimientos faciales normales, tos, chupar el tubo
	Confusa	4	Irritable	Menor expresión facial, respuesta al tacto
	Palabras inapropiadas	3	Llora al dolor	Muecas importantes al dolor
	Sonidos incomprensibles	2	Quejido al dolor	Muecas escasas o algún cambio facial al dolor
	Ninguna	1	=	Sin respuesta al dolor
Respuesta motora	Obedece órdenes	6	Movimientos normales	=
	Localiza el dolor	5	Retirada al tocarle	=
	Alejamiento del dolor	4	=	=
	Flexión al dolor	3	=	=
	Extensión al dolor	2	=	=
	Ninguna	1	=	=
TOTAL		15		

Cuadro 23.19.2. Indicaciones generales de la práctica de TC en el TCE

1. GCS < 14
2. Deterioro del estado neurológico
3. Clínica de HE (hipertensión arterial, bradicardia)
4. Signos neurológicos focales
5. Fractura craneal con hundimiento
6. Convulsiones
7. Vómitos persistentes y/o cefalea intensa
8. Topografía de la fractura (de base, abarcando varias suturas, en trayecto vascular)
9. Enfermedad intracraneal de base (quiste aracnoideo, portador de válvula ventrículo-peritoneal)
10. Diátesis hemorrágica

hematoma; un descenso progresivo del estado de conciencia tras una recuperación inicial de la misma; es altamente sugestivo de hemorragia intracraneal. Otros hallazgos clínicos son: vértigos, a menudo manifestados por resistencia a la movilización, secundarios a lesión de órganos vestibulares o a edema cerebral; *nistagmus* y convulsiones, más frecuentes en lactantes, en forma de crisis tónicas y que no implican en principio el desarrollo de epilepsia secundaria.

Exploración clínica

Debe ser minuciosa y repetida en las primeras horas. En un primer momento, a veces no es posible un examen neurológico completo inmediato, pero siempre se controlará el estado general del paciente, principalmente las funciones respiratoria y circulatoria, cuyo fallo daría lugar a situaciones irreversibles. No debe olvidarse la posibilidad de lesiones extracraneales, sobre todo hemorragias intraperitoneales por rotura hepática o esplénica, que pueden conducir a un estado de choque irreversible. Ante una marcada depresión neurológica, la bradicardia e hipertensión arterial pueden indicar hipertensión endocraneal, así como la taquipnea e hipotermia. La hipotensión puede también reflejar hipovolemia absoluta (por hemorragia oculta, por ejemplo, en fracturas pélvicas, huesos largos u homóplato) o relativa, por vasoplejía y secundaria a daño cerebral o acción farmacológica. A destacar que en la lesión medular puede ser uno de los signos guía.

Signos oculares. Tienen suma importancia, por lo que está prohibido utilizar gotas midriáticas para visualizar el fondo del ojo; la dilatación pupilar unilateral precoz es debida a trauma de la órbita o lesión del motor ocular común consecutiva a hernia del uncus; la parálisis pupilar bilateral con miosis y, sobre todo, con midriasis, es signo de mal pronóstico e indica afectación del tronco encefálico. Los defectos del campo visual son consecutivos a lesiones del quiasma, vías ópticas o corteza calcarina; las oftalmoplejías están relacionadas con lesión directa de la órbita o fracturas de base del cráneo; la desviación conjugada de la mirada hacia un lado indica lesión cerebral de áreas frontales del mismo lado.

Otros síntomas. La exploración puede detectar una *parálisis facial* (central o periférica). En todos los pacientes se investigará el estado de tímpanos y conductos auditivos, así como la presencia de hemorragias conjuntivales. Un aumento de la *tensión fontanelar* puede ser apreciada en el lactante. En las extremidades deben explorarse el tono muscular, así como los movimientos espontáneos, voluntarios y provocados por estímulos, pudiendo comprobarse patología muy variable y también detectarse hemiparesias transitorias o definitivas. Las *afectaciones motoras* difusas indican lesión de ambos hemisferios y la parálisis pseudobulbar, afectación del tronco. La clínica debida a lesión cerebral directa se presenta en forma inmediata; cuando aparece tardíamente sugiere la existencia de una lesión expansiva intracraneal (hematoma o edema), generalmente en el lado opuesto al afectado. La rigidez bilateral en extensión con hiperreflexia se debe a lesión del tronco cerebral, mientras que la hipotonía suele ser por afectación de áreas precentrales o cápsula interna. Los *reflejos tendinosos* pueden estar inhibidos en fase inicial, y exaltarse posteriormente; cuando ello ocurre progresivamente y en un solo lado, debe sospecharse una lesión expansiva contralateral. La *rigidez de nuca* puede ser indicativa de hemorragia subaracnoidea. El examen de la *sensibilidad* a menudo resulta difícil, pero se intentará la comparación de ambos hemicuerpos. Su alteración puede indicar lesión de áreas postcentrales o sus vías. No debe olvidarse la investigación de *fracturas* cuya movilización puede originar desgarros vasculares, nerviosos o embolias grasas, y siempre hay que tener en cuenta las posibles lesiones de columna cervical y, antes de retirar el collarín de transporte, asegurarse de su integridad radiológica y clínicamente.

Cuadro 23.19.3. Diagnóstico diferencial de las lesiones encefálicas por neuroimagen

Estructuras encefálicas a valorar

- Parénquima (diferenciación de sustancias gris y blanca; colecciones hemáticas; focos de hipo o hiperdensidad)
- Sistema ventricular (tamaño, topografía, simetría)
- Línea media (centrada, desplazada)
- Cisternas de la base (presentes, borradas)
- Fase vascular de la TC (senos; hipo o hiperdensidad)
- Circunvoluciones (presentes, dilatadas, borradas)

Patrones básicos de imagen de TC

- Edema cerebral: aumento del contenido líquido. Generalizado: con obliteración de cisternas y sistema ventricular, se pierde la diferenciación de las sustancias gris-blanca. Focal: alrededor de lesiones de otro origen (véase cap. 23.16)
- *Swelling* cerebral: sugiere hiperemia; con obliteración de cisternas y sistema ventricular, se conserva la diferenciación de las sustancias gris y blanca
- Contusión cerebral: en la zona del golpe o contragolpe; inicialmente poco visible salvo foco hemorrágico, a destacar el efecto masa; después zonas hipodensas de edema-isquemia
- Infarto/isquemia cerebral: zonas hipodensas más visibles cuanto más tardía es la TC, con topografía vascular
- Lesión axonal difusa: inicialmente pobre traducción en la TC, posteriormente normal o edema con algún pequeño foco hemorrágico en tronco, cuerpo calloso, ganglios basales o cápsula interna
- Hemorragia cerebral:
  - Parenquimatosa, en la zona contusionada, con efecto masa y edema perilesional
  - Epidural, colección entre cráneo y dura, biconvexa, hiperdensa y generalmente homogénea; si es heterogénea indica sangrado rápido y activo.
  - Subdural, entre dura y aracnoides, semilunar, hiperdensa, generalmente frontoparietal
  - Subaracnoidea, entre aracnoides y pia, visible en cisternas, surcos y tienda del cerebelo
  - Intraventricular, generalmente en astas occipitales.

Exploraciones complementarias

Una vez restablecidas las funciones vitales, son útiles una serie de exámenes diagnósticos para valorar el grado de afectación cerebral.

Radiografía de cráneo. Puede evidenciar la existencia de fracturas, aun cuando a veces, sobre todo las de la base, pueden ser de muy difícil identificación y las formas con hundimiento pueden pasar desapercibidas, si no se obtienen placas en proyección tangencial. Se discute la utilidad de las radiografías craneales practicadas sistemáticamente, ya que la mayoría de veces su resultado no va a modificar la conducta terapéutica. Se debería individualizar en cada caso. Por ejemplo, en los lactantes es orientador el hallazgo de lesiones cutáneas y hematoma, ante el cual se prodigará la radiografía. Se incluirá en el estudio la región cervical hasta C7, cuyas lesiones pueden requerir tratamiento urgente o dar lugar a fenómenos de compresión medular posterior. Una radiografía muy tardía puede detectar calcificación de hematomas o fractura progresiva.

TC. Es imprescindible en el TCE grave (la *ecoencefalografía* puede ser útil en los lactantes con fontanela abierta) ya que, aunque sea una imagen de un momento, da una visión muy precisa de las estructuras cerebrales y sus correlaciones; su repetición es importante para analizar la tendencia de las lesiones y permite detectar edema, dislaceraciones, hemorragias, infartos, compresiones, hidrocefalia o lesiones residuales en fase tardía. Aun a riesgo de abusar de la segunda exploración, lo cierto es que da una gran seguridad diagnóstica. Sus *indicaciones* se especifican en el Cuadro 23.19.2. El Cuadro 23.19.3 recuerda el *diagnóstico diferencial* de las lesiones encefálicas observadas con esta técnica de neuroimagen.

Exploración con isótopos radiactivos. Puede ser de utilidad: la gammagrafía cerebral para detectar hemorragias intracraneales o muerte cere-

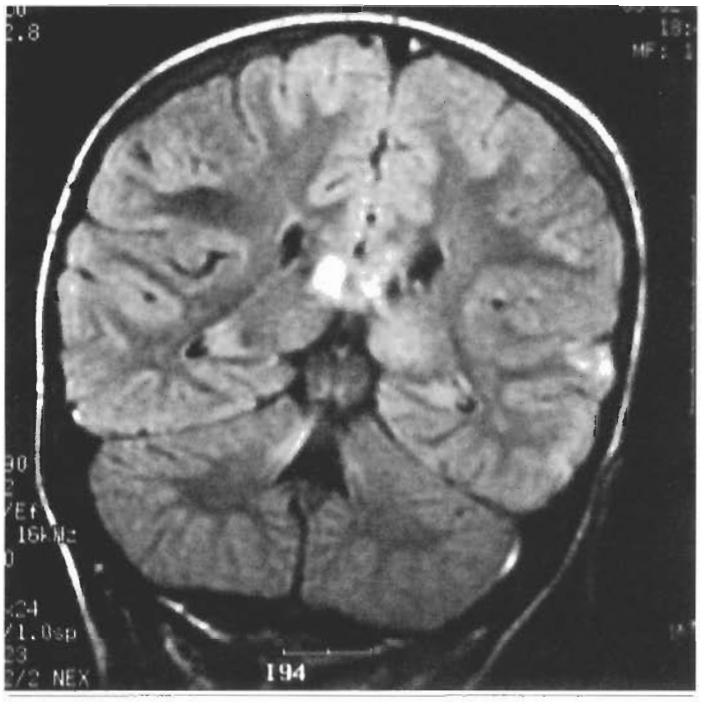


Figura 23.19.1. Lesión axonal difusa en la RM.

bral, y la cisternografía para localizar bloqueos en caso de hidrocefalia o fracturas de base con salida de LCR (rinorrea, otorrea).

RM. Es más específica que TC y da información de manera más precoz, sobre todo para lesiones hemorrágicas, isquémicas, axonal difusa (Fig. 23.19.1) y de tronco encefálico y médula. Es la exploración número uno cuando se dispone fácilmente de ella. También se utiliza en fases tardías para delimitar con gran precisión las secuelas, así como en las lesiones del tronco.

EEG. En fase inicial de un trauma puede aparecer una lentificación generalizada del trazado y existencia de escasas ondas de bajo o alto voltaje. En zonas de laceración puede apreciarse un silencio eléctrico. Los EEG seriados ponen de manifiesto la mejoría del trazado, a menudo paralela a la clínica y son de gran valor pronóstico. La aparición o persistencia de puntas irritativas no va a conllevar necesariamente una epilepsia residual. Puede existir un aplanamiento bioeléctrico por encima de hematomas subdurales crónicos. La normalización a veces solamente aparece al cabo de meses. También puede ser útil para controlar la impregnación farmacológica en la terapia de la HE, mediante coma barbitúrico (véase cap. 23.16).

Potenciales evocados. Técnica no invasiva complementaria para valorar la función del tronco encefálico; habitualmente se utilizan los auditivos. Su desaparición indica lesión a ese nivel y, por tanto, un pronóstico desfavorable.

Punción lumbar. Es peligrosa en casos de HEante el riesgo de provocar una hernia del encéfalo. Sangre en LCR confirma una laceración o hemorragia subaracnoidea. Más importancia tiene para descartar una infección sobreañadida en fracturas abiertas o de base, aunque ha quedado relegada por la neuroimagen.

Laboratorio. Mantener un hematocrito estable y óptimo (Hb > 11 g/L) así como una natremia normal son primordiales en el control analítico. Los trastornos hidroelectrolíticos pueden ser debidos a secreción inadecuada de hormona antidiurética o del péptido natriurético.

TIPOS CLÍNICOS

Según la clasificación antes expuesta, es posible distinguir:

Cuadro 23.19.4. Criterios para el ingreso y el alta en el TCE

Criterios de alta

- Niño asintomático o con sintomatología leve, con Glasgow de 15 y sin focalidad neurológica. Es imprescindible que el traumatismo haya sido menor y que se pueda garantizar la posibilidad de seguimiento responsable y la accesibilidad de un centro hospitalario. Puede ser dado de alta directamente
- Todos los casos ingresados cuando normalicen el Glasgow y la clínica tras pasar un mínimo de 12 horas en observación

Los familiares de estos niños, deben recibir al alta unas recomendaciones de cómo va a evolucionar, de las eventualidades que se pueden presentar y de los signos de alarma para acudir nuevamente al hospital

Criterios de ingreso hospitalario

- Traumatismo mayor (gran violencia del impacto, objetos contundentes, accidentes de coche o bicicleta, caídas de altura superior a 2 metros)
- Pérdida de conciencia superior a 5 minutos, amnesia, convulsión post-traumática o síntomas inespecíficos persistentes (vómitos, cefalea intensa)
- Glasgow inferior a 15
- Paciente con criterios de alto riesgo
- Coagulopatía de base
- Presencia de fractura en la radiografía de cráneo
- Problemática social (no se puede garantizar la observación domiciliaria)
- Sospecha de malos tratos
- Lesión intracraneal detectada en la TC (es conveniente el ingreso en UCIP aunque no requiera actuación neuroquirúrgica)

TCE según la repercusión sobre el encéfalo

Traumatismo sin pérdida de conciencia. El trauma puede ir acompañado de cierto grado de somnolencia o tendencia al vómito, y no hay evidencia de lesiones anatomopatológicas a nivel cerebral.

Conmoción cerebral. Junto con la anterior, es la forma más frecuente; constituyen ambas más de dos tercios de la totalidad. Por definición se trata de un fenómeno transitorio, aparecido tras un insulto cerebral, caracterizado por *pérdida de conciencia* debida a disfunción neuronal transitoria, sin que exista evidencia de daño cerebral permanente o anormalidad neurológica. El trastorno de conciencia puede quedar reducido a un estado de obnubilación, con amnesia posterior o, lo más frecuente, ser una auténtica pérdida de la misma. El *diagnóstico* a menudo sólo puede establecerse mediante la evolución del proceso. Puede existir déficit del tono postural, arreflexia, palidez, irregularidades en los ritmos circulatorio y respiratorio, así como reflejo pupilar perezoso e hiporreflexia rotuliana. En pocos minutos se recuperan sucesivamente las funciones vegetativas, la actividad refleja y la conciencia, persistiendo un período de desorientación pero, en otras ocasiones, la pérdida de conciencia puede prolongarse durante horas. Es frecuente que el paciente presente una amnesia lacunar. Pueden aparecer en la fase aguda convulsiones y vómitos pero, tras una etapa de labilidad vegetativa, el paciente se normaliza totalmente en menos de 24 horas. Quedará en observación, preferiblemente en medio hospitalario pero, si el cuadro no ha sido importante, puede ser controlado en el domicilio, observando el estado de conciencia. El *ingreso hospitalario* vendrá indicado por la duración de la pérdida de conciencia (obligatorio si es superior a 5 minutos), motivos sociales, evolutivos o características del trauma (Cuadro 23.19.4).

Contusión y laceración cerebrales (traumatismo craneoencefálico grave). Suelen coexistir distintos patrones (Fig. 23.19.2): edema, isquemia, hemorragia, signos de HE con desviación de línea media y estructuras que pueden conllevar a herniación cerebral, estableciéndose un círculo vicioso que tiende a agravar el proceso. Se exige para clasificar un traumatismo como forma grave no superar 8 puntos en la escala de Glasgow. Aun en formas muy graves pueden no evidenciarse grandes alteraciones macroscópicas (ya que predomina un edema cerebral difuso) y sólo el estudio histológico manifesta lesiones importantes. A menudo se asocian fracturas (bóveda o base) con lesiones de meninges y de vasos intracraneales, que dan lugar a colecciones hemáticas intracraneales. La *sintomatología* comprende pérdida prolongada de conciencia o coma de variable intensidad (expresión del edema cerebral) y puede asociarse a rigidez de descerebración parcial o total pero, con frecuencia, la gravedad del cuadro viene condicionada a la lesión del tronco encefálico.

Figura 23.19.2. Imagen de TC con focos de contusión cerebral, edema y hemorragia en lóbulos frontal y temporal derechos.

Figura 23.19.3. Hematoma epidural postraumático. Típica imagen de lente biconvexa.

Tras una primera fase de flacidez generalizada, la rigidez puede ser fija, intermitente o provocada por pequeños estímulos; los reflejos suelen estar bloqueados por ella. Es frecuente el signo de Babinski.

Signos de gravedad: parálisis pupilar, sobre todo en midriasis, trastornos del ritmo cardíaco y respiratorio, y fiebre. Otros síntomas están en relación con las áreas afectadas: parálisis, trastornos sensoriales, sensitivos, disfasias, convulsiones, etc., sobre todo hemiparesias. La aparición de síntomas de gravedad inmediata con rigidez de descerebración y datos locales sugiere una laceración o lesión directa del cerebro o tronco encefálico, mientras una sintomatología tardía y progresiva es indicativa de hemorragia intracraneal. Pueden aparecer fiebre y alteraciones del ritmo respiratorio por mecanismo central, trastornos temporales del equilibrio hidroelectrolítico con incremento de secreción de hormona antidiurética (retención de agua y sodio). Es frecuente la *gastritis de estrés* con obtención por la sonda nasogástrica de líquido hemático en poso de café; intervienen como factores patogénicos la hiperclorhidria, disminución en la secreción de mucina y los trastornos en la vascularización de la pared gástrica (véase cap. 15.13).

La sintomatología puede prolongarse durante horas, días, semanas o aun meses pero, tras un período de estado, se asiste a una recuperación lenta y progresiva del tono, capacidad motriz, respuesta a estímulos, grado de conciencia y capacidad intelectual, a menudo con crisis sucesivas de somnolencia y obnubilación o de excitabilidad e hipercinesia. En algunas ocasiones la recuperación de traumatismos aparentemente graves ocurre en el curso de muy pocas semanas, con mejorías espectaculares. Esta evolución clínica espontánea no llega a verse en el TCE grave hospitalizado ya que, de manera inmediata, se le somete a ventilación y sedación-relajación, con lo que se pierde prácticamente toda la expresividad clínica del cuadro, debiendo entonces monitorizarse lo mejor posible la situación cerebral.

Hematomas intracraneales

Son complicaciones frecuentes con manifestaciones precoces, localizándose en los espacios extradural, subdural o bien intracerebral.

Hematoma extradural. O epidural, la colección de sangre está situada entre la dura y el cráneo por rotura de los vasos de la meninges, diploe o de los senos venosos y ramas tributarias. La localización de mayor incidencia es la región parietotemporal por afectación de la arteria meníngea media y en región occipital por afectación de senos venosos. Es la *urgencia neuroquirúrgica por excelencia*. Después de un período de latencia (unos minutos o varias horas), a veces sin pérdida previa de la conciencia o tras una conmoción (traumatismo en dos tiempos), se inicia un cuadro de cefaleas, vómitos, somnolencia, coma, signos neurológicos propios de lesión focal, compresión de tronco cerebral o hernia del uncus con midriasis homolateral, hemiparesia contralateral y alteraciones respiratorias y cardiovasculares. Este cuadro puede quedar establecido en el espacio de unas horas, generalmente en menos de un día. Exige un *tratamiento urgente* con eliminación quirúrgica del hematoma y cohibición de la hemorragia. El diagnóstico se comprueba fácilmente por TC craneal con demostración de una típica imagen biconvexa o lenticular (Fig. 23.19.3), pero, si esta exploración no es posible, debe actuarse urgentemente con medidas para disminuir la presión intracraneal y tratamiento quirúrgico, cuya dilación es peligrosa.

Hematoma subdural. Situado en el espacio virtual entre la duramadre y leptomeninges, generalmente acompaña a importantes lesiones del encéfalo, aunque inicialmente puede ser escasamente visible en TC, ya que no suele tener un grosor importante; traduce trasudación sanguínea de un cerebro contusionado, por lo que es signo de TCE grave y factor de mal pronóstico. Se puede presentar también en forma subaguda con sintomatología parecida a la antes expuesta, generalmente acompañando a lesiones importantes de zonas más profundas del encéfalo.

El *hematoma subdural crónico*, aunque raro hoy día por las frecuentes ecografías ante la menor sospecha, tiene interés en el lactante; da lugar a manifestaciones poco específicas, en las que se asocia sintomatología general (vómitos, febrícula, retraso ponderal, anemia) y neurológica (fontanela tensa, macrocefalia, hiperreflexia, hemiparesia, convulsiones, papiledema, irritabilidad), pudiendo ser secundario a trauma del parto, maltrato o postmeningitis. Puede ser bilateral, y se produce por rotura de vasos puente, que unen la corteza con la duramadre y los senos venosos periféricos. Generalmente, se extiende en la zona frontoparieto-temporal; su tamaño es variable y el aspecto de su contenido es distinto según el tiempo de evolución: desde un color sanguinolento en fase inicial a un color amarillo pajizo en fase posterior. Con el tiempo, en este espacio subdural se forman membranas fibrinosas que engloban la colección, dando lugar a pequeñas hemorragias que, sumadas al efecto osmótico ejercido por su contenido hipertónico, aumentan el tamaño y alargan la evolución, motivando fenómenos compresivos con isquemia cortical y grados variables de atrofia. En ocasiones la colección subdural tiene su origen en la salida de LCR a partir de roturas de la aracnoides y, mediante una acción valvular, queda una colección quística. En este caso se denomina *higroma subdural*. Ocasionalmente puede generar hidrocefalia, probablemente por déficit de reabsorción en espacios subaracnoideos y, tardíamente, calcificarse. El *diagnóstico* es ecográfico cuando persiste la fontanela abierta o por TC (Fig. 23.19.4), que comprueba una zona de

Figura 23.19.4. Hematoma subdural crónico evidenciado por zona de menor densidad pericortical.

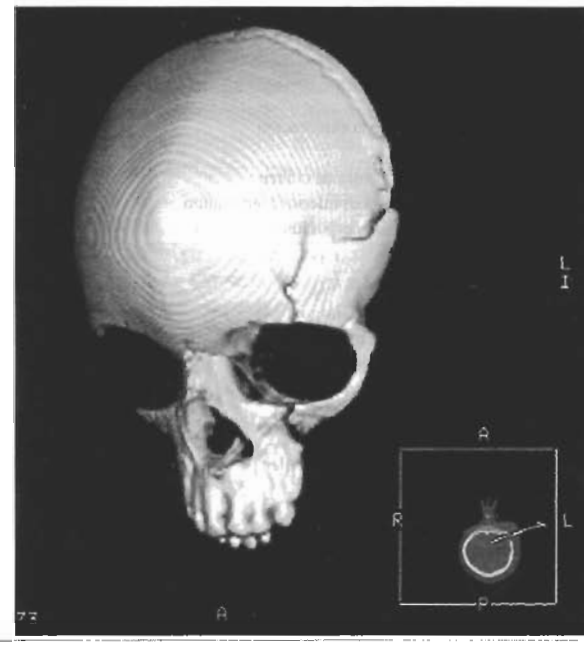


Figura 23.19.5. Reconstrucción (TC): fractura orbitaria, arco cigomático y parietotemporal izquierdos.

hiper o hipodensidad pericortical en la forma aguda o, crónica, respectivamente.

Hematoma intracerebral. Está localizado en el interior de la masa cerebral y asociado a contusión. En la zona de hemorragia se producirá un área de necrosis, reblandecimiento y edema perihematoma, que es lo que irá evolucionando y dañando las estructuras vecinas, que pueden quedar comprometidas en su vascularización produciendo hipoxia y, consecuentemente, más edema, creándose un círculo vicioso de mal pronóstico. Puede ser único o múltiple y de tamaño muy variable está, generalmente, situado por debajo de la corteza en la porción blanca del cerebro, a menudo en comunicación con espacios subaracnoideos y, menos frecuentemente, con espacios ventriculares. La *sintomatología* depende del tamaño y localización de las lesiones concomitantes. Ecografía y TC son definitivas para el diagnóstico. El tratamiento puede ser conservador o procederse al vaciado del hematoma.

Hemorragia intraventricular. Generalmente es secundaria y coexiste con la anterior; por sí sola puede no tener más trascendencia, aunque aparece generalmente en TCE graves, y puede dar secuelas en forma de hidrocefalia al afectar a la circulación del LCR.

Hemorragia subaracnoidea. Aparece acompañando a distintos tipos de TCE con cefaleas, vómitos, obnubilación, signos de irritación meníngea y posibles convulsiones. La punción lumbar, TC y eco craneal establecen el diagnóstico.

TCE según la repercusión ósea (fractura)

Traumatismo acompañado de fractura craneal. El cráneo del niño es blando y elástico, tanto más cuanto más pequeño es, por lo que los traumatismos pueden quedar relativamente mitigados. Unido a la insuficiente calcificación, explica el carácter irregular y caprichoso de las fracturas craneales, que sólo se presentan en el 10%. La gravedad que la fractura añade al traumatismo encefálico depende de sus características, pero en absoluto existe una correlación directa (Fig. 23.19.5).

Fractura lineal. Es la más frecuente y, generalmente, inocua. Los huesos más afectados son el parietal y occipital y es, a veces, de difícil visualización. Una fractura lineal que cruce el trayecto de la arteria meníngea media puede ser especialmente peligrosa, en cuanto a potencial formación de un hematoma epidural. También lo son las fracturas de fosa posterior y las que atraviesen trayectos de senos venosos. La fractura del occipital puede condicionar una rigidez de nuca por espasmo de la musculatura adyacente. Cuando existe una separación evidente (más de 3 mm) entre los bordes de la línea de fractura, debe sospecharse daño de la duramadre.

Fractura diastásica. Consiste en la separación de los huesos del cráneo a lo largo de una sutura o por progresión de una fractura lineal. Ocurre frecuentemente en la sutura lamboidea y en los lactantes. Si no hay rotura vascular, no añade gravedad, aunque puede transformarse en progresiva.

Fracturas de base del cráneo. Más frecuentes en niños mayores que en lactantes, son primarias de los huesos de la base o secundarias a prolongación de una fractura de bóveda, que atraviesa el hueso temporal, etmoides, esfenoides o superficie orbitaria del frontal. La mayoría de ellas son de difícil visualización radiológica y su diagnóstico se realiza por datos clínicos: equimosis y dolor en región mastoidea (*signo de Battle*), hemorragia o licuorraquia a través del conducto auditivo o nariz, hematomas de membrana timpánica, equimosis periorbitaria ("ojos de mapache"), parálisis facial periférica, anosmia, sordera o afectación de nervios craneales principalmente de los pares II, III, IV y VI. La salida de LCR por nariz y oído o el neumoencéfalo son signos diagnósticos inequívocos, mientras que la aparición de hemorragia no siempre va acompañada de fractura. En todos los casos existe *riesgo de meningitis* por contigüidad, ya en forma inmediata y única, o en forma recurrente por persistencia de fístulas entre la cavidad intracraneal y el exterior o cavidades sépticas. Ello es especialmente frecuente en las fracturas de lámina cribosa etmoidal, por la especial adherencia existente en esta región entre meninges y hueso. La *otorrea licuoral* suele ceder espontáneamente en 2-3 días, sin que se produzcan infecciones, siendo de eficacia dudosa la antibioterapia profiláctica durante una semana. Los casos de *rinorrea licuoral* son más peligrosos; se establecerá siempre antibioterapia profiláctica, principalmente antineumocócica, y se deberá llegar a una reparación quirúrgica en cuanto persista más de dos semanas. En caso de parálisis facial pueden administrarse corticoides si su aparición hace sospechar sufrimiento por edema.

Fractura simple con hundimiento. Aun en formas leves puede producirse una zona isquémica localizada, causa de un posible foco epileptógeno. El diagnóstico requiere radiografías en posición anteroposterior lateral o tangenciales, siendo la TC definitiva. Es obligada la intervención cuando existen manifestaciones neurológicas de localización, la depresión supera los 5 mm o la deformidad pueda ocasionar problemas psicológicos. Las fracturas con hundimiento sin solución de continuidad del

Cuadro 23.19.5. Traumatismo craneoencefálico. Grupos de riesgo

Pacientes de bajo riesgo
- Mayores de 3 años
- Glasgow de 15 en el momento de la exploración
- Exploración neurológica normal
- Ausencia de signos físicos de fractura de cráneo
- Sin pérdida de conciencia o si ésta es inferior a un minuto
- Pueden presentar cefalea o vómitos esporádicos

Pacientes de riesgo moderado
- Menores de 3 años
- Alteración del nivel de conciencia (Glasgow 14)
- Pérdida de conciencia mayor de 1 minuto
- Amnesia o convulsión postraumática
- Signos clínicos de fractura de cráneo
- Trauma múltiple o sospecha de lesión cervical
- Intoxicación (drogas, alcohol)
- Portadores de válvula de derivación ventricular
- Antecedentes de enfermedad hemorrágica
- Sospecha de maltrato

Pacientes de alto riesgo
- Déficit neurológico focal
- Depresión del nivel de conciencia (Glasgow < 14)
- Presencia de heridas penetrantes o mecanismo de producción violento
- Signos clínicos de fractura de base del cráneo o fractura deprimida

hueso (*fracturas en pelota de ping-pong*), propias del RN y lactante, no suelen dar complicaciones, pero conviene reducirlas. Las fracturas conminutas con hundimiento, propias de niños algo mayores, pueden asociarse a desgarros durales o de senos venosos, laceraciones o contusiones cerebrales; aumenta el riesgo de infección si la herida está contaminada o hay cuerpos extraños en la misma; en este caso, las lesiones deben ser reparadas pronto por intervención quirúrgica a cielo abierto con escisión de tejidos lesionados, protección antibiótica y posible plastia posterior.

TRATAMIENTO DE LOS TRAUMATISMOS CRANEALES

Es preciso analizar meticulosamente los datos clínicos y exploratorios para clasificar el riesgo del paciente en cuanto a la evolución y consecuencias de su accidente (Cuadro 23.19.5). En los cuadros sin pérdida de conciencia y en la conmoción cerebral recuperada, prescindiendo de que haya o no fractura, se mantendrá una conducta expectante: cuidar el estado general del paciente y mantenerlo en ayunas con aporte líquido por vía endovenosa, cuando la prolongación del proceso así lo aconseje. En el curso de poco tiempo se comprobará la recuperación total. El *traumatismo craneal grave* exige un cuidadoso control del estado general con especial atención al mantenimiento de una buena tensión arterial y oxigenación y enérgicas medidas antiedema cerebral acompañadas, en ocasiones, de tratamiento quirúrgico y rehabilitación posterior.

Medidas generales. Es preciso colocar el plano cuello-cabeza a unos 30º respecto al plano horizontal, evitando posturas de lateralización de la cabeza; se evitarán maniobras, movilizaciones o exploraciones innecesarias, así como otras medidas que puedan enmascarar el cuadro clínico: colirios midriáticos, narcóticos, sedantes; ventilación y oxigenación adecuadas; colocación de sonda naso u orogástrica para evitar vómitos y aspiraciones; profilaxis de la hemorragia gástrica por estrés con bloqueantes H2 o de la bomba de protones; aporte de líquidos a necesidades basales mediante suero fisiológico; mantener la tensión arterial con valores normales o altos, ya que los estados de hipotensión condicionan una disminución del flujo cerebral y mayor daño cerebral (isquémico). Para un eficaz tratamiento de la HE (véase cap. 23.16), que suele acompañar al trauma craneal, debe lograrse una correcta monitorización de los parámetros hemodinámicos, neurológicos y bioquímicos, siendo importante el control de la presión intracraneal (PIC), mediante catéter intraventricular o intraparenquimatoso, para conocer su valor y controlar la eficacia de las medidas terapéuticas, ya sean las medidas generales o las más especificas. La PIC servirá para calcular la presión de perfusión cerebral (PPC), que es la resta de la tensión arterial media menos la PIC, y deberá mantenerse entre 50 y 60 mmHg, en función de la edad del niño. También se pueden administrar anticonvulsivos (hidantoínas, midazolam) durante la primera semana para evitar crisis que empeorarían la evolución. Se iniciará al 2º-3º día alimentación por sonda nasogástrica, orogástrica o transpilórica y, si no fuese posible, alimentación parenteral.

Otros sistemas de monitorización son la medición de la saturación venosa en el golfo de la yugular ($SvjO_2$ = 55-70) del hemisferio más dañado o en el derecho, mediante cateterización retrógrada: las variaciones por encima de la normalidad significaran hiperemia, si son semejantes a la arterial, ausencia de consumo de O_2; cifras bajas, por el contrario, son orientativas de bajo flujo cerebral e isquemia. Es una monitorización útil, que ayuda a indicar o modular la terapia de hiperventilación. Otro método sería la eco Doppler transcraneal, que se basa en la medición incruenta de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, siendo la arteria cerebral media la que mejor lo refleja, y permite valorar el patrón de flujo cerebral en la base craneal (isquemia, hiperemia, vasoespasmo o muerte cerebral) y guiar las estrategias terapéuticas. Técnicas de futuro es la microdiálisis (catéter intracerebral intraparenquimatoso para analizar el metabolismo cerebral de manera continua) y la SPECT.

Medidas específicas para reducir la hipertensión endocraneal. Aunque han sido expuestas a propósito de los comas (véase cap. 23.7) y el síndrome de HE (véase cap. 23.16), es preciso matizarlas aquí. Cabe considerar la *hiperventilación*, si existe patrón hiperémico (con el paciente sedoanalgesiado y curarizado), procurando mantener la $PaCO_2$ en límites de 30 mmHg, mientras los valores de PaO_2 deben superar los 100 mmHg, lo que va a producir una reducción del flujo cerebral alrededor del 30-50%. Se consigue mediante respiración controlada con sedación, analgesia y curarización, aumentando la frecuencia del respirador y/o el volumen corriente. Los agentes osmóticos, por su rápida actuación y gradiente osmótico brusco, se muestran muy eficaces para tratar episodios de hipertensión, si bien pueden aparecer reacciones de rebote; los más empleados son el manitol al 20% a dosis de 0,5 g/kg administrado en 10-20 minutos, pudiendo administrar varias dosis con intervalos de 4 horas y, según el control de la PIC, y el suero salino hipertónico al 3 ó 6%. Los *esteroides* (dexametasona) pueden ser útiles a dosis de 0,6 mg/kg/día/6 h, en contusiones únicas con edema perilesional y efecto masa. La fiebre debe controlarse enérgicamente, ya que aumenta los requerimientos metabólicos del cerebro, aplicando medios físicos (agua fría, ventilador o manta térmica) por toda la superficie corporal. El hecho de tolerarse mejor la hipoxia en estado de *hipotermia* ha inducido a ser utilizada como medio terapéutico, aunque todavía en plan experimental en el ámbito pediátrico. Si, a pesar de estas medidas, persiste una PIC elevada o un deterioro del estado neurológico, debe ensayarse el *coma barbitúrico* terapéutico mediante tiopental (2-5 mg/kg/h) en respiración controlada y con vigilancia extrema de todas las constantes vitales. A tener en cuenta que se produce una vasoplejía farmacológica que provoca hipotensión, siendo importante el control y tratamiento de ésta (inotrópicos), ya que pudiera empeorar la presión de perfusión cerebral, con efectos negativos. Se retiran todas estas medidas de manera paulatina, una vez estabilizada la PIC en valores normales (< 15 cm H_2O). En pacientes con monitorización de la PIC con catéter intraventricular, el drenaje de LCR por el mismo es una muy buena medida para aliviar la HE.

Tratamiento quirúrgico. Será urgente en caso de hematomas que produzcan desplazamientos o compresiones de las estructuras cerebrales. En casos de hemorragia parenquimatosa, puede valorarse su evacuación. *Sistemas de derivación* se aplicarán en hidrocefalia o hematoma subdural crónico. Los sistemas de medición de la PIC intraventricular permiten también tratar la HE drenando LCR. La craniectomía descompresiva con apertura de la duramadre es aceptada como opción terapéutica ante lesiones periféricas en áreas cerebrales poco activas, y ante HE refractaria a otras medidas.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Más del 90% de los TCE vistos en un servicio pediátrico no especializado son benignos, evolucionando favorablemente tras unas horas de observación o un tratamiento sintomático en medio hospitalario o

domiciliario (Cuadro 23.19.4). La mayoría de *exitus* ocurren en las primeras 72 horas del accidente por lesión del tronco, hemorragia o hernias cerebrales, pero el edema cerebral o hematomas secundarios pueden causar la muerte en fase posterior. Los niños pequeños, aun con lesiones graves y manifestaciones de intenso sufrimiento cerebral, pueden alcanzar grados de recuperación superiores a los inicialmente previsibles con un buen soporte de rehabilitación motora y neuropsicológica. La evolución es peor en niños más mayorcitos y con estado de coma prolongado pero, en general, el pronóstico deberá ser reservado siempre. Las complicaciones de mayor interés son:

Síndrome postraumático o postconmocional. Se presenta con cefaleas, vértigos, irritabilidad, fatiga fácil, hipersensibilidad a los ruidos, deficiente capacidad de concentración y memoria. Es raro en la infancia y de difícil valoración.

Déficit neurológicos. Ciertos nervios están especialmente expuestos al trauma, ya sea por lesión directa o edema, especialmente en la fractura de base del cráneo: oculomotores, olfatorio, facial, óptico y acústico. Los déficit de la motricidad, generalmente con hipertonía, pueden ser transitorios o definitivos. La máxima recuperación se logra en los seis primeros meses; al año las lesiones residuales se pueden considerar ya definitivas.

Retraso mental y trastornos de conducta. Sobre todo en la afectación del lóbulo frontal, no es rara la aparición de trastornos de conducta o cambio de personalidad, hiperactividad, acciones impulsivas y otros trastornos psicológicos difíciles de tratar y de pronóstico reservado. Los defectos mentales, dificultades de aprendizaje y alteraciones de memoria, son de mal pronóstico, cuando persisten a los pocos meses.

Epilepsia postraumática. Es difícil precisar su incidencia; más frecuente en los traumas abiertos que en los cerrados y en fracturas con hundimiento. Puede aparecer precoz o tardíamente. Las convulsiones de aparición precoz en las primeras 24 horas se presentan con mayor incidencia en niños menores de cinco años y su existencia no justifica un tratamiento anticomicial prolongado. Cuando persisten más allá de las primeras 48 horas, conviene estudiar el cuadro ya que, hasta un 15%, puede desarrollar epilepsia posteriormente. El tipo de traumatismo, los hallazgos por TC y el trazado del EEG orientarán hacia una actitud terapéutica u otra. Excepcionalmente será precisa la extirpación quirúrgica de la cicatriz cerebral en formas de epilepsia localizada.

Hidrocefalia. Un traumatismo con hemorragia en espacio subaracnoideo puede bloquear las áreas de reabsorción de LCR, desarrollándose una hidrocefalia comunicante. En casos de gran atrofia cerebral, la hidrocefalia puede ser por compensación (*ex vacuo*). En niños pequeños es frecuente la hidrocefalia de tipo obstructivo, que puede ser debida a hemorragia intraventricular.

Secuelas de fracturas. En las de bóveda craneal es posible asistir a un agrandamiento de la línea de fractura (*síndrome de fractura craneal progresiva*). Ocurre sólo en menores de dos años y suele afectar al hueso parietal, originada como consecuencia de una rotura de la dura y herniación de masa cerebral y leptomeninge a través de su defecto, con persistencia de un quiste líquido, que erosiona progresivamente los bordes óseos por transmisión del latido cardíaco. Puede coexistir lesión cerebral subyacente con atrofias o quistes porencefálicos y manifestaciones neurológicas focales. Debe procederse a restauración quirúrgica.

Meningitis recurrente. Está relacionada con licuorraquia nasal u ótica persistente. El microorganismo responsable suele ser el neumococo o estafilococo. El diagnóstico se hace comprobando la salida de LCR mediante una posición adecuada de la cabeza, con técnicas radiológicas o a través de isótopos radiactivos: introducidos en el espacio subaracnoideo, son detectados en fosa nasal. La proporción de glucosa del líquido obtenido confirma su origen. El tratamiento es quirúrgico, si la licuorraquia no cesa espontáneamente en el curso de dos semanas; y también, aunque no se detecte salida de LCR por fosas nasales u oído en pacientes con antecedentes de TCE y meningitis recidivantes, habrá que pensar en la posibilidad de una fístula.

Otras complicaciones. En la fase aguda pueden aparecer trastornos hidroelectrolíticos con alteración de la osmolaridad plasmática y diabetes insípida o secreción inadecuada de hormona antidiurética, generalmente transitoria; edema pulmonar neurogénico; y también trastornos transitorios en el control de esfínteres y fiebre de origen central.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcalá PJ, Aranaz J, Flores J et al. Utilidad diagnóstica de la radiografía en el traumatismo craneal. *An Pediatr* 2004; 60: 561-8.
- Bullock RM, Chesnut R, Clifton GL et al. Management and prognosis of severe traumatic brain injury, part 1: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000; 17: 451-3.
- Casado J, Martínez A. Traumatismos craneoencefálicos. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel, 2003. p. 1901-25.
- Domínguez P, de Lucas N, Balcells J et al. Asistencia inicial al trauma pediátrico y reanimación cardiopulmonar. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 527-50.
- Fernández A, Palomeque A, Cambra FJ et al. Traumatismo craneoencefálico grave en el paciente pediátrico. Evaluación de la neuroimagen y monitorización de la presión intracraneal como factores pronósticos. *Medicina Intensiva* 2001; 25: 8-13.
- García JJ. Exploraciones radiológicas en el traumatismo craneal en la infancia, ¿cuáles? *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 460-3.
- Khanna S, Davis D, Peterson B et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracraneal hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000; 28: 1144-51.
- Marmarou A, Fatouros PP, Barzó P et al. Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 183-93.
- Morris MW, Smith S, Cressman J et al. Evaluación de lactantes con hematoma subdural sin signos externos de malos tratos. *Pediatrics* (ed esp) 2000; 49: 166-71.
- Palomeque A, Cambra FJ, Pons M. Traumatismo craneoencefálico grave. En: López-Herce J, Calvo C, Lorente MJ et al. Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos. Madrid: PublMed, 2004. p. 162-72.
- Palomeque A, Pastor X. Afecciones traumáticas y vasculares del encéfalo. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Reece RM. Serge R. Childhood head injuries: accidental or inflicted? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 11-5.
- Ruano D, Martino R. Traumatismo craneoencefálico. En: Benito J, Luaces C, Mintegui S, Pou J. Tratado de Urgencias de Pediatría. Madrid: Ergon, 2005. p. 595-602.
- Sánchez J, Benito J, Mintegui S. Traumatismo craneoencefálico. Indicaciones para el ingreso, la observación y el alta. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 464-6.
- World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, and the Paediatric Intensive Care Society UK. Guidelines for the medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (Suppl): S1-74.

23.20 Afecciones vasculares del encéfalo

A. Palomeque, M. Pons-Odena

La OMS define el accidente vascular cerebral (*stroke* para los anglófonos) como el síndrome clínico caracterizado por la aparición rápida de signos focales o generalizados de disfunción cerebral de duración superior a 24 horas o causante de muerte sin otra causa aparente que un origen vascular. Cuando la duración es inferior a las 24 horas se catalogan como accidentes isquémicos transitorios (AIT). La incidencia del accidente cerebrovascular agudo en la infancia oscila según los diferentes estudios entre 1,2 y 2,5/100.000 niños/año. Esta cifra se dobla al considerar el material necrópsico, lo que advierte sobre la posibilidad de frecuentes errores diagnósticos. La existencia de exploraciones atraumáticas como la ecografía transfontanelar, el Doppler transtemporal o TC y, sobre todo, la angiorresonancia magnética (angioRM), han contribuido en el último decenio a facilitar su diagnóstico y monitorización.

Clasificación. Es difícil en los procesos vasculares en la infancia en cuanto a su etiopatogenia por la frecuencia con que pasan sin diagnosticar en el curso de otras enfermedades, por la sintomatología muy variable y por el carácter mixto que a menudo presentan. El Cuadro 23.20.1. expone una sistemática según Farmer de las afecciones ligadas a patología vascular. Entre todas ellas cabe destacar: malformaciones congénitas, infecciones, traumatismos, enfermedades hematológicas, alteraciones vasculares de las colagenosis y procesos metabólicos como diabetes mellitus o la homocistinuria. A diferencia del adulto, el ateroma de las arterias cerebrales es raro. La forma más frecuente de enfermedad vascular es la hemorragia por malformaciones arteriovenosas o aneurismas, aunque estos últimos son más frecuentes en edades posteriores. La *patología oclusiva*, menos frecuente que la hemorrágica, con predominio de la localización arterial sobre la venosa, puede deberse a múltiples causas, pero las más frecuentes son las cardiopatías congénitas (19% en el registro canadiense de lesiones vasculares en la infancia). Presentan mayor predisposición a las enfermedades vasculares los prematuros y los pacientes afectos de enfermedades hematológicas, frecuentemente acompañadas de coagulopatías (véase cap. 18.12). Finalmente, no es raro ver complicaciones vasculares asociadas a la depranocitosis.

Cuadro 23.20.1. Patología vascular cerebral

Enfermedad oclusiva vascular
- Trombosis de senos venosos
  - Meningitis. Infecciones faciales, óticas o sinusales
  - Deshidratación. Malnutrición
  - Leucemias, policitemia, trombocitopenias, drepanocitosis
  - Neoplasias
  - Cardiopatías congénitas
  - Encefalopatía por plomo
  - Embarazo. Contraceptivos orales
- Trombosis arterial
  - Idiopática
  - Aneurisma disecante
  - Aterosclerosis (progresiva)
  - Cardiopatías congénitas cianóticas
  - Arteritis cerebrales
    - Enfermedad del arañazo de gato
    - Granulomatosa (enfermedad de Takayasu)
    - Sífilis. Tuberculosis. Micoplasma. Borrelia. Otras infecciones
  - Enfermedades del colágeno
    - Poliarteritis nudosa. LES. Dermatomiositis
  - Drogadicción. Traumatismos vasculares
  - Complicación de arteriografía
  - Enfermedades extraarteriales
    - Abscesos retrofaríngeos
    - Tumores de la base del cráneo
    - Displasias óseas craneanas
  - Acodaduras y bucles vasculares
  - Enfermedad de Moya-Moya
  - Displasia fibromuscular
  - Drepanocitosis
  - Radiaciones. Anticonceptivos orales
  - Diabetes mellitus. Homocistinuria
  - Inflamaciones intestinales crónicas
- Embolia cerebral
  - Fibrilaciones y otras arritmias
  - Cardiopatías reumáticas y congénitas
  - Trombosis coronaria. Endocarditis aguda o subaguda
  - Complicaciones de cirugía torácica o cuello (embolia gaseosa)
  - Neumonía o abscesos pulmonares. Parasitosis
  - Embolias grasas y por fracturas óseas
  - Tumores. Drogadicción

Hemorragia intracraneal
- Neonatal (subdural, intraventricular, subependimaria)
- Malformaciones arterio-venosas. Aneurismas
- Traumas
  - Fístula de seno cavernoso. Hematoma subdural y epidural
- Hemopatías
  - Leucemia. Púrpura trombocitopénica
  - Anemia aplásica. Hemofilia
  - Púrpura anafiláctica. Trombocitosis
  - Síndrome hemolítico-urémico
- Hipertensión arterial
- Hepatopatías. Terapéutica anticoagulante
- Tumores intracraneales
- Déficit vitamínicos extremos (B, C, K)
- Encefalopatías tóxicas o infecciosas

Enfermedad oclusiva vascular

La oclusión arterial o venosa produce un déficit en el aporte de oxígeno al parénquima cerebral, que da lugar a zonas de necrosis (encefalomalacia) con reacción inflamatoria y edema a nivel de los tejidos vecinos. La curación tiene lugar mediante fagocitosis del tejido necrosado y formación de una zona cicatricial.

Trombosis de los senos durales y venas cerebrales. La obstrucción del retorno circulatorio produce, inicialmente, edema cerebral y, secundariamente, pueden aparecer zonas de infarto hemorrágico. Su incidencia ha descendido notablemente debido al mejor tratamiento de las infecciones, siendo por tanto, hoy en día, rara la trombosis venosa por contigüidad de una mastoiditis o sinusitis. Las cardiopatías congénitas cianóticas no tratadas son una causa debido a la policitemia, como puede ocurrir también en las leucemias. Su incidencia se estima en 0,67 casos por 100.000 niños/año. El *cuadro clínico* suele ser menos dramático que el de la obstrucción arterial, aun cuando ello depende del vaso afectado, rapidez de la instauración y enfermedad primaria desencadenante. La compensación a través de la circulación colateral puede facilitar que curse de forma subaguda o incluso pueda llegar a pasar asintomáticamente. La presentación aguda suele acompañarse de convulsiones, déficit motor focal y síntomas de HE, como cefalea y trastornos de conciencia. La trombosis cerebral venosa profunda se caracteriza por depresión del nivel de conciencia, postura de descerebración, síntomas psiquiátricos debido a la presencia de infartos talámicos y afectación de la sustancia blanca. La *trombosis del seno cavernoso* motiva exoftalmos, edemas palpebral y conjuntival, así como afectación de los pares craneales III, IV, VI y las dos primeras ramas del trigémino. La presentación subaguda puede llegar a durar 3 semanas siendo cefalea, vómitos, mareo o anorexia los síntomas más frecuentes.

En el hemograma es frecuente la asociación de anemia microcítica en la mitad de los casos y la fórmula leucocitaria suele permanecer normal o presentar leucocitosis con polinucleosis; el LCR con frecuencia es xantocrómico, hemorrágico y con pleocitosis, aun en ausencia de meningitis. La TC evidencia zonas de infarto, con densidad disminuida y reacción edematosa, que suelen asociar focos hemorrágicos secundarios, pero puede llegar a ser normal en un 40% de casos; en la tomografía con con-

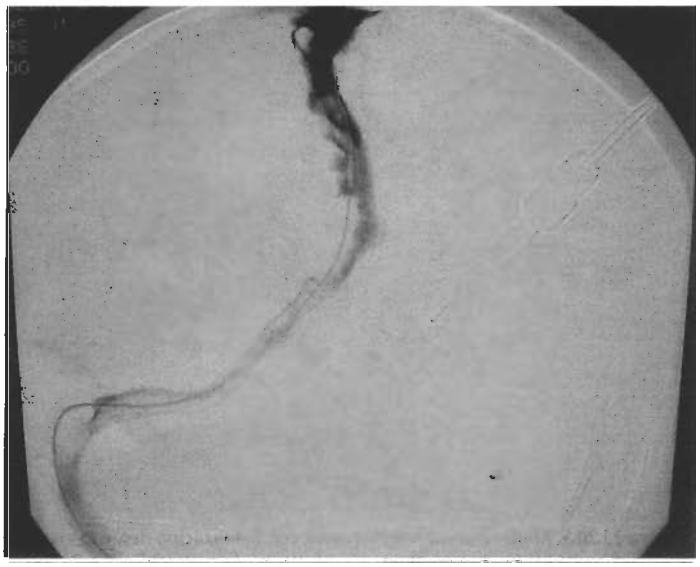


Figura 23.20.1. Cateterismo con instilación de urocinasa para permeabilizar el seno longitudinal.

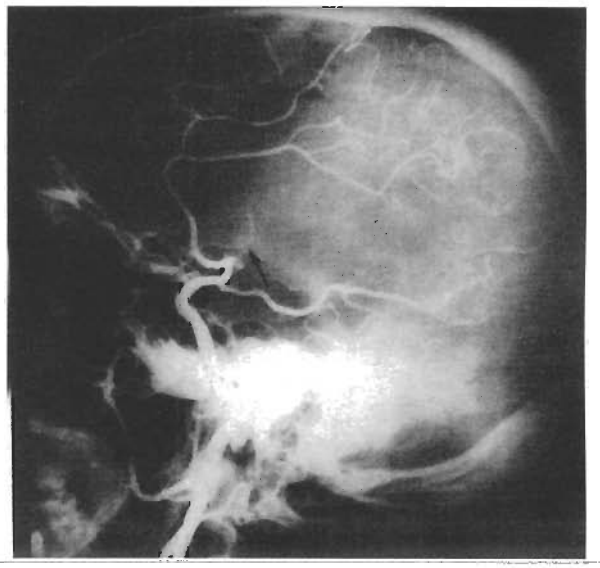


Figura 23.20.2. Trombosis de la arteria cerebral media.

traste puede observarse mejor el signo de delta, déficit de relleno en el *seno longitudinal posterior* (Fig. 23.20.1). La angioRM puede ser de gran ayuda, pero pueden existir artefactos del flujo que dificulten el diagnóstico. Las pruebas con mayor fiabilidad son la venografía TC y la angiografía por sustración digital.

Es posible identificar trombofilias, como la mutación 20210 GA del gen de la protrombina, la mutación MTHFR C677T, los déficit de proteína C o S o el factor V de Leiden, que pueden debutar como trombosis venosa cerebral, especialmente en la adolescencia asociadas a afecciones intercurrentes (deshidratación, infecciones óticas) o al uso de anticonceptivos.

Trombosis arterial. Da lugar a lesiones cerebrales por isquemia, dependiendo la clínica en función de la zona cerebral irrigada por el vaso ocluido, posible compensación por circulación colateral y rapidez de instauración. Las causas más corrientes son:, arteritis infecciosas (por ejemplo, la varicela, incluso se han descrito caso post-vacunales), traumatismos con disección de la arteria carótida, abuso de drogas como la cocaína, colagenosis (principalmente el lupus eritematoso). La drepanocitosis es una etiología frecuente en ciertos países, que empieza a ser prevalente en España debido a la inmigración. El desarrollo de la oxigenación por membrana extracorpórea, técnica que precisa el acceso arterial por la carótida y, habitualmente su ligadura posterior, es una etiología de reciente aparición en nuestro entorno. La asociación a trombofilias sólo ha podido establecerse de forma significativa para el déficit de proteína C y la mutación MTHFR C677T en un estudio de metaanálisis. La *clínica* depende de la enfermedad causal y del área afectada, destacando la aparición de convulsiones, parálisis, trastornos sensoriales y signos motores focales. El cuadro típico es la hemiplejía aguda secundaria a *numerosas etiologías*: deshidratación, infecciones, epilepsia, vasculopatías, traumatismos, hemorragias y tumor, pero a veces la etiopatogenia permanece desconocida. La asociación de vértigo, ataxia, nistagmo y disartria, evocará una posible oclusión del sistema vértebro-basilar, excepcional en la edad pediátrica.

Entre las *exploraciones complementarias*, la más rápida y definitiva es la RM, en especial si se utilizan las técnicas de difusión (DWI) que detectan con gran precocidad la isquemia cerebral; actualmente la guía de práctica clínica realizada por el *Royal College of Physicians* recomienda su realización durante las primeras 48 horas. La TC puede mostrar zonas de infarto con edema pasadas 24-48 horas que podrán evolucionar en varias semanas a formaciones quísticas porencefálicas. La arteriografía en fase inicial muestra obstrucción del vaso ocluido (Fig. 23.20.2) y, en fase posterior, circulación colateral. Entre otras exploraciones recomendadas en esta fase inicial se encuentran la ecocardiografía y el estudio de las vasculaturas cerebral proximal y cervical para descartar la disección arterial. El examen de LCR muestra a veces ligera

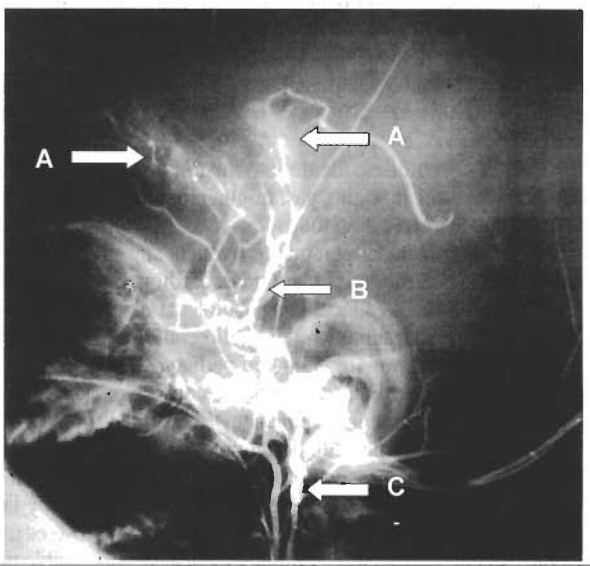


Figura 23.20.3. Reducciones concéntricas de calibre en carótida interna (C). Sifón carotídeo y cerebral media arrosariada (B). Circulación colateral en forma de humo (circulación de Moya-Moya) (A). Vascularización compensatoria desde la carótida externa.

pleocitosis y el EEG, lentificación focal o generalizada pero son exploraciones muy inespecíficas.

La *clasificación* pediátrica más reciente de las trombosis arteriales basada en la clasificación TOAST de los adultos las divide en ocho apartados en base a la terapéutica que se debe realizar:

Depranocitosis: causa prevenible y tratable más frecuente en el mundo. *Cardioembólica:* con porcentaje más elevado en los estudios epidemiológicos. *Síndrome de Moya-Moya:* caracterizado por hemiplejías recurrentes asociadas a convulsiones y deterioro mental progresivo. Se acompaña de estenosis progresiva de la carótida interna (Fig. 23.20.3) con formación de telangiectasias compensadoras en la región de los ganglios basales, que ofrecen una imagen característica de "penacho de humo" en la angiografía. En ocasiones se asocia a otros síndromes (Down), a displasia fibromuscular o a una vasculopatía más generalizada, como podría ser el caso de la asociación con el síndrome de Alagille. *Disección arterial:* causa corriente son los traumatismos en región cervical, con desarrollo de disección carotídea o vertebral; excepcionalmente se observan bucles o acodaduras de carótida que faciliten la oclusión vascular (Fig. 23.20.4). *Arteriopatía esteno-oclusiva:* hallazgo más frecuente en las arterias cerebrales proximales, en especial tras procesos infecciosos. *Otras etiologías:* se incluyen enfermedades de baja

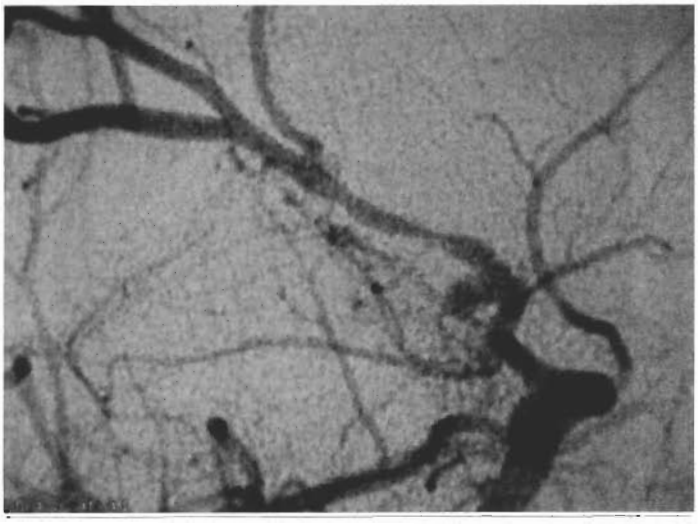


Figura 23.20.4. Reconstrucción en 3D de aneurisma de la arteria cerebral media.

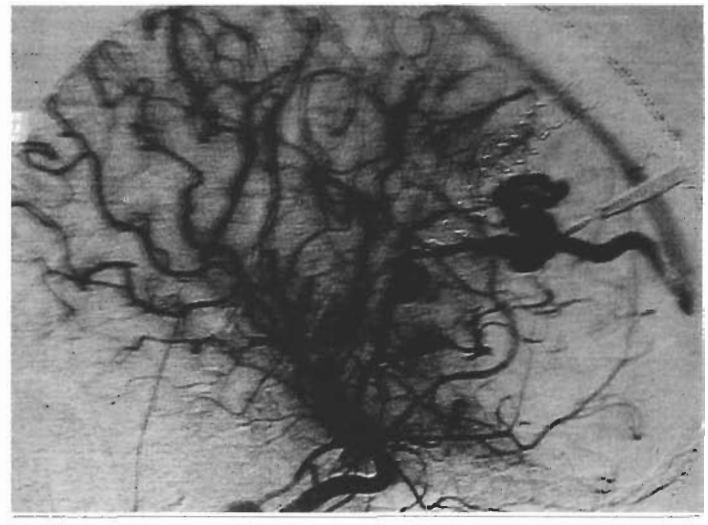


Figura 23.20.5. Malformación arteriovenosa con fistulización desde la arteria cerebral media al seno longitudinal.

frecuencia (vasculitis cerebral). *Probable origen multifactorial:* trombofilias, antecedente de varicela sin signos de arteritis, HTA sin evidencia de afectación de pequeños vasos. *Etiología indeterminada:* apartado habitual en cualquier clasificación a pesar de un estudio exhaustivo con los últimos avances.

Embolia cerebral. Se trata de la oclusión de un vaso arterial por trombo, bacterias, parásitos, aire, gas, fragmento tumoral o cuerpos extraños. Aunque puede aparecer en todos los vasos, la arteria cerebral media y sus ramas son las afectadas con mayor frecuencia y entre todas las causas predominan las cardiopatías cianóticas, cardiopatías con arritmias y formación de trombos. La endocarditis puede ser también origen de émbolos, así como la lesión traumática del cuello con disección de la arteria carótida, aunque es menos frecuente en pediatría. La *clínica* suele ser aguda: convulsiones, pérdida transitoria de conciencia, cefaleas y trastornos de tipo motor, a menudo hemipléjico. En el embolismo graso secundario a fracturas, tras un período de latencia de 12-48 horas, aparecen manifestaciones respiratorias y, posteriormente (aunque pueden precederlas), neurológicas; la aparición de petequias en el tronco y las conjuntivas suele ser altamente sugestiva. El embolismo gaseoso es más frecuente con las nuevas técnicas de cirugía torácica, siendo posible también durante la cateterización de grandes vasos venosos. La angiografía confirma la obstrucción arterial, mientras la TC muestra la zona infartada como áreas de menor densidad. La exploración ecocardiográfica detallada, a ser posible transesofágica, es fundamental ante la sospecha de tromboembolismo cerebral.

Hemorragia intracraneal

Se produce por una lesión de los vasos, que permite la extravasación de sangre en el cerebro, ventrículos, espacios subaracnoideos, subdurales o epidurales. La hemorragia del RN (véase cap. 2.17) y la subaracnoidea en niños mayores son las más conocidas. La causa más frecuente es, indiscutiblemente, el *trauma craneal* (véase cap. 23.19), pero también ocurre en pacientes con malformaciones arteriovenosas, aneurismas, discrasias sanguíneas, encefalopatías tóxicas o infecciosas, hipertensión sistémica y como complicación de carencias vitamínicas o medicación anticoagulante. La *hemorragia subaracnoidea*, pasado el período de RN, suele cursar en forma aguda con un síndrome de hipertensión intracraneal e irritación meníngea con cefaleas, vómitos, trastornos de conciencia, convulsiones, rigidez de nuca, etc. Puede existir fiebre y trastornos motores dependientes de la localización. Suele comprobarse leucocitosis con predominio de polimorfonucleares, albuminuria e hiperglucemia con glucosuria. El EEG puede dar lugar a manifestaciones parecidas a los traumatismos, signos de focalidad o silencio eléctrico en los hematomas subdurales. El *diagnóstico* es confirmado por los métodos de imagen y la punción. Tanto la persistencia de sangre en LCR, dejándolo fluir ininterrumpidamente como la existencia de un líquido xantocrómico, hablan en favor de hemorragia reciente o antigua, respectivamente. A veces se halla solamente hiperalbuminorraquia.

Malformaciones vasculares. Constituyen la etiología prevalente de las hemorragias intracraneales, sobre todo en niños mayores. Pueden ser congénitas, postraumáticas o postinfecciosas. Las malformaciones arteriovenosas congénitas son las más frecuentes (30-40% de los casos) en forma de aglomerados vasculares, arteriales, capilares y venosos (Fig. 23.20.5), a menudo con trayectos fistulosos rodeados de tejido fibroso, no siendo excepcionales las calcificaciones. Son de tamaño muy variable: desde lesiones mínimas, hasta malformaciones complejas, que abarcan todo un lóbulo o un hemisferio del cerebro. Con el tiempo pueden disminuir de tamaño, mantenerse o sufrir un crecimiento importante. Afectan la línea media y los hemisferios, siendo excepcionales en el tronco cerebral y médula. Pueden debutar como sangrado (50%), como efecto masa sobre estructuras vecinas (con convulsiones, cefaleas, foco neurológico) o con fenómenos de robo (con afectación hemodinámica, sobre todo en el RN o lactante). El riesgo de hemorragia está relacionado con un drenaje venoso restrictivo.

Malformaciones de la línea media. Suelen formar anastomosis directas entre las arterias cerebral posterior o cerebelosa superior y la gran vena de Galeno. La *clínica* es distinta según el tipo de comunicación y la edad. En el período neonatal puede aparecer insuficiencia cardíaca por el paso masivo de sangre arterial hacia el sistema venoso, llegando en ocasiones a generar un cuadro de hipertensión pulmonar por circulación hiperdinámica; en la primera infancia los fenómenos cardíacos son menos frecuentes, mientras la compresión de las estructuras adyacentes por la vena de Galeno agrandada da lugar a hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio; en niños mayores son más frecuentes las cefaleas y hemorragias subaracnoideas. En todos los casos pueden presentarse vómitos, convulsiones, trastornos motores y edema de papila, siendo frecuente la auscultación de un soplo craneal. El ECG mostrará los signos propios de sobrecarga cardíaca; la oximetría de la vena yugular es superior a la normal y la TC evidencia el desplazamiento del acueducto de Silvio hacia abajo y el III ventrículo hacia adelante, así como la presencia de la malformación que puede confirmarse por la angioRM o arteriografía.

Malformaciones hemisféricas. Suelen presentarse clínicamente en escolares o adolescentes. Aunque existe el antecedente de cefaleas recurrentes, no suele hacerse el diagnóstico hasta que se presenta una hemorragia subaracnoidea. La única manifestación puede ser la existencia de una epilepsia focal rebelde, a menudo progresiva. La localización más frecuente es en las ramas de la arteria cerebral media. La *sintomatología* corresponde a la afectación de la corteza cerebral, excepto las malformaciones de la fosa posterior, que suelen acompañarse de un síndrome cerebeloso. Es posible la auscultación de un soplo craneal rudo, que de-

Figura 23.20.6. Arteriografía cerebral mostrando típica imagen de aneurisma.

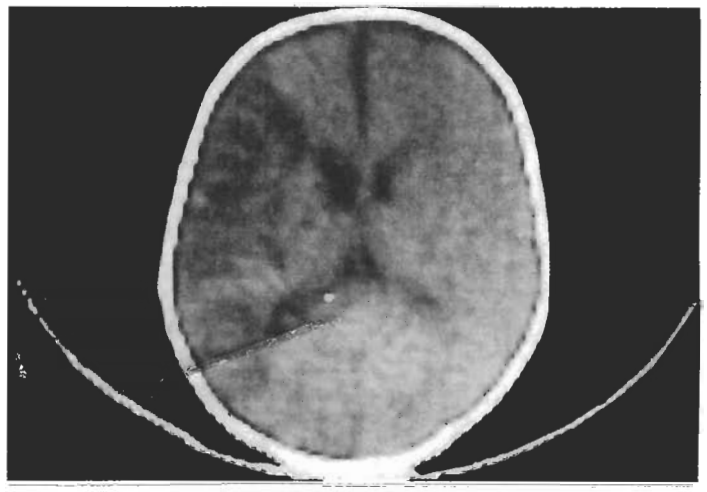


Figura 23.20.7. Atrofia córtico-subcortical secundaria a infarto cerebral.

saparece al comprimir la carótida. Orienta a veces el diagnóstico la existencia de angiomas del cuero cabelludo (síndrome de Sturge-Weber) o dilatación venosa craneal. La angioRM o arteriografía confirmarán, sólo en algunos casos, el diagnóstico, ya que con frecuencia las anomalías arterio-venosas tienen una escasa comunicación con la circulación general. El EEG puede mostrar focalidad.

Fístula traumática arteriovenosa. Muy rara, es debida a un traumatismo en la base del cráneo con desgarro de la arteria carótida en el interior del seno cavernoso. Existe exoftalmos pulsátil y soplo intracraneal, con afectación de las dos primeras ramas del trigémino, así como de los pares III, IV y VI. La arteriografía de carótida evidencia el diagnóstico al aparecer el seno cavernoso y las venas oftálmicas y yugular en plena fase arterial.

Aneurismas intracraneales. En la edad infantil son causa poco frecuente de hemorragia intracraneal. Pueden estar situados en el polígono de Willis o en las bifurcaciones de vasos pequeños. Son debidos a defectos de desarrollo de la capa media de las arterias que, especialmente en los lugares de bifurcación, dejan puntos de menor resistencia. La aterosclerosis y la hipertensión, generalmente pasada la edad pediátrica, pueden poner de manifiesto lesiones latentes. Los aneurismas congénitos pueden asociarse a coartación de aorta y riñón poliquístico congénito; los adquiridos pueden tener su origen en embolias sépticas o micóticas. Todos ellos se rompen con facilidad al adquirir cierto tamaño. La *clínica* ofrecerá, bien un síndrome compresivo focal por afectación de estructuras vecinas o, más a menudo, un cuadro de hemorragia intracraneal en espacio subaracnoideo, subdural, tejido cerebral o ventrículos. A menudo, tras esfuerzos físicos, se presenta un cuadro agudo de cefaleas, vómitos, confusión mental, convulsiones, trastornos motores, afasias u otra sintomatología focal.

Miscelánea. Las hemorragias intraventriculares fuera del período neonatal suelen ser secundarias a traumatismos o abertura de hemorragias parenquimatosas al ventrículo, pero también pueden producirse en pacientes portadores de derivación ventriculoperitoneal por adherencias del catéter a los plexos coroideos que sangrarán cuando se intente cambiar por disfunción valvular. La crisis hipertensiva no es habitual en el niño, pero en afectos de insuficiencia renal crónica puede presentarse encefalopatía hipertensiva y, ocasionalmente, hemorragia cerebral. En el contexto de infección grave con alteración de la coagulación y plaquetopenia, también puede observarse hemorragia cerebral aguda, que se puede presentar de forma brusca con clínica de herniación transtentorial o subfacial.

Diagnóstico. La enfermedad vascular cerebral a menudo plantea dudas diagnósticas con procesos de otra etiología. Como cualquier otra enfermedad, la anamnesis detallada de los antecedentes familiares, personales y patológicos, puede ofrecer pistas. Aunque la exploración clínica, *a priori*, está perdiendo campo frente a la *neuroimagen*, no se debe olvidar, por ejemplo que, desde la simple inspección de lesiones cutáneas asociadas hasta la auscultación de un soplo cardíaco o en la fontanela pueden orientar un diagnóstico etiológico. Las *investigaciones complementarias* comprenden también: estudio hematológico (hemograma, extensión buscando esquistocitos, VSG, función plaquetaria), ionograma, funciones hepática y renal, amonio, aminoacidemia, uratos, homocistinemia y pruebas de coagulación, incluyendo determinación de las proteínas C y S, antitrombina III, factor de Leiden o resistencia a la activación de la proteína C, y anticuerpos anticardiolipina y lúpico, estudios microbiológico y cardiológico. Con todo, un notable porcentaje de patología supuestamente vascular permanece con etiología desconocida. En la propia casuística, el 33% son malformativas; el 13%, alteración de la coagulación; el 10%, varias y, hasta el 44%, de origen desconocido). La TC como primera elección y la angioRM son de gran utilidad para evidenciar hemorragias, aneurismas y malformaciones vasculares o confirmar zonas de infarto (Figs. 23.20.6 y 23.20.7), pero la arteriografía será la exploración definitiva, habitualmente imprescindible para el neurocirujano cuando se plantea un abordaje quirúrgico de la lesión. La eco-Doppler transcraneal puede aportar información en el diagnóstico, pero precisa un alto grado de experiencia; en cambio, puede ser de utilidad en la valoración y seguimiento del vasoespasmo en la hemorragia subaracnoidea. El diagnóstico diferencial inicial puede ser amplio, y habrá que diferenciarla del absceso cerebral y tumores que, ocasionalmente, pueden manifestarse en forma aguda, traumatismos craneales de causa conocida o negados por la familia, de la epilepsia y de la meningitis.

Pronóstico. Es muy variable según la etiología, forma clínica y precocidad en el diagnóstico y tratamiento. Con valoración inferior a 8 en la escala de Glasgow y si hay alteraciones pupilares, el pronóstico se plantea de alto riesgo vital y casi obligadas secuelas neurológicas. Las trombosis de senos venosos y durales tienen un pronóstico reservado o malo, sobre todo a nivel del longitudinal superior, conduciendo a una muerte rápida, un cuadro de grave déficit neurológico o convulsiones, aunque el tratamiento trombolítico *in situ* mediante catéter ha sido eficaz en casos clínicos puntuales. La trombosis por contigüidad del proceso infeccioso ha mejorado mucho su pronóstico con los antibióticos, pero puede llegar a ser precisa la mastoidectomía. La trombosis arterial tiene un pronóstico muy reservado, dependiendo del factor etiológico y la extensión de las lesiones. Alrededor de una cuarta parte de los niños con trombosis secundaria a una cardiopatía cianótica quedará con parálisis, convulsiones o retraso mental. Asimismo, el embolismo cerebral, en general, presenta un 25% de mortalidad y la mitad de los supervivientes quedan con graves secuelas. Las hemorragias intracraneales masivas pueden dar lugar a muerte en fase aguda, mientras las hemorragias pequeñas y de repetición originan un progresivo deterioro neurológico. Las hemorragias subaracnoideas secundarias a rotura de un aneurisma pueden ser mortales, especialmente por la aparición de un vasoespamo arterial secundario; en cambio, las subaracnoideas de etiología desconocida o traumática sue-

Figura 23.20.8. Malformación arteriovenosa pre y post embolización.

len tener mejor pronóstico; las secundarias a malformaciones arteriovenosas de convexidad producen lesiones mínimas y repetidas y conducen a una encefalopatía progresiva.

Tratamiento. Siempre que sea posible será etiológico. Sin embargo, en la mayoría de los casos se limitará a *medidas de sostén y sintomáticas*. Con excepción de los pacientes con hemorragia intracraneal importante o hipertensión arterial, el medicamento más eficaz es la *heparina de bajo peso molecular*, aunque la experiencia pediátrica sea limitada. Se cuidará el necesario aporte de líquidos y electrolitos, utilizando la vía EV, cuando el paciente se encuentre inconsciente o el estado circulatorio y metabólico lo exija. Es preferible la alimentación enteral por sonda nasogástrica o transpilórica si es posible, o finalmente por vía parenteral si se ha instaurado un íleo paralítico. Se administrará un antibiótico especifico, cuando la afección tenga un origen infeccioso y se conozca el germen patógeno causal de la enfermedad, pero el uso en plan profiláctico puede dar lugar a sobreinfección por microorganismos resistentes; en ocasiones el desbridamiento quirúrgico de la mastoides o un seno paranasal puede ser necesario. El *tratamiento anticonvulsivo* es importante. Se administrarán en la fase aguda preferentemente hidantoínas, barbitúricos, siendo útil también la infusión EV continua de midazolam; en casos excepcionales, puede requerirse tiopental sódico para controlar la hipertensión endocraneal. La *terapéutica de la hipertensión intracraneal* será similar a la ya adelantada en el TCE (véase cap. 23.16), aunque existirán algunas diferencias. Por ejemplo en las hemorragias subaracnoideas en las que se postula la *terapia de la triple HHH* (hemodilución, hipervolemia, hiperventilación), junto con el nimodipino, en infusión continua.

En la *trombosis de los senos venosos* hay que mantener el estado general (aporte hidroelectrolítico adecuado), administrar dexametasona, anticonvulsivantes y antibióticos si es producida por contigüidad a una infección. La anticoagulación con heparina sódica o heparina de bajo peso molecular deben utilizarse excepto si hay un infarto hemorrágico. Algunos autores preconizan en los casos refractarios el uso de fibrinolíticos (urocinasa o estreptocinasa), tanto de forma sistémica como administrados localmente mediante cateterismo de los vasos cerebrales. Para las *trombosis arteriales* en la guía de práctica clínica del *Royal College of Physicians*, se recomienda AAS a 5 mg/kg/día siempre que se haya excluido la hemorragia craneal y la drepanocitosis. En la segunda se recomienda reducir los niveles de Hb S por debajo del 30% en la fase aguda. En relación a la etiología cardioembólica, la anticoagulación presenta controversia, por lo que se recomienda consensuar la terapia conjuntamente con el neurólogo y el cardiólogo pediátrico. La anticoagulación está indicada en las disecciones arteriales extracraneales. Los fibrinolíticos se han mostrado efectivos en adultos, y con escaso riesgo de sangrado si se utilizan durante las primeras 6 horas del accidente vascular; las experiencias pediátricas publicadas recogen una eficacia del 80% en la resolución del coágulo, pero con riesgo de hemorragia en más del 50% de los pacientes.

Referente a la *prevención*, en los pacientes afectos de depranocitosis se está estudiando la eficacia profiláctica de la hidroxiurea en la aparición de trombosis cerebrales; después de un primer accidente vascular, existe un 50% de probabilidades de repetir un nuevo evento por lo que se recomienda el uso de periódicas transfusiones para mantener los niveles de hemoglobina S por debajo del 50%. Algunos autores plantean valorar un posible trasplante de médula ósea en estos pacientes (véase cap. 18.5). En la arteriopatía cerebral (excluido el Moya-Moya y la drepanocitosis) se recomienda mantener AAS entre 1-3 mg/kg/día. La anticoagulación se recomienda mantenerla hasta la evidencia de curación del vaso o un máximo de 6 meses en los pacientes con disección arterial o trombosis venosa cerebral, y debería iniciarse en los pacientes que reincidan a pesar de la profilaxis con aspirina

El cateterismo, no sólo es diagnóstico, sino que también ofrece respuestas terapéuticas (Fig. 23.20.8) (embolización) en múltiples cuadros hemorrágicos malformativos o aneurismáticos. En las *hemorragias subaracnoideas* cabe el tratamiento sintomático (nimodipino en la hipertensión arterial y prevención del vasoespasmo arterial) y quirúrgico (cuando son debidas a aneurismas o malformaciones). En el síndrome de Moya-Moya se recomienda la valoración en un centro con experiencia en revascularización. En la fase de secuelas será fundamental el tratamiento fisioterápico y el anticomicial. En casos excepcionales, con hemiplejía y hemiconvulsiones rebeldes, se considerará la posibilidad de una hemiesferectomía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adamsbaum C, Rolland Y, Husson B. Pediatric neuroimaging emergencies. *J Neuroradiol* 2004; 31: 272-80.
- Agner C, Weig SG. Arterial dissection and stroke following child abuse: case report and review of the literature. *Child Nerv Syst* 2005; 21: 416-20.
- Boardman JP, Ganesan V, Rutherford MA et al. Correlaciones de las imágenes de la resonancia magnética con la hemiparesia tras el ictus de la arteria cerebral media en recién nacidos y niños. *Pediatrics* (ed. esp) 2005; 59: 95-100.
- Butcher J. First guidelines on stroke in children. *Lancet Neurol* 2005; 4: 16.
- Chan AK, Deveber G, Monagle P et al. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1443-55.
- DeVeber G, Andrew M, Adams C et al. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-23.
- Duran R, Biner B, Demir M et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 83-8.
- Ganesan V. Clinical guidelines for the management of childhood stroke. *Hosp Med* 2005; 66: 4, 6.
- Haywood S, Liesner R, Pindora S et al. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 402-5.

- Hoppe C. Defining stroke risk in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2005; 128: 751-66.
- Kase CS. Vascular diseases of the nervous system: Intracerebral hemorrhage. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GW et al. Neurology in clinical practice. 4ª ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2003. p. 1251-68.
- Lietz K, Kuehling SE, Parkhurst JB. Hemorrhagic stroke in a child with protein S and factor VII deficiencies. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 208-10.
- May Llanas M, Alcocer E, Cambra FJ et al. Hemorragia cerebral no traumática en la infancia: etiología, manifestaciones clínicas y manejo. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 257-61.
- Mayer SA, Brun NC, Bergtrup K et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-85.
- Neves J, Costa E, Branca R et al. The identification of multiple thrombophilic risk factors in an infant with cerebrovascular accident. *Rev Neurol* 2005; 40: 479-81.
- Pérez Dueñas B, Cambra FJ, Noguera A et al. Trombosis venosa cerebral en niña portadora de la mutación 20210G A del gen de la protrombina, tratada mediante fibrinólisis local del seno. *Rev Neurol* 2002; 35: 913-7.
- Palomeque A, Pastor X. Enfermedades traumáticas y vasculares del encéfalo. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1785 (autores del capítulo en la edición anterior, con citas bibliográficas previas).
- Pineda J, Palomeque A, Cambra FJ et al. Enfermedad de Moya-Moya. Una causa de oclusión vascular en la infancia. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 44.
- Sebire G, Tabarki B, Saunders DE et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128 (Pt 3): 477-89.
- Wraige E, Pohl KR, Ganesan V. A proposed classification for subtypes of arterial ischaemic stroke in children. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 252-6.
- Yoshikawa H. Basilar artery infarction. *Arch Dis Child* 2005; 90: 410.

23.21 Afecciones de la médula

M. Castro-Gago, L. Morales-Fochs

Las enfermedades medulares de mayor interés pediátrico son afecciones malformativas, inflamatorias, traumáticas, degenerativas y tumorales. Las primeras están presididas por la espina bífida, a la que se consagra el capítulo 23.22; menos frecuentes son, entre otras, la agenesia sacra o síndrome de regresión caudal, el seno neurodérmico, el síndrome de la médula anclada, la diastematomielia, la diplomielia y las anomalías vasculares que, en forma de fístulas, telangiectasias o angiomas, dan lugar a hemorragias, déficits funcionales o manifestaciones compresivas. Las inflamaciones incluyen la casi erradicada poliomielitis, la mielitis transversa aguda, los abscesos epidurales primitivos o de vecindad y los rarísimos tuberculomas. Los procesos degenerativos o desmielinizantes a menudo se acompañan de afectación cerebral. Destacan en la médula la atrofia muscular espinal, la esclerosis lateral amiotrófica, la ataxia de Friedreich, la paraplejía espástica familiar, la siringomielia, siringobulbia y neuromielitis óptica, algunas de las cuales son estudiadas en otros capítulos. Los traumatismos con aspecto pediátrico más genuino son los del RN (véase cap. 2.12). Los tumores son raros y suelen ofrecer dificultades diagnósticas, obviadas actualmente en parte por la RM.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Agenesia sacra (síndrome de regresión caudal)

Consiste en una ausencia total o parcial del sacro, el hemisacro o el coxis y, en la forma más extensa, constituye la agenesia lumbosacra. En la forma mayor o *síndrome de regresión caudal*, caracterizado por agenesia sacrocoxígea, hay algunas peculiaridades, como su elevada incidencia en la fetopatía diabética y su asociación a otras malformaciones (extrofia vesical, agenesia anal, anomalías intensas de médula y raíces). En ocasiones puede tener una base genética AD (gen SHH con locus en el cromosoma 7q36.1-qter, y gen HLXB9 situado en 1q41-q42.1). Su clínica dependerá del nivel de la agenesia vertebral por su repercusión neurológica sobre los tramos inferiores de la médula espinal. Es habitual encontrar aplanamiento de las nalgas, crestas ilíacas prominentes, incontinencias urinaria y fecal, cortedad, deformidad y amiotrofia de extremidades inferiores con secundaria rigidez articular, pudiendo asociarse a anomalías renales y luxación congénita de cadera. Los trastornos sensitivos son menos importantes por corresponder a metámeras superiores (Figs. 23.21.1 y 23.21.2). Algunos pacientes sufren déficits neurológicos progresivos, lo que demuestra que no es siempre un trastorno estático. Aunque en las radiografías simples se puede apreciar el grado de agenesia, es necesario recurrir a TC o RM para delimitar las anomalías medulares subyacentes. El *tratamiento* es parecido al de los pacientes con espina bífida, en particular para los problemas de disfunción urinaria y anorrectales, y las anomalías ortopédicas.

Seno neurodérmico

Consiste en uno o varios conductillos tapizados por células epiteliales dérmicas (*epitelio escamoso estratificado*) que comunican la superficie de la piel con el interior del SNC. En la mayoría de las ocasiones termina en la duramadre, mientras que en otras comunica con un quiste dermoide intradural situado dos o más vértebras por encima de su orificio cutáneo. Del 20 al 30% de los quistes dermoides intradurales se asocian a este proceso. Se pueden localizar a cualquier nivel de la línea media cráneo-espinal, desde la raíz nasal hasta la región sacra. Son más frecuentes los lumbosacros y occipitales que los cervicales y dorsales. Cuando se localizan en la región occipital, pueden profundizar hasta el cerebelo, IV ventrículo o cisterna magna. A nivel de la zona cutánea en la que desemboca el seno, se puede observar en ocasiones, al margen del orificio de entrada, una pequeña fosilla, un acúmulo de vello o nevus vas-

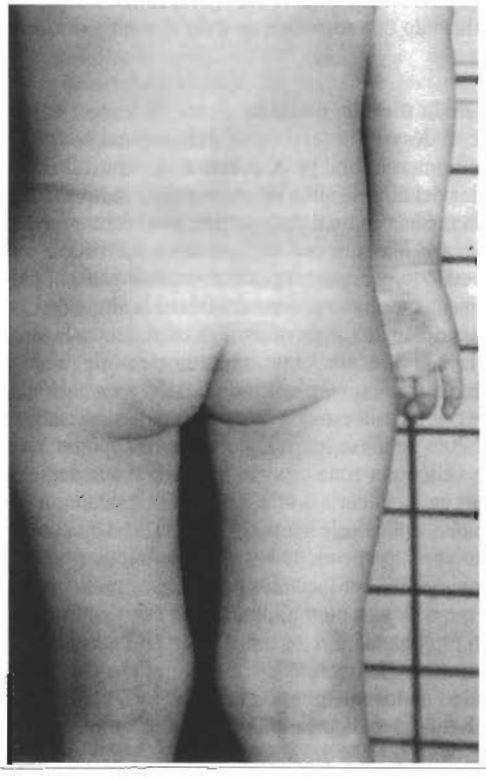


Figura 23.21.1. Agenesia del sacro. Se aprecian hipoplasia muscular en la región glútea y hundimiento de la zona interglútea.

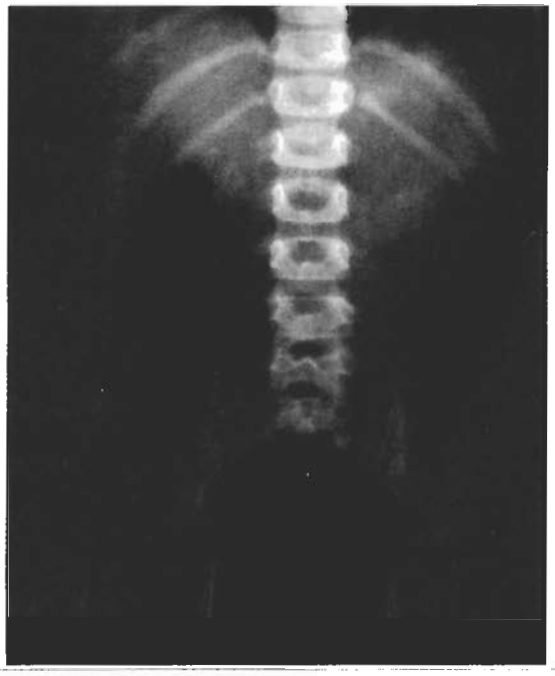


Figura 23.21.2. Radiografía del caso anterior.

culares planos. Cuando el seno dérmico es suficientemente aparente se suele descubrir durante la exploración clínica neonatal.

La mayoría de las veces se manifiestan por sus complicaciones, en forma de meningitis bacterianas recurrentes causadas por gérmenes oportunistas o no habituales (*Staphylococcus aureus* o *epidermidis*), o bien como absceso epidural espinal o intracraneal. También puede condicionar una meningitis química, secundaria a la fistulización del quiste dermoide intradural. Se debe sospechar ante meningitis bacterianas recurrentes por microorganismos oportunistas. Se confirma mediante un examen meticuloso de la piel, que cubre toda la columna vertebral y la línea media del cráneo. La TC o RM visualizan el conducto y el quiste dermoide intradural (Fig. 23.21.3). No es recomendable inyectar contraste a través del orificio cutáneo. Su *pronóstico* guarda una relación directa con la precocidad diagnóstica y terapéutica. El *tratamiento* es quirúrgico, realizando una resección de todo el seno y del quiste dermoide asociado.

Síndrome de la médula anclada

Durante el desarrollo fetal, la médula espinal ocupa toda la longitud de la columna vertebral pero, debido a su desarrollo por separado, el cono medular del niño se sitúa definitivamente a nivel L_1. La regresión normal de la médula espinal del embrión produce un tenue *filum terminale* parecido a un hilo, que está unido al coxis. La médula espinal anclada se produce cuando persiste un *filum terminale* grueso, parecido a una cuerda que mantiene sujeto el cono medular a la altura de L_2 o más abajo. La posible aparición de signos neurológicos se debe a la tensión anormal sufrida por la médula espinal, que compromete su riego sanguíneo, especialmente durante los movimientos de flexión y extensión.

La inspección de la espalda descubre una lesión cutánea en la línea media en el 70% de los casos, que puede ser un lipoma, un angioma, un acúmulo de vello, una zona hiperpigmentada o una depresión dérmica. En ocasiones es secundaria a una espina bífida oculta, a un lipomeningocele, al mielomeningocele intervenido o a la diastematomielia. La forma de comienzo varía, pudiendo haber signos clínicos al nacer o retrasarse hasta años más tarde. Los lactantes pueden mostrar un desarrollo asimétrico de un pie o de una pierna, junto a pie cavo y atrofia muscular por denervación prolongada. En los niños, las manifestaciones más frecuentes son los trastornos funcionales de la vejiga, escoliosis progresiva y dolores difusos en los miembros inferiores. Las radiografías simples de la columna lumbosacra demuestran una espina bífida oculta en la mayoría de los casos. TC y RM delimitan con exactitud la altura a que se halla el cono medular y el *filum terminale*. La sección quirúrgica, previa laminectomía mínima, del *filum terminale* engrosado tiende a detener el

Figura 23.21.3. RM espinal. Se observa el tracto del seno neurodérmico, que comunica la superficie cutánea con el canal espinal.

empeoramiento progresivo de los signos neurológicos y a impedir la aparición de trastornos funcionales en los pacientes asintomáticos.

Diastematomielia

Es una rara malformación congénita, en la que la médula presenta una hendidura, y está dividida en dos partes por un delgado tabique óseo, fibroso o cartilaginoso, que está anclado a la duramadre ventral sobre la cara posterior de los cuerpos vertebrales y que puede unirse posteriormente al arco vertebral o a la duramadre. La médula o saco caudal queda fijado por el espolón óseo, y su ascensión fisiológica respecto a la columna vertebral provoca un estiramiento medular por encima del punto de fijación. Se localiza en la región dorsal baja o lumbar en más del 90% de casos y puede afectar hasta varios segmentos. La clínica en general es semejante a la de la espina bífida oculta de gravedad variable y, aun siendo una alteración congénita, puede manifestarse sólo al iniciar la deambulación. Es frecuente la hipertricosis en línea media de la espalda, a nivel de la anomalía, así como senos dérmicos, lipomas, angiomas o depresiones cutáneas. Manifestaciones de atrofia, debilidad muscular, arreflexia, dificultades en la deambulación, posible espasticidad, escoliosis, dolor localizado en la espalda o irradiado y trastornos esfinterianos harán sospechar el diagnóstico. Es frecuente la asociación a otras anomalías vertebrales, medulares e incluso cerebrales. La radiografía muestra a veces los espolones óseos anormales y, a menudo, espina bífida o trastornos en la segmentación de los cuerpos vertebrales. La TC y la RM confirman el diagnóstico, que establece la indicación quirúrgica, con pronóstico incierto dependiente del grado de lesión medular existente.

La *diplomielia* se refiere a una completa duplicación de la médula con sus respectivas raíces, lo cual no ha sido verdaderamente comunicado, y el término se usa habitualmente para describir dos hemimédulas.

Siringomielia e hidromielia

Es un trastorno degenerativo de la médula espinal, más frecuente en adultos que durante la edad pediátrica. Consiste en una cavidad tapizada por células gliales en el interior de la médula espinal. Cuando afecta al bulbo raquídeo se denomina *siringobulbia*. La *hidromielia* es una dilatación central de la médula, cuya cavidad está tapizada por el epéndimo. En la práctica suele resultar difícil diferenciar estas dos entidades y, cuando su origen no es tumoral, se puede denominar *hidrosiringomielia*. Se localiza con mayor frecuencia en la región cervical, mientras que en raras ocasiones afecta a toda la médula o a la región lumbar. Con relativa frecuencia, la cavidad comunica con el cuarto ventrículo y se asocia a malformación de Arnold-Chiari. Su etiología se relaciona con la malformación previamente citada asociada o no a mielomeningocele, platibasia, quistes de fosa posterior, tumores espinales, enfermedad discal, traumatismos y aracnoiditis espinal postmeningitis.

Clínica. Durante la infancia suele ser asintomática. Aunque se han comunicado pacientes con síntomas a partir de los dos años de edad, lo más

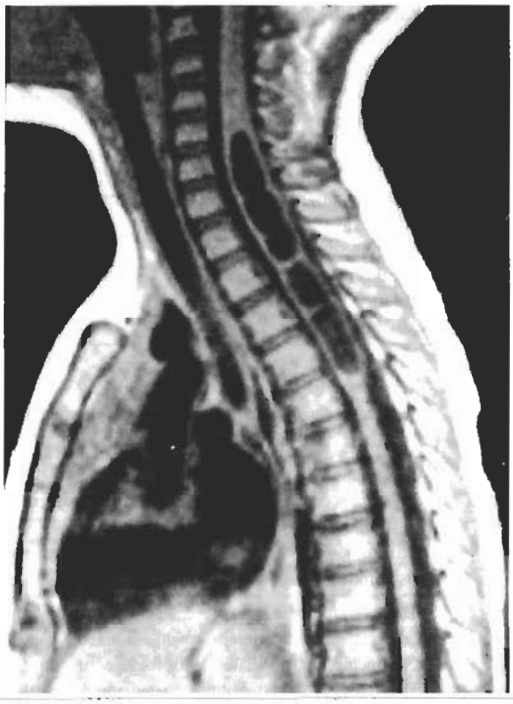


Figura 23.21.4. RM espinal. Siringomielia a nivel cervicodorsal.

frecuente es que el inicio de la clínica acontezca durante la adolescencia. Las extremidades superiores se afectan más que las inferiores, debido a que la lesión es más frecuente en la región cervical. La situación de la cavidad siringomiélica explica la afectación inicial selectiva de las sensibilidades térmica y dolorosa, dando lugar a una anestesia termoalgésica que afecta a la región cervical baja, a los brazos y a la región torácica superior, conservándose la sensibilidad táctil superficial y profunda. Más tarde puede aparecer una parálisis, con abolición de los reflejos miotáticos. Los signos piramidales son más frecuentes en las extremidades inferiores. La escoliosis se puede manifestar de forma precoz. Cuando se afecta el bulbo raquídeo, puede aparecer nistagmo pendular o rotatorio, y signos de afectación de pares craneales bajos, con estridor y laringoespasmo.

Diagnóstico. Se confirma mediante TC con contraste o bien con RM; ésta permite visualizar la cavidad y establecer su diagnóstico diferencial con tumores intraespinales (Fig. 23.21.4), así como la evolución postquirúrgica.

Tratamiento. El quirúrgico es discutible, y lo esencial es el seguimiento periódico del paciente, sobre todo cuando la lesión es pequeña y sin déficit neurológico asociado. Ocasionalmente se pueden observar resoluciones espontáneas. Si los síntomas progresan y se asocia a malformación de Arnold-Chiari, la descompresión quirúrgica de las fosas posterior y cervical alta suele resultar eficaz. En los casos resistentes, se puede implantar una derivación siringoperitoneal, que no está exenta de complicaciones. No es recomendable realizar una operación derivativa si no ha sido solucionado previamente el mecanismo valvular a nivel del agujero magno en caso de malformación de Arnold-Chiari. En los casos asociados con tumor, el tratamiento es la exéresis de éste. Ante una hidrocefalia acompañante, ésta debe ser tratada en primer lugar. En las cavidades distales que comprometen el cono medular y, sobre todo, si se asocian con médula anclada, a la liberación quirúrgica de esta última se puede agregar una ventriculostomía terminal. En ocasiones se puede lograr la fenestración y permeabilización de las cavidades siringomiélicas mediante neurocirugía endoscópica.

Anomalías vasculares

Son poco frecuentes y puede tratarse de fístulas arteriovenosas, telangiectasias y angiomas venosos, sin manifestación clínica, o bien aparecer en forma de paraplejía aguda secundaria a trombosis o hemorragias, paresia relacionada con un factor compresivo, trastomos progresivos de la marcha, dolor en la parte baja de la espalda y alteraciones de los esfínteres rectal y vesical y, de forma excepcional, una tortícolis persistente o intermitente. En las fístulas arteriovenosas se puede producir el fenómeno del "robo", mediante el cual, la sangre deriva por las venas anormales y es hurtada a la médula, produciendo pérdida transitoria y, a veces, progresiva de la función neurológica y, ocasionalmente, auscultar un ruido en la columna. El LCR puede ser hemorrágico o xantocrómico. La TC o RM evidenciará la lesión o el bloqueo a nivel del canal vertebral. La arteriografía o la angio-RM suele demostrar las malformaciones vasculares. La sintomatología puede ser recurrente con hemorragias de repetición. Es frecuente la existencia de angiomas cutáneos, nevus, espina bífida oculta o lipomas en la zona; su existencia, junto a la clínica sugestiva, orienta el diagnóstico y plantea la extirpación quirúrgica, cuando sea posible y la gravedad así lo aconseje. En ocasiones las fístulas arteriovenosas se pueden obliterar mediante embolización.

MIELITIS TRANSVERSA

Constituye un proceso idiopático de base patogénica autoinmune. Es poco frecuente, aunque no excepcional, en la infancia. En aproximadamente un 70% de los casos se reconoce como antecedente una vacunación reciente (sobre todo con virus vivos) o infecciones como el sarampión, parotiditis, varicela, mononucleosis infecciosa, hepatitis B o agentes como virus ECHO, poliovirus o herpesvirus. En la mayoría de las ocasiones, la etiología es desconocida aun sospechándose una infección viral. Los casos de mielopatía aguda en relación con procesos conocidos como lupus eritematoso diseminado, tumores, leucemias, radiación, traumatismo, infarto espinal anterior o esclerosis múltiple, se separan conceptualmente de esta denominación. Se afecta con mayor frecuencia la médula dorsal. A pesar de la denominación de "transversa" con que se la conoce, la lesión puede afectar a distintos segmentos medulares.

Sintomatología. Se caracteriza por el desarrollo en cualquier edad, especialmente en mayores de 10 años, de un cuadro de varias horas a pocos días de evolución de dolor referido a la espalda, miembros y abdomen, acompañado de una debilidad o parálisis flácida de extremidades inferiores, con afectación variable de la sensibilidad y pérdida o alteración del control esfinteriano vesical y rectal. Más rara vez se afectan las extremidades superiores y la musculatura respiratoria cuando la lesión radica a nivel cervical.

Diagnóstico. Viene sugerido por una parálisis flácida y arrefléxica de extremidades inferiores. La sensibilidad profunda está generalmente respetada y es la afectación de la sensibilidad térmica y dolorosa la que marca el nivel de la lesión. La progresión de la flacidez inicial a una espasticidad y a los demás signos de liberación medular (hiperreflexia y signo de Babinski) en el transcurso de las dos primeras semanas descarta la posibilidad de una polirradiculoneuritis (síndrome de Guillain-Barré). La presencia en el análisis de LCR de cierto grado de pleocitosis linfoide y de una leve o moderada hiperproteinorraquia constituye un elemento de ayuda, aunque no descarta la posibilidad de un tumor. La RM es obligatoria y constituye un elemento clave para el diagnóstico o, al menos, para el despistaje de otros procesos como un tumor, hernia discal o hemorragia espinal. Aunque no en la totalidad de los casos, pueden encontrarse signos de edema y tumefacción medulares. Datos diagnósticos son la forma brusca de aparición, la clínica de afectación medular transversa y la falta de bloqueo raquídeo. Deberán excluirse causas de compresión medular, así como absceso espinal epidural, hemorragia intramedular, síndrome de Guillain-Barré y afecciones desmielinizantes tipo esclerosis múltiple o neuromielitis óptica.

Pronóstico. Es reservado: sólo el 60% de los pacientes experimentan una recuperación completa, en el 25% es parcial y en el 15%, nula. Como factores relacionados con el pronóstico se han señalado: 1) grado de debilidad alcanzada en el momento de mayor afectación clínica, y 2) tiempo transcurrido hasta el inicio de la mejoría.

Tratamiento. Es, ante todo, sintomático: adecuada higiene vesical y rectal, ejercicios de movilización pasiva y activa, cuidados cutáneos para

evitar las úlceras por decúbito, medidas de apoyo ventilatorio y fisioterapia respiratoria oportuna. A pesar de que su utilidad no ha sido suficientemente contrastada, el uso de *corticosteroides* constituye una práctica habitual. En un intento de disminuir el componente inflamatorio e impedir un aumento del daño medular, se usa la metilprednisolona EV durante 10 días a la dosis de 2 mg/kg/día durante 3 días con disminución progresiva posterior, o bien 1 g/1,73 m^2/día durante 5 días.

ABSCESO AGUDO EPIDURAL

Es una infección purulenta rara, que debe ser diagnosticada y tratada con urgencia, con el fin de prevenir secuelas neurológicas irreversibles, o la muerte. Existen tres posibles rutas para la infección del espacio epidural espinal: hematógena, a partir de una infección bacteriana distante (piel, aparato respiratorio, tracto urinario); por contigüidad, a partir de una osteomielitis vertebral, hematoma traumático que actúe como nido de infección, seno dérmico congénito, fístula neuroentérica y, más raramente, secundario a un tracto fistuloso que se extienda hasta el espacio epidural partiendo de un proceso inflamatorio intestinal crónico; inoculación directa, debido a una herida penetrante, a cirugía local, catéter epidural, absceso paraespinal (p. ej., retrofaríngeo), anestesia epidural o punciones lumbares múltiples. Su localización más frecuente es a nivel dorsal y lumbar. La lesión de la médula espinal se debe a una combinación del efecto compresivo y de la isquemia. En el 50% de las ocasiones, el germen responsable es el *Staphylococcus aureus*, seguido por gérmenes aerobios grampositivos, incluido *Streptococcus* y gérmenes gramnegativos.

En su *evolución clínica* se distinguen 4 fases: 1) dolor focal vertebral con fiebre; 2) dolor radicular, debido a la inflamación o compresión de las raíces raquídeas; 3) déficit neurológico progresivo, sensitivo y motor, con afectación de esfínteres; y 4) parálisis completa por debajo del nivel del absceso. Las tres primeras fases pueden progresar rápidamente en horas o lentamente en semanas, mientras que la progresión a parálisis irreversible suele ocurrir de forma brusca. En los lactantes y preescolares pequeños es frecuente que la presentación sea atípica, circunstancia que suele retrasar su diagnóstico hasta que acontece un daño neurológico permanente. A estas edades los síntomas y signos iniciales pueden ser inespecíficos, en forma de fiebre, irritabilidad y anorexia. A veces puede apreciarse la *tríada de Currarino* (malformación anorrectal, anomalía del cuerpo sacro y masa presacra). La presencia de llanto intenso a la manipulación, rigidez espinal, motilidad disminuida a nivel de extremidades inferiores o contractura focal vertebral, pueden ayudar a localizar el problema de fondo. En los niños mayores la irradiación del dolor al tórax, abdomen o extremidades inferiores, puede inducir a errores diagnósticos iniciales. El dolor, localizado en la espalda o la contractura, se observa en el 90% de las ocasiones.

Diagnóstico. La RM constituye el método diagnóstico de elección (sensibilidad del 90%) y para establecer el diagnóstico diferencial con otros procesos, como tumores espinales, malformaciones arteriovenosas y mielitis transversa. Debido a la posibilidad de que los abscesos sean múltiples, se deben obtener imágenes de todo el canal raquídeo. La punción lumbar puede condicionar deterioro neurológico en caso de que se puncione por debajo del bloqueo espinal; en general esta técnica no está indicada, a menos que se sospeche meningitis o se realice la mielografía con TC. El germen responsable se consigue identificar en la mayoría de las ocasiones en el pus del absceso, y en el 50% de los hemocultivos. La mortalidad sigue siendo elevada, especialmente en niños pequeños. El diagnóstico y tratamiento precoz mejoran el *pronóstico*.

Tratamiento. Es fundamental una antibioticoterapia agresiva y precoz EV (vancomicina + cefotaxima o ceftriaxona) durante al menos 4 semanas, asociada a una *actuación neuroquirúrgica* con drenaje del absceso, previa laminectomía. Posteriormente, la cobertura antibiótica será adaptada según el resultado del *cultivo y antibiograma*. Si existe osteomielitis es necesario administrar antibioticoterapia por vía oral durante otras 4 semanas más. En los lactantes y preescolares es frecuente que, después de la laminectomía, surja una deformidad de la columna.

Cuadro 23.21.1. Cuadros neurológicos de lesiones medulares

Lesiones transversas	Parálisis flácida de las extremidades inferiores
• D12-L1	Pérdida del control esfinteriano Pérdida de la sensación por debajo del ligamento inguinal
• C5-C6	Tetraparesia flácida Movimientos diafragmáticos respetados Nivel sensorial en la 2ª costilla, con conservación de la cara lateral superior del brazo Síndrome de Horner bilateral Pérdida del control esfinteriano
• C1-C2	Parálisis respiratoria completa Muerte rápida
Cono medular (cola de caballo)	Retención urinaria Trastornos del esfínter rectal Pérdida de sensibilidad sobre los dermatomas lumbosacros Parálisis flácida de las extremidades inferiores
Síndrome de Brown-Sequard	Paresia muscular unilateral Trastornos contralaterales de la sensibilidad superficial, especialmente dolor y temperatura Las formas incompletas son mucho más comunes que el síndrome clásico
Lesión medular central	Deterioro motor desproporcionadamente mayor de las extremidades superiores (debido a la afectación de los segmentos más mediales de los haces corticoespinales laterales) Disfunción vesical (usualmente retención de orina) Grados variables de pérdida sensorial, casi siempre dolor y temperatura por debajo del nivel de la lesión Pronóstico relativamente bueno La potencia motora aparece primero en las extremidades superiores

TRAUMATISMOS MEDULARES

Los más conocidos han sido clásicamente los del RN; sin embargo cada vez aumentan más los debidos a caídas, accidentes de automóvil, moto y lesiones deportivas. En ocasiones existen defectos congénitos predisponentes, como las anomalías vertebrales (inestabilidad atlantoaxoidea) del síndrome de Down. Dada la protección ósea de la médula, la mayoría de traumatismos son de tipo indirecto, flexión o extensión forzada o caídas con compresión vertical de la columna. Los traumatismos directos más frecuentes son por fractura o luxación, principalmente en la región cervical. Según la intensidad de la lesión, existirá sección completa medular, contusión, hemorragia o edema en fase inicial; posteriormente, en casos graves se produce una destrucción de la médula con cavitación o gliosis. Conviene advertir que es posible una pérdida transitoria de la función medular, precoz al traumatismo, sin que exista anormalidad macroscópica, lo que podría ser debido a alteraciones vasculares pasajeras. En la sección medular sobreviene pérdida completa de las funciones motora y sensorial en los segmentos distales a la lesión. Existe hipotonía con arreflexia completa de duración variable, generalmente no inferior a 2-6 semanas, parálisis completa de la vejiga y retención de orina. Gradualmente va apareciendo una respuesta flexora refleja de las extremidades ante estímulos cutáneos y dolorosos, apareciendo hiperreflexia, respuesta plantar en hiperextensión y vaciado de la vejiga de tipo automático e incompleto. Según la gravedad de la lesión, persistirá una actividad puramente refleja de la médula o bien se recuperará la función muscular y sensitiva en el curso de varios meses. En el Cuadro 23.21.1 se exponen los aspectos neurológicos de las lesiones medulares más corrientes.

Diagnóstico. Se lleva a cabo por el antecedente, cuadro clínico y estudio radiológico de la columna en posiciones adecuadas. Con frecuencia es difícil la visualización de las lesiones, así como una valoración correcta del daño medular. El bloqueo a nivel subaracnoideo se comprueba por pruebas manométricas, pero la TC y la RM medulares son de gran utilidad y diagnósticas en la mayoría de las ocasiones. En todo caso, se evitarán las manipulaciones excesivas o pruebas complementarias no imprescindibles, por el riesgo de agravar las lesiones.

Tratamiento. Es eminentemente quirúrgico, pero no siempre operatorio. Es fundamental la fijación e inmovilización de la columna en el lugar del accidente, usando un collar cervical o sacos de arena. Debe atenderse al mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias, proporcionar ventilación asistida en caso necesario y tratar el choque con expansores del plasma adecuados. Las fracturas con luxación se tratan con tracción, inmovilización y, si no quedan fijas, con fusión vertebral (artrodesis). Ante la instauración rápida y progresiva de un daño de la médula espinal debe iniciarse cuanto antes tratamiento con dexametasona (1-2 mg/kg cada seis horas) mientras que, cuando las manifestaciones clínicas son de instauración lenta y no hay pérdida de función ni datos de progresión, la dosis de dexametasona será más baja (0,25-0,5 mg/kg cada seis horas). En caso de heridas abiertas de la columna, lesiones con evidencia radiográfica de fragmentos óseos en el interior del canal raquídeo o cuando se comprueba un bloqueo o compresión medular, es obligada la intervención quirúrgica urgente con desbridamiento, extracción de esquirlas óseas, laminectomía y reparación dural. Asimismo, se realizará laminectomía exploradora en cualquier traumatismo que curse con empeoramiento neurológico después de ser intervenido. Otras medidas terapéuticas son: el tratamiento de los trastornos vesicales y digestivos, los cuidados de la piel y un programa riguroso de rehabilitación.

Pronóstico. Depende del grado de lesión y de la localización: son más graves los traumas con pérdida completa de la función medular y las lesiones localizadas en región cervical alta, que producen serias dificultades respiratorias. La mejoría se establece principalmente durante los 6 primeros meses y es mínima o nula a partir del año. Son frecuentes las secuelas en forma de debilidad, trastornos sensitivos y disfunciones esfinterianas, vejiga neurógena principalmente. La paraplejía suele complicarse con trastornos tróficos e infecciones urinarias y respiratorias, todo lo cual obliga al tratamiento sintomático, ortopédico, fisioterápico y psicológico.

Hernias de disco intervertebral

Tan frecuentes en los adultos, son raras en los niños, pero no tanto en adolescentes, por deportes, traumatismos o bien en los portadores de malformaciones subyacentes de la columna, espondilolistesis y espina bífida principalmente. La localización más frecuente es a nivel L_4-L_5 y L_5-S_1. Hay predisposición en la parálisis cerebral distónica.

TUMORES MEDULARES

Son mucho menos frecuentes que los cerebrales, en proporción de uno a diez, y aún menos, si se excluyen los tumores metastásicos y los de invasión desde regiones próximas. En general representan menos del 5% de los tumores del SNC en este margen de edad. La mayor incidencia corresponde a los cuatro primeros años de vida, dada la existencia de tipos de origen congénito. Casi un 40% se dan en la médula espinal dorsal y un 70% son histológicamente benignos. Pueden ser extramedulares o intramedulares y los primeros pueden ser intradurales, extradurales y extravertebrales. A diferencia del adulto, en el niño predominan los tumores intrínsecamente medulares (astrocitomas y ependimomas). Les sigue el neuroblastoma extradural a cualquier nivel de la médula y las metástasis por linfomas, tumor de Ewing, sarcoma osteogénico y otras neoplasias. Son frecuentes (10%) los tumores congénitos extradurales de localización lumbosacra, como teratomas, lipomas, hemangiomas y quistes dermoides. En pacientes con neurofibromatosis existe mayor incidencia de gliomas, neurofibromas y meningiomas.

Cuadro clínico. Suele iniciarse en forma solapada, lo cual dificulta el diagnóstico. Los síntomas varían según que la ubicación sea intra o extramedular. El *dolor*, que constituye el primer síntoma en más de la mitad de los pacientes, puede ser: radicular con distribución metamérica, más típico de los tumores extramedulares; espinal y constante, sobre los segmentos óseos adyacentes al tumor, probablemente secundario a distensión del saco dural, que suele empeorar por la noche y aumentar con la tos y al estornudar; vago y quemante por compromiso del tracto espinotalámico secundario a edema o infiltración tumoral directa. El motivo de consulta puede ser una escoliosis o la presencia de contracturas musculares parestésicas. El compromiso esfinteriano es más temprano en las lesiones extramedulares que en las intramedulares. Los síntomas más precoces son: dificultad motora, posiciones anómalas a nivel del cuello, tronco, abdomen o extremidades inferiores. En la localización cervical puede predominar el trastorno respiratorio, un síndrome de Horner o nistagmus. En el *examen neurológico* se encuentran amiotrofias, paresias, cambios en los reflejos osteotendinosos, alteraciones de la marcha y trastornos sensitivos. Las hipoanestesias suspendidas son más sugestivas de tumor intramedular, mientras que los niveles sensitivos definidos son más frecuentes en las lesiones extramedulares. En ocasiones aparece papiledema e hidrocefalia, debido a aracnoiditis en las salidas del cuarto ventrículo o bien a aumento de la viscosidad del LCR por el contenido elevado en proteínas.

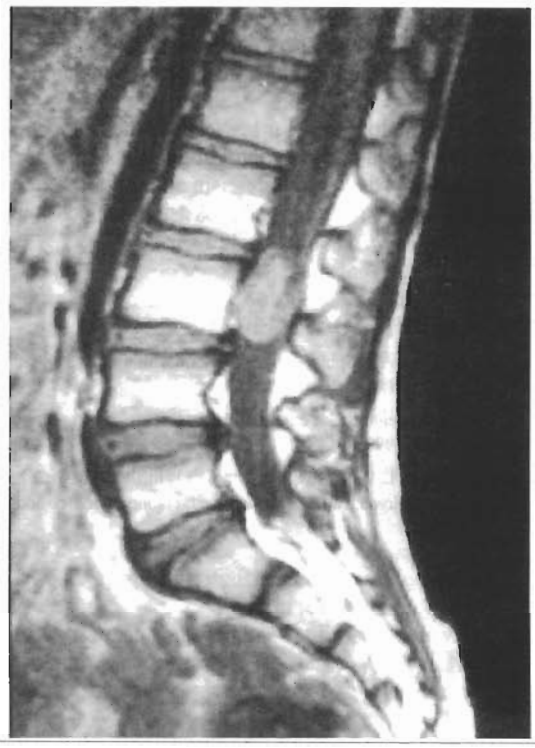


Figura 23.21.5. RM espinal. Epidermoide lumbar.

Diagnóstico. Debe hacerse precozmente, ya que las lesiones radiculares y medulares o a nivel de la circulación medular (espinal anterior, principalmente) pueden ser irreversibles. Las radiografías de columna vertebral en distintas posiciones y las planigrafías presentan datos de valor diagnóstico casi en la mitad de los casos, visualizando deformidades óseas, erosión de pedículos o cuerpos vertebrales, ensanchamiento interpedicular o malformaciones acompañantes, sobre todo en la región lumbar. El LCR puede ser xantocrómico con manifestaciones de bloqueo y presencia de células neoplásicas. La mielografía, en combinación con la TC, permite delimitar indirectamente la lesión y sugerir un origen extradural o intradural. La RM realzada con gadolinio, que ha reemplazado prácticamente a la mielotomografía, muestra directamente el tumor, su extensión, su probable origen intradural o extradural, las alteraciones óseas asociadas, la existencia de siringomielia o de quistes tumorales adyacentes a la porción sólida y si se trata de lesiones únicas o múltiples (Fig. 23.21.5). Cuando la sintomatología aparece en cuestión de horas o días y las exploraciones radiológicas son negativas, debe descartarse la mielitis transversa, sin olvidar otras infecciones, malformaciones o traumatismos desapercibidos.

Tratamiento. Es, ante todo, quirúrgico, a fin de aliviar la compresión medular y extirpar la tumoración. Los tumores extramedulares pueden ser extirpados totalmente y los intramedulares requieren técnicas de microcirugía. La radioterapia se reserva para los inextirpables o de conocida malignidad (astrocitomas de alto grado, astrocitomas de bajo grado y ependimomas resecados parcialmente, neuroblastoma, linfomas), lo

mismo que la quimioterapia. En la compresión aguda de la médula espinal, al margen del tratamiento específico del tumor, se sigue la pauta terapéutica indicada en los traumatismos (dexametasona y laminectomía).

Pronóstico. Es malo, tanto por las secuelas neurológicas, en gran parte relacionadas con la cirugía y la radioterapia, como por la propia malignidad de muchos de los tumores; sin embargo, se pueden lograr importantes remisiones con largos períodos asintomáticos y aún la curación definitiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackerman LL, Menezes AH. Spinal congenital dermal sinuses: a 30 year experience. *Pediatrics* 2003; 112: 641-7.
- Castro Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Castro-Gago M, Morales L, Pedrola D. Afecciones de la médula. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1797 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Castro-Gago M, Morales L, Pedrola D. Afecciones de la médula. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 833.
- Defresne P et al. Acute transverse myelitis in children: clinical course and prognostic factors. *J Child Neurol* 2003; 18: 401-6.
- Douglas A. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 339-47.
- Fejerman N, Fernández Álvarez E. Neurología pediátrica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997.
- Lahar E et al. Rapid recovery from transverse myelopathy in children treated with methylprednisolone. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 279-82.
- Levene MI, Chervenak FA, Whittle M. Fetal and neonatal neurology and neurosurgery. 3ª ed. Londres: Churchill Livingstone, 2001.
- Menkes JH, Sarnat HB. Child neurology. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Sarnat HB. CNS malformations: gene location of known human mutations. *Eur J Pediatr Neurol* 2004; 8: 105-8.
- Scotti G, Gerevini S. Diagnosis and differential diagnosis of acute transverse myelopathy. *Neurol Sci* 2001; 22: S69-S73.

23.22 Espina bífida

R. Navarro, J.M. Costa, L. Morales-Fochs, M. Castro-Gago

Llamada también disrafismo espinal, consiste en una serie de malformaciones congénitas que presentan en común y como carácter fundamental la ausencia de cierre de la pared posterior del canal óseo espinal, generalmente acompañado de prolapso del contenido neural fuera del canal espinal. A pesar de que el defecto primario se encuentra a nivel espinal, frecuentemente se asocian malformaciones o deformidades osteoesqueléticas, alteraciones intracraneales y, en ocasiones, malformaciones urinarias y anorrectales, por lo que el tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario. Su *incidencia* es muy variable, oscilando de 0,2 a 4,2/1.000 nacidos vivos. En los últimos años se asiste, en algunos países, a un descenso en su incidencia, posiblemente relacionado con el mejor conocimiento y aplicación de las medidas preventivas. Son los defectos congénitos más frecuentemente tratados por los neurocirujanos pediátricos.

ETIOPATOGENIA

Las causas responsables de espina bífida no son conocidas con certeza, y se han valorado ciertos factores genéticos y ambientales. Es relativamente frecuente que se asocie a otros trastornos del desarrollo y que sea familiar, existiendo factores genéticos poligénicos que hacen aumentar su incidencia cuando existen antecedentes familiares (Cuadro 23.22.1), estando implicados varios genes (gen *Sonic hedgehog*, gen *Krox-20*, genes *Wnt*, genes *Hox* y genes *Pax*). Se admite una mayor sobrecarga en primíparas. Favorece su presencia la alimentación deficiente durante el embarazo; la deficiencia de ácido fólico es el factor etiológico mejor conocido hasta el momento. También el déficit de vitamina B_{12} y la hipertermia durante el primer trimestre de gestación se han asociado a estas malformaciones. A su vez, se observa una mayor incidencia en las clases sociales bajas, posiblemente relacionado con todo lo anteriormente citado. La administración de ácido valproico o de carbamazepina durante el primer trimestre de gestación aumenta su incidencia al 1%. Existe cierta relación con la ingesta materna de alcohol durante la gestación, la de clomifeno, la obesidad materna y la diabetes tipo I.

Para entender correctamente estas malformaciones, es necesario recordar (véase cap. 23.2) el desarrollo embriológico del neuroeje. En el cuarto día postconcepción (DPC), el blastocito desarrolla el epiblasto y el hipoblasto. Del epiblasto se van a derivar las tres capas embriónicas –el mesodermo, el endodermo y el ectodermo– durante el período de la *gastrulación* o formación de las capas germinales. El epiblasto sufre en el día 17 de vida intrauterina un engrosamiento longitudinal, el neuroblasto, que se extiende a partir del nodo de Hensen en dirección craneal. A los 19 días, el neuroblasto o neuroectodermo forma una placa llamada neural, la cual sufre una invaginación, apareciendo el surco neural. A las 3 semanas los bordes del surco neural se cierran, uniéndose en la cara dorsal y formando el tubo neural, sobre el que se cierra el ectodermo superficial. La separación del neuroectodermo del ectodermo superficial es el proceso de *disyunción*. Entre ambas formaciones se infiltran paulatinamente elementos mesenquimatosos a partir de los que se desarrollará la duramadre, los arcos vertebrales y la musculatura paravertebral. Anteriormente, se creía que el cierre del tubo neural se iniciaba en la parte central del embrión progresando en sentidos cefálico y caudal, pero actualmente se ha observado cómo el cierre se produce por oleadas a distintos niveles del tubo neural. Durante un tiempo persisten dos orificios o neuroporos del tubo neural, el anterior o cefálico (a nivel de la comisura cerebral anterior) y el posterior o caudal (a nivel de S2), que se cierran aproximadamente entre los DPC 23-25 y 25-27, respectivamente, quedando el tubo neural herméticamente cerrado. Este proceso hasta aquí descrito corresponde a la *neurulación primaria*. Por lo tanto, alteraciones en la neurulación primaria pueden dar lugar a malformaciones desde el cráneo hasta S2.

Tras el cierre del neuroporo caudal, todo el sistema nervioso estará ya cubierto de piel. Es entonces cuando hay un mayor desarrollo a nivel caudal, en la llamada *neurulación secundaria*. En este proceso, la masa de células caudales, un grupo celular pluripotencial que se extiende desde el neuroporo posterior hasta la cloaca, da lugar al tejido nervioso y vér-

Cuadro 23.22.1. Incidencia de displasias del eje medio craneoespinal

Antecedentes	*Incidencia por 1.000 nacidos vivos*
Un hijo afecto	40-50
Dos hijos afectos	100
Padres con raquisquisis	40
Edad de la madre superior a 35 años	3
Hermana de la madre con un hijo afecto	10
Hermana del padre con un hijo afecto	3
Hermano de la madre con un hijo afecto	2
Hermano del padre con un hijo afecto	2

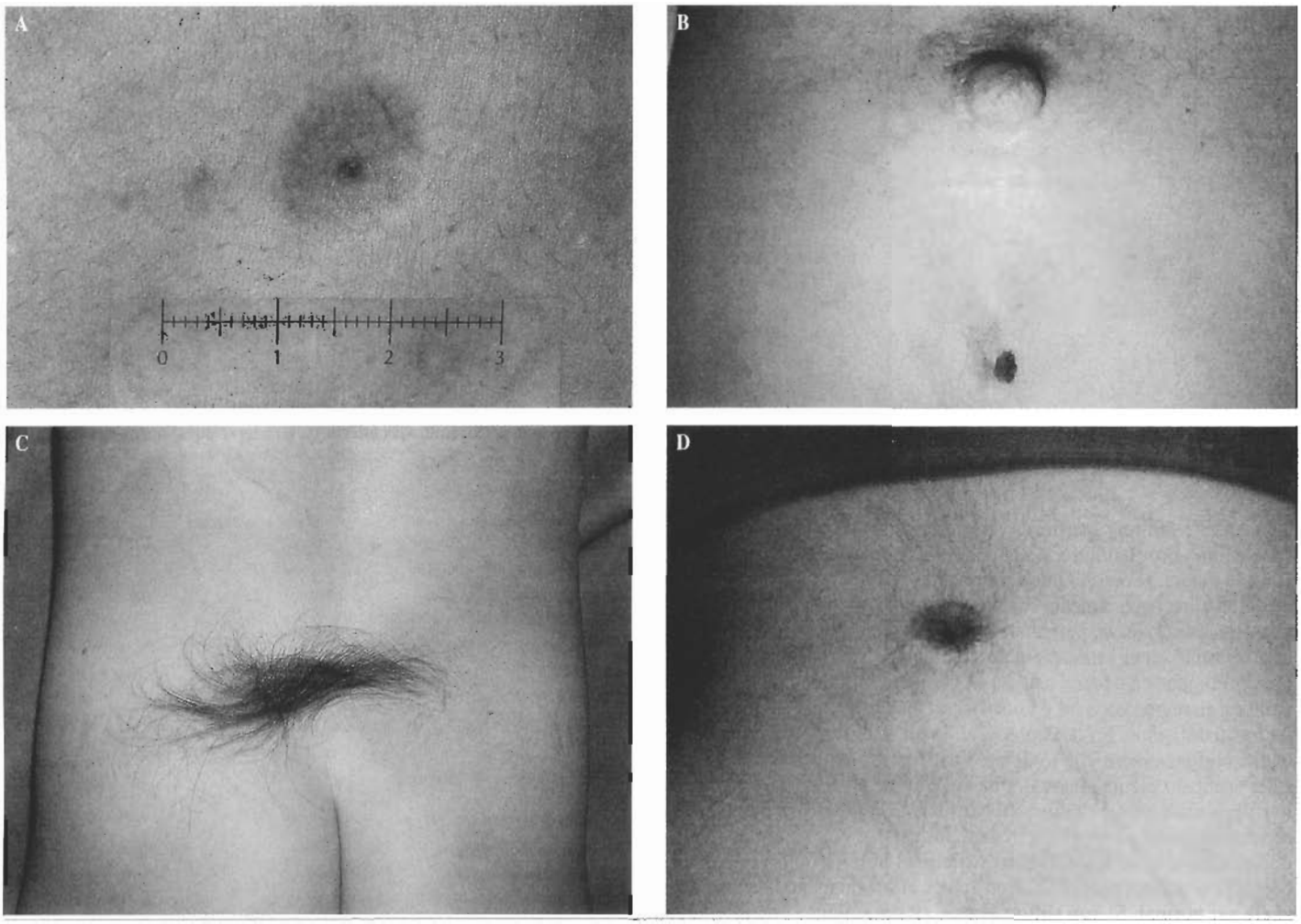


Figura 23.22.1. Estigmas cutáneos asociados con disrafismos espinales. A) Seno dérmico. B) Doble estigma con nevus y cuerno cutáneo. C) Hipertricosis lumbar. D) Lesión angiomatosa en línea media.

tebras por debajo de S2. Finalmente, entre los DPC 43 al 48 se inicia el *ascenso del cono medular* hasta situarse por detrás del espacio discal L1-L2. El ascenso se produce por dos mecanismos: 1) *diferenciación retrógrada* de la zona caudal con disminución del diámetro de la misma principalmente hasta el DPC 54, y 2) crecimiento diferencial de las vértebras respecto a la médula, mayormente a partir del DPC 54. Un cono medular por debajo del espacio L1-L2 debe elevar la sospecha de una posible médula anclada, ya que se considera que el 98% de los adultos y niños tienen el cono medular a nivel del espacio L1-L2.

LOCALIZACIÓN Y CLASIFICACIÓN

Con máxima frecuencia, la espina bífida aparece en localización lumbar y lumbo-sacra, seguidas a mayor distancia por la dorso-lumbar, sacra y cervical, por el orden citado. Existen muchas clasificaciones y cierta confusión a la hora de catalogar estas anomalías. Estas malformaciones se pueden clasificar en formas visibles y ocultas, o bien en disrafismos espinales abiertos y disrafismos espinales cerrados. Dentro de los primeros, se encuentran los mielomeningoceles, mientras que los disrafismos cerrados engloban un abanico más grande de malformaciones: espina bífida oculta, meningocele, lipomielomeningocele o lipoma sacro, seno dérmico, médula duplicada (diastematomielia), mielocistocele, y *filum terminale* engrosado (médula anclada). A diferencia de los disrafismos abiertos, en los que la malformación es obvia, los disrafismos cerrados son, en ocasiones, difíciles de diagnosticar. En este capítulo se expone la espina bífida oculta, el mielomeningocele, el meningocele, el lipomielomeningocele y el mielocistocele, mientras que las entidades restantes se incluyen en las afecciones de la médula (véase cap. 23.21).

Espina bífida oculta. El término indica que la lesión está escondida. Se caracteriza por la ausencia de cierre del arco posterior de una o varias vértebras. Afecta con mayor frecuencia a la 5ª lumbar y a la 1ª sacra. En ocasiones, puede ser sugerida por la presencia en la piel suprayacente de un islote de vello oscuro, un nevus pigmentario, un lipoma, un simple bulto, un angioma plano, un seno dérmico, la desviación del pliegue interglúteo, retracciones en forma de fositas y quistes dermoides a veces en comunicación con un tumor intraespinal por finos canalículos (Fig. 23.22.1). Los signos neurológicos son con frecuencia sutiles y el defecto óseo *per se* no tiene, en la mayoría de las ocasiones, significación clínica. Hasta un 20% de la población general puede tener un defecto en el cierre del arco posterior de S1 sin otras lesiones asociadas.

Mielomeningocele. Se produce por un defecto en la neurulación primaria y falta de cierre del neuroectodermo en el embrión. Su localización más frecuente es en la región lumbosacra. Consiste en una espina bífida con protrusión y displasia de las meninges, de la médula espinal y de sus raíces nerviosas. Aparece como una tumoración redonda u oval de color rojo oscuro en su parte central, que corresponde a la médula sin protección, también llamada placoda. Rodeando a la anterior, existe una zona de color gris o blanco brillante, que es la piamadre. Por fuera de ella se continúa la piel del dorso, de color rojo, con frecuentes zonas telangiectásicas (Fig. 23.22.2). El orificio superior y el inferior del epéndimo aparecen como dos fositas, una cefálica y otra caudal, situadas a ambos extremos de la placa medular. La gravedad de esta forma, dejada a su evolución espontánea, viene dada por el riesgo de infección, con meningitis ascendente, por lo que se debe proceder a la reparación precoz de estas malformaciones.

Meningocele. Se considera secundario a un trastorno posterior a la neurulación, en el que el cierre del neuroeje es correcto y la disyun-

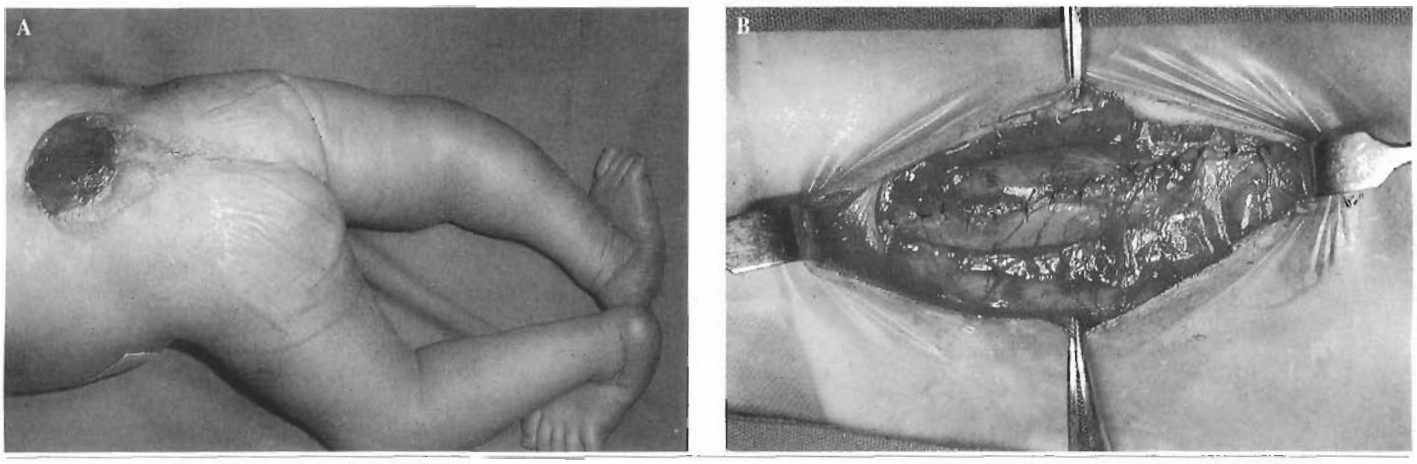


Figura 23.22.2. Niño con mielomeningocele. A) Es evidente la asociación con deformidades de ambas extremidades inferiores. B) Cierre dural hermético durante la reparación del mielomeningocele.

ción del ectodermo, superficial, y el mesénquima no está alterado. Consiste en una protrusión formada por un saco meníngeo, localizado en la línea media, revestido interiormente de aracnoides y exteriormente de duramadre, generalmente cubierto al completo por la piel. La médula y sus raíces nerviosas, perfectamente desarrolladas, permanecen en su lugar normal en el canal espinal. Contiene en su interior LCR translúcido. Aunque en general asienta en la región lumbosacra, se presenta también en región cervical y torácica con mayor frecuencia que el resto de los disrafismos. En ocasiones puede ser anterior, preferentemente en las regiones sacra y la torácica. Puede partir de un tallo delgado o estar asentado por una base amplia en el defecto vertebral. En ocasiones llega a ser muy voluminoso. No suelen acompañarse de manifestaciones neurológicas, pero puede manifestarse con síntomas secundarios al efecto de masa sobre estructuras pélvicas o torácicas. En contadas ocasiones produce hidrocefalia y el estado mental del paciente suele ser normal. Si son sintomáticos, su tratamiento consiste en la reparación quirúrgica.

Lipomielomeningocele. También llamado lipoma espinal, se produce por una disyunción temprana del ectodermo en la fase de neurulación primaria, que ocasiona que células mesenquimales queden atrapadas dentro del neuroeje con su posterior diferenciación en grasa. Este acúmulo de lípidos evita el correcto cierre de la médula. Inicialmente se manifiestan como bultomas lumbares blandos, generalmente por encima del pliegue interglúteo. La mitad de los lipomas espinales también se acompañan de estigmas cutáneos como, por ejemplo, fositas en línea media, nevus angiomatosos o mechones de pelo. No se trata simplemente de un problema cosmético, ya que la médula está generalmente afectada con sintomatología motora, sensitiva y de esfínteres en el llamado síndrome de la médula anclada (véase cap. 23.21).

Mielocistocele. Considerado como una alteración de la neurulación secundaria, consiste en una dilatación quística del canal medular central rodeada de duramadre, completamente recubierta de piel y con lipoma espinal asociado (Fig. 23.22.3). Pueden presentar alteraciones intestinales, genitales y cloacales asociadas como el ano imperforado y la extrofia vesical.

CLÍNICA DE LA ESPINA BÍFIDA

El dato principal es la aparición de una tumoración o estigma cutáneo de las características descritas. En las formas abiertas, pueden aparecer úlceras en la piel o fístulas por las que hay salida de LCR. En los disrafismos cerrados, es más frecuente encontrar un estigma cutáneo o una tumoración de partes blandas a nivel de la línea media en cualquier tramo de la columna vertebral. Destacan como principales síntomas asociados: anomalías neurológicas diversas, hidrocefalia y malformaciones urológicas y anorrectales.

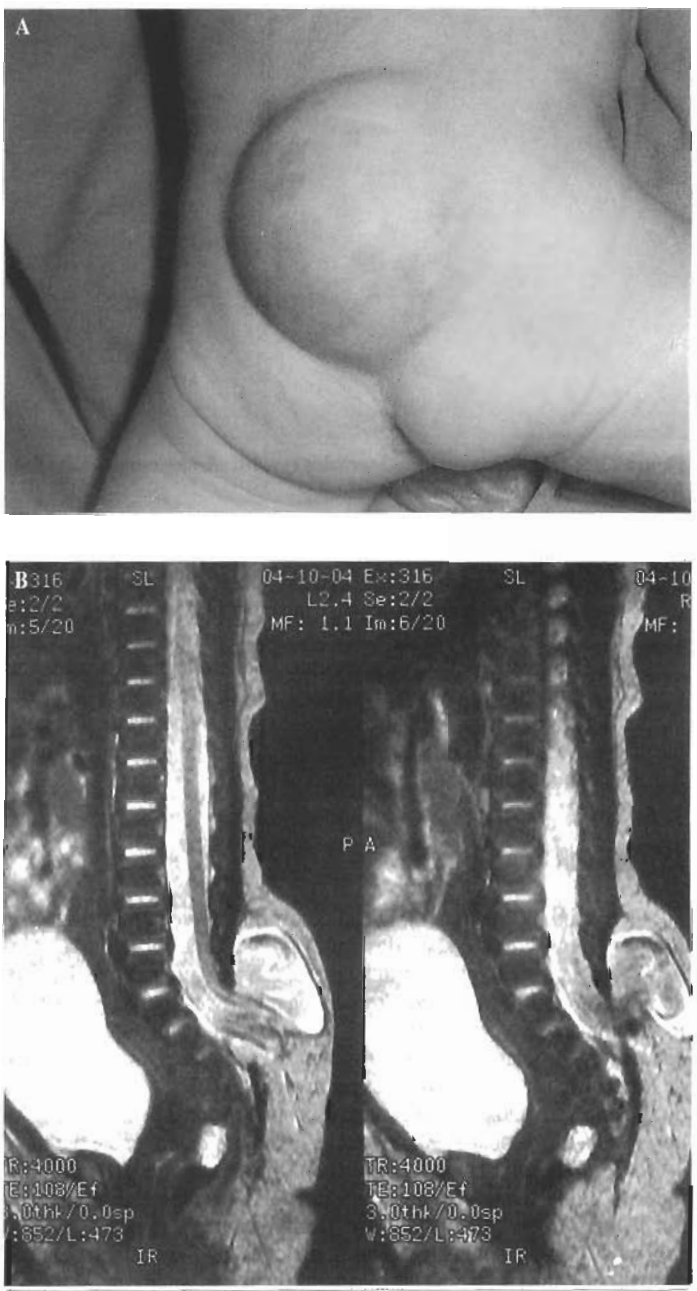
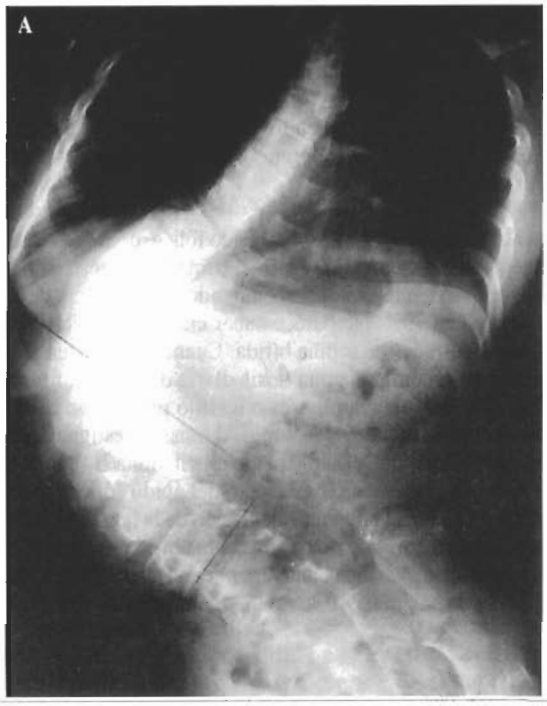


Figura 23.22.3. Mielocistocele. A) Tumoración lumbosacra de consistencia blanda con angiomas cutáneos. B) Cavidad quística a nivel del cono medular, con lipoma espinal asociado.



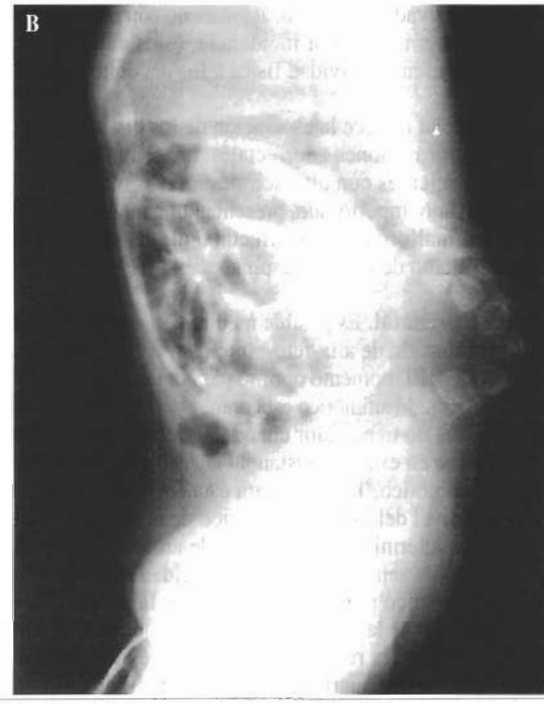


Figura 23.22.4. Estudio radiológico de la columna vertebral en pacientes con mielomeningocele. A) Escoliosis con defecto de cierre de los arcos posteriores de las vértebras lumbares. B) Cifo-escoliosis toraco-lumbar.

Alteraciones neurológicas. Las formas abiertas de espina bífida comprenden trastornos paralíticos, sensitivos, tróficos, afectación del detrusor vesical, del esfínter uretral y anal. Cuando la lesión afecta D12 y L1 aparece parálisis del suelo de la pelvis y de las extremidades inferiores que, además, carecen de sensibilidad. La afectación de L2 a L4 condiciona también luxación de la cadera, agravada por la espasticidad del psoas y aductores y *genu recurvatum*. El pie se coloca en equino varo. La lesión de L5 mantiene la cadera en flexión sin luxación, la movilidad del cuádriceps se conserva con ligera limitación de la flexión de la rodilla y el pie presenta deformidad en valgo. La afectación de S1 no interfiere la estabilidad de la cadera, apareciendo lesiones a nivel de los pies, normalmente en "balancín", y trastornos sensitivos limitados a la planta del pie y a la región perineal en "silla de montar". La afectación de S2 a S4 produce trastornos en la inervación de la vejiga y ano, con aparición de vejiga neurógena en sus diversas formas e incontinencia fecal. Las alteraciones tróficas de los miembros inferiores dan lugar a frialdad y cianosis de las extremidades inferiores, así como úlceras tórpidas en talones y dedos de los pies.

Los disrafismos cerrados se presentan habitualmente con síntomas más sutiles y de presentación más insidiosa, conformando el síndrome de *médula anclada* (véase cap. 23.21), incluyen, en mayor o menor medida, debilidad de las extremidades inferiores, alteraciones de la marcha, incontinencia urinaria y desarrollo de cifoescoliosis. Es frecuente que estos síntomas se acompañen de dolor en la zona lumbar, de las extremidades inferiores y de la zona perineal. La flexión de la espalda puede agravar el dolor.

Hidrocefalia y anomalía de Chiari tipo II. Tanto la hidrocefalia como la malformación de Chiari tipo II son típicas del mielomeningocele o espina bífida abierta. Prácticamente por definición, un paciente con mielomeningocele tiene una malformación de Chiari tipo II (véase cap. 23.2). McLone propuso en 1989 la teoría que actualmente es aceptada para explicar el desarrollo de la malformación de Chiari tipo II. Es conocido que el crecimiento craneal es secundario a las pulsaciones del cerebro y del cerebelo sobre el neurocráneo. Las pulsaciones del LCR también promueven la correcta migración de las neuronas supratentoriales desde la periferia del sistema ventricular hasta el córtex cerebral. La falta de cierre del canal espinal ocasiona la acumulación de LCR a nivel del mielomeningocele con la consiguiente disminución de las pulsaciones encefálicas así como de la cantidad de LCR intracraneal. Por dicho motivo, el crecimiento craneal se ve comprometido, así como la correcta estructuración neuronal del sistema nervioso. Esto ocasiona una disminución del tamaño de la fosa posterior, que es incompetente para albergar todo el cerebelo y tronco del encéfalo, y una serie de anomalías a nivel del resto del encéfalo como, por ejemplo, el engrosamiento de la masa intermedia (estructura medial que conecta los dos tálamos) o alteraciones del cuerpo calloso. La malformación de Chiari tipo II consiste en un descenso del contenido de la fosa posterior craneal (cerebelo y troncoencefálico) por el foramen magno, de manera que el IV ventrículo se sitúa por debajo de la unión cráneo-cervical (véase capítulo 23.2).

La hidrocefalia puede estar presente desde el nacimiento o tener un desarrollo progresivo, ya sea espontáneo o post-corrección del defecto cráneo-espinal. Las características clínicas son las ya conocidas en este proceso: volumen anormal del cráneo, que crece progresivamente con fontanelas y suturas entreabiertas, signo de ojos en sol poniente, irritabilidad y vómitos de repetición. Se acepta que aproximadamente un 75% de los pacientes con mielomeningocele presentarán clínica de hidrocefalia. La incidencia de hidrocefalia está relacionada con el nivel de la espina bífida; los mielomeningoceles más altos (cervical y torácico) tienen mayor incidencia de hidrocefalia que los bajos (lumbar y sacro). Su patogenia es, probablemente, multifactorial, existiendo un componente de obstrucción (en ocasiones hay obstrucción del acueducto de Silvio) y un componente de falta de absorción del LCR. Los síntomas típicos de la malformación de Chiari tipo II son el dolor cervical, y la afectación de las estructuras cerebelosas y del tronco encefálico. Los pacientes pueden presentar nistagmo, dismetría, síndrome de apnea del sueño, estridor laríngeo y reflujo gastrointestinal. En los bebés, estos síntomas pueden ocasionar desaturaciones. Son frecuentes también las convulsiones, los trastornos psicológicos y problemas educativos.

Malformaciones asociadas. Las principales son: luxaciones de cadera, cardiopatía, anomalías urogenitales primarias y secundarias, malformaciones óseas, teratoma sacrocoxígeo y deformidades de extremidades, en especial el pie equino varo. Con menor frecuencia se puede observar mediante RM la presencia de hidromielia o siringomielia asociadas a escoliosis. La radiología permitirá apreciar la falta de cierre de las láminas vertebrales en niños mayores, pero tiene menos valor en el RN, ya que no existe todavía una osificación completa de las vértebras. En estos casos, es posible apreciar una separación fusiforme de las apófisis articulares y un ensanchamiento del cuerpo vertebral. La radiografía demuestra a veces malformaciones óseas asociadas: síndrome de Klippel-Feil, vértebras en cuña, hemivértebras con sus correspondientes anomalías costales en las formas torácicas, cifoescoliosis o lordosis lumbar (Fig. 23.22.4). Un alto porcentaje de los pacientes presentan evolutivamente

otros problemas derivados que, en ocasiones, no son menos importantes por el hecho de tener una menor incidencia; éstos van desde la obesidad derivada de la escasa actividad física a los decúbitos por déficit del trofismo local.

Mención especial merece la asociación de los distintos tipos de disrafismos con malformaciones anorrectales, urogenitales y sacras. Más del 50% de los pacientes con alteraciones a estos niveles, tales como extrofia cloacal o ano imperforado, presentan una médula anclada. Todo paciente con una malformación anorrectal o urogenital se puede beneficiar de la realización de una RM espinal.

Diagnóstico prenatal. Es posible mediante la ecografía fetal o RM fetal, y la determinación de alfa-feto-proteína (AFP) en sangre materna y líquido amniótico. El momento óptimo para determinar la AFP en sangre materna y en líquido amniótico está entre las semanas 12 y 16 de gestación. Esta técnica no tiene valor cuando el defecto del tubo neural es cerrado, puesto que en esta circunstancia la AFP no pasa desde el LCR fetal al líquido amniótico. También para esta finalidad se puede usar la determinación a nivel del líquido amniótico de acetilcolinesterasa y su electroforesis. La determinación conjunta de ambas (AFP y acetilcolinesterasa) aumenta la sensibilidad y especificidad hasta el 97% (véase cap. 3.5). El diagnóstico prenatal también abre la puerta a la posibilidad de la cirugía fetal de la espina bífida. Parece que el cierre intraútero de los mielomeningoceles reduce la incidencia de hidrocefalia postnatal y de malformación de Chiari tipo II, lo que supondría una mejora sustancial en la calidad de vida del paciente. De todas maneras, esta cirugía presenta riesgos reales, tanto para el feto, como para la madre. Actualmente hay varios estudios en marcha que pretenden evaluar los riesgos y la eficacia de este tipo de cirugía.

Diagnóstico. Ante un RN con mielomeningocele se debe valorar el tipo de lesión por inspección y transiluminación y, si el saco está intacto o fistulizado, diagnosticar la posible hidrocefalia descompensada acompañante, mediante los datos clínicos y ecográficos. A su vez, se debe establecer, mediante la exploración clínica y neurofisiológica la altura exacta del déficit neurológico, valorando además el estado del esfínter anal, la presencia de contracturas y deformidades a nivel de las extremidades inferiores y, de una forma secuencial, delimitar con los exámenes urográficos, ecográficos y urodinámicos, su repercusión urológica. En los pacientes que presentan una de las formas cerradas de espina bífida sospechada por una tumoración de las partes blandas o un estigma cutáneo de línea media, también se deben realizar estudios neurofisiológicos y urodinámicos. De vital importancia es la información que se puede obtener con la RM. Es preferible practicar la RM cuando el niño tiene más de 6 meses, ya que las estructuras anatómicas se pueden visualizar con mayor claridad.

Diagnóstico diferencial. Los lipomas espinales deben diferenciarse del teratoma sacrocoxígeo, con el cual también puede estar asociado. En éste, falta el cierre incompleto de las láminas vertebrales y existe un abombamiento de la pared rectal posterior, demostrable al tacto rectal. Con frecuencia presenta calcificaciones. Al presionar el tumor no aumenta la fontanela y tampoco existe paresia de extremidades inferiores. Los ependimomas y cordomas son relativamente infrecuentes en esta región, así como el linfagioma, lipoma y quiste dermoide. La agenesia sacra puede ofrecer más dificultades diagnósticas. TC y RM aclaran cualquier duda.

Pronóstico. El tipo ulcerado, que presenta la placa medular desnuda, es el de peor pronóstico. Sin tratamiento, la muerte sobreviene en corto plazo por una infección ascendente. El meningocele, en cambio, es el de evolución más favorable. Las causas de muerte comprenden, en primer lugar, la infección, seguida por la hidrocefalia y, más tardíamente, por las complicaciones uronefrológicas. En las formas con lipoma y en la espina bífida oculta, el pronóstico vital es bueno. Muchos de los pacientes con espina bífida, particularmente los enfermos con mielomeningocele y lipomielomeningoceles, tienen problemas médicos asociados que pueden afectar a su calidad de vida: alteraciones de la marcha secundarias a deformidades o déficits neurológicos, alteraciones en la continencia de esfínteres y alergia al látex. La alergia al látex es un proceso mediado por la IgE presente en aproximadamente un 30% de estos pacientes. Puede manifestarse desde urticaria hasta choque anafiláctico. Dado que esta población sufre múltiples hospitalizaciones para realizarse pruebas diagnósticas y terapéuticas, es importante recoger en la historia si han tenido algún episodio de alergia al látex. En todos los casos, se debe evitar el uso de material que contenga látex y, en los casos en el que el paciente tenga historia de algún episodio de alergia se deberán premedicar con corticoides y antihistamínicos.

Prevención. La administración de ácido fólico, desde dos meses antes de la concepción hasta concluir el primer trimestre de gestación, tiene un efecto preventivo demostrado, descendiendo la incidencia de la espina bífida abierta en un 70%. No parece haber una relación del ácido fólico con las formas cerradas de espina bífida. Cuando no existen antecedentes familiares se recomienda una dosis diaria de 0,4 mg, mientras que cuando hay antecedentes familiares o un hijo previo con el problema, la dosis diaria recomendada es de 4 mg. Algunas investigaciones recientes parecen evidenciar que el suplemento en vitamina B_{12} también ejerce efecto preventivo, potenciando el efecto del ácido fólico. Ambas vitaminas actúan como cofactores en la metilación de la homocisteína a metionina y, en algunas madres de niños con espina bífida, se observaron alteraciones en esta vía metabólica inducidas por una alteración genéticamente determinada en la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa.

TRATAMIENTO

La asistencia al paciente con espina bífida debe ser multidisciplinaria, abarcando desde el pediatra hasta el neurocirujano, pasando por el neurólogo, urólogo, cirujano pediátrico y traumatólogo, sin olvidar el psicólogo, fisioterapeuta y asistente social. Todo RN con este tipo de trastorno debe ser trasladado a un centro de referencia que tenga experiencia y el equipo multidisciplinario adecuado, para tratar de lograr la supervivencia del paciente y procurar un desarrollo funcional lo más próximo posible a la normalidad. El plan terapéutico debe abordar los siguientes aspectos secuencialmente:

Información a la familia. La noticia de que un RN tiene un proceso como el mielomeningocele produce una considerable aflicción y angustia en los padres. Necesitarán tiempo para saber algo de esta anormalidad y de sus complicaciones asociadas, y para reflexionar sobre las distintas técnicas y planes terapéuticos. Los padres deben ser informados de los hechos y de los planteamientos terapéuticos a seguir por una persona entendida, sin apresuramientos y dramatismos. Si es posible, puede ser útil una entrevista con los padres de otro niño con defectos neurales para dar respuesta a cuestiones y preguntas importantes, e instarles a que se hagan miembros de la Sociedad de Espina Bífida de su comunidad. Por otra parte, los pacientes con espina bífida cerrada también deberán ser evaluados por un equipo multidisciplinar.

Reparación del defecto y momento operatorio. En el caso de los RN con espina bífida, el defecto debe ser cubierto con gasas húmedas (suero fisiológico) con el paciente en decúbito prono. Se debe instaurar tratamiento antibiótico profiláctico habitualmente con ampicilina y gentamicina. El mielomeningocele debe ser reparado en las primeras 48-72 horas. Si hay salida de LCR por rotura del saco, la reparación quirúrgica debe realizarse con carácter de urgencia. La reparación del defecto consiste en la reposición de la placa medular sin lesionar las raíces nerviosas y el cierre hermético de la herida.

En las formas cerradas de espina bífida se debe proceder a un desanclaje medular quirúrgico. El desanclaje consiste en separar el tejido nervioso viable de las estructuras de anclaje como el lipoma, los senos dérmicos, tumores dermoides, espolones óseos, y el filum engrosado. Se ha comprobado que los síntomas, especialmente las alteraciones esfinterianas, son difícilmente reversibles una vez establecidos. Hoy en día, con los avances en la técnica microquirúrgica, los riesgos de la intervención son menores por lo que se aconseja valorar el desanclaje antes de que los pacientes estén sintomáticos. Ciertos autores consideran que hay cierto grado de reversibilidad en los síntomas esfinterianos si los pacientes se operan antes de los 18 meses de edad.

Posteriormente se deben realizar controles periódicos multidisciplinares para detectar un posible deterioro clínico a medio o largo plazo. Esta circunstancia ocurre hasta en un 20% de los casos, y en dichos pacientes se debe plantear la reintervención para desanclar nuevamente la médula. En caso de deterioro clínico en pacientes portadores de una derivación ventrículo-peritoneal, se debe examinar la funcionalidad de la válvula antes de proceder a un desanclaje medular, ya que las malfunciones valvulares en pacientes con espina bífida se pueden manifestar como un empeoramiento del síndrome de médula anclada.

Control de la hidrocefalia asociada. Se realiza mediante una válvula de derivación ventrículo-peritoneal. Cuando la hidrocefalia está presente desde el nacimiento y reúne criterios de actividad, generalmente se coloca la válvula de derivación al mismo tiempo que se repara el defecto espinal. En caso contrario, se deben realizar revisiones periódicas evolutivas después de la reparación del mielomeningocele, valorando la evolución clínica y del perímetro craneal, del tamaño ventricular mediante ecografías seriadas, del flujo sanguíneo cerebral, del comportamiento de las oxipurinas (hipoxantina y xantina) a nivel del LCR, estudio polisomnográfico para detectar desaturaciones secundarias a apneas centrales y, sí, en algún momento reúne criterios de descompensación, se debe proceder a la implantación valvular (para más detalles, véase el capítulo 23.2). Las disfunciones valvulares suelen manifestarse con clínica de hidrocefalia o, en ocasiones, con empeoramiento de los síntomas de la médula anclada.

Vejiga neurógena. Junto a la hidrocefalia, los trastornos del sistema urinario son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes que sobreviven por encima de los 2 años de edad. La primera valoración urológica se debe realizar durante el período neonatal mediante las exploraciones que permitan establecer: estado anatómico y funcional del tramo urinario superior (riñones y uréteres); estados anatómico y funcional de la vejiga neurógena; presencia o ausencia de infección urinaria. En la mayoría de los niños, en este momento el tramo urinario superior es normal y la vejiga presenta una alteración funcional con tendencia a la retención de orina, y aún no suele existir infección urinaria. No deben realizarse, por el momento, estudios urodinámicos complejos ya que no serán concluyentes. Se evitará en lo posible cualquier exploración agresiva y la instrumentación uretral. La pauta de tratamiento inicial estará encaminada a evitar la retención vesical, que permite impedir las lesiones vesicales por sobredistensión y la aparición de infección urinaria. El método de elección en esta edad es la práctica de la maniobra de Credé, que consiste en el vaciado manual de la vejiga mediante masaje abdominal realizado periódicamente por la madre o cuidadora, previamente enseñada. Debe realizarse varias veces al día (4 ó 5 veces) y de una manera suave. Este método está contraindicado cuando existe infección urinaria asociada a reflujo vesicoureteral, circunstancia que justifica el uso de cateterismo vesical intermitente limpio (cada 4-5 horas), previo aprendizaje. Es necesario realizar un control mensual evolutivo para valorar la eficacia de la maniobra de Credé y la posibilidad de infección urinaria mediante el urocultivo oportuno.

A los seis meses de la primera valoración debe realizarse la segunda, siguiendo los mismos criterios. Si, en el curso evolutivo se detecta la presencia de infección urinaria, se debe tratar de forma adecuada (según antibiograma) y, cuando es recurrente o bien existe reflujo vesicoureteral, está indicada la quimioprofilaxis diaria a largo plazo con dosis bajas de antibióticos, tales como la amoxicilina-clavulánico y el trimetoprim-sulfametoxazol; la acidificación de la orina puede ser de ayuda para impedir la formación de cálculos.

Esta pauta de control y tratamiento se mantendrá hasta que el niño alcance los 2 ó 3 años de edad. A partir de esta edad se impone, además, la necesidad de valorar de forma evolutiva el estado del detrusor vesical, del esfínter interno y del externo, mediante los *estudios urodinámicos* (cistomanometría y uroflujometría) y electromiográficos, respectivamente, y la actuación terapéutica debe ser adaptada a cada caso en particular, con la combinación del cateterismo intermitente limpio asociado a fármacos que actúen sobre el detrusor o sobre el cuello vesical, según los resultados de las exploraciones citadas previamente, con la finalidad de lograr al máximo los siguientes objetivos: 1) mejorar la continencia urinaria; 2) lograr un buen vaciado vesical; 3) descender la presión intravesical; 4) prevenir las infecciones urinarias; 5) tratar el reflujo vesicoureteral. Ante un esfínter interno con hipotonía persistente y rebelde al tratamiento farmacológico, se impone, si la edad del paciente lo permite, la implantación de un esfínter artificial autocontrolable. En los niños sin reflujo y con el tracto urinario superior normal, los cultivos de orina se deben realizar cada seis meses y los estudios de imagen urológicos cada 1-3 años. Recientes avances en la neuromodulación de las raíces sacras van a aportar nuevas soluciones para estos pacientes.

Afectación anorrectal. Puede causar serias alteraciones sociales y fisiológicas. Más del 90% de los pacientes con espina bífida tienen grados variables de alteración intestinal neurógena con trastornos del control fecal. Existen dos tipos de lesión. *Tipo I:* la función de la médula está destruida a partir del nivel de la lesión, de modo que los niveles visceral y medular no son activos, faltando claramente el control superior. En estos pacientes hay una parálisis completa del suelo de la pelvis, falta toda estructura esfinteriana con denervación de la pared del colon. No hay tono del elevador y se produce fácilmente prolapso rectal. *Tipo II:* la destrucción de la función medular se limita al nivel lesional, existiendo actividad nerviosa por debajo de su borde inferior, de modo que los niveles visceral y medular con sus arcos reflejos, o parte de ellos, están activos, aunque carecen de control superior y sensibilidad. Puede existir reflejo de inhibición anal (RIA) y tono, incluso excesivo. Para poder diferenciar ambos tipos, al margen de los datos clínicos, ya que los primeros tienen tendencia a incontinencia y los segundos al estreñimiento, es necesario realizar manometría anorrectal.

El tratamiento se debe iniciar lo antes posible. Su objetivo es conseguir evacuar cuando el paciente lo desee, sin pérdidas fecales involuntarias. A los pacientes con lesión tipo I, se les enseña a evacuar las heces aumentando la presión de la musculatura de la pared abdominal, presionando sobre el hipogastrio, recurriendo a enemas o a la evacuación manual. Esto sólo es posible en niños suficientemente mayores para colaborar. Los supositorios de cualquier tipo son ineficaces, ya que no pueden estimular un reflejo inexistente. Las heces deben ser firmes para que no escapen a través de un esfínter paralizado, por lo que se recomienda una dieta con pocos residuos, y están contraindicados los laxantes orales. En algunos pacientes con este tipo de lesión puede resultar beneficiosa la implantación de un esfínter artificial. En los pacientes con lesión tipo II, persiste el reflejo de la defecación, y su manejo es más fácil, ya que la evacuación puede lograrse con estímulos que causen irritación del colon, complementado con dietas ricas en residuos y ablandadores de las heces. También puede ser de ayuda el *biofeedback*. En los niños mayores con estreñimiento pertinaz, con hábito ya establecido, la utilización del vaciado suplementario del fin de semana consigue que el estreñimiento no interfiera en su vida social y escolar y, para esta finalidad, uno de los métodos más útiles es el enema retrógrado o anterógrado de continencia.

Problemas ortopédicos y motores. El primer examen ortopédico se debe realizar lo más pronto posible, incluso de RN, antes del cierre del defecto. Se anotan las deformidades existentes, la movilidad activa de los grupos musculares y las malformaciones asociadas. Después de este examen se puede establecer un pronóstico aproximado de las posibilidades para la marcha y trazar unas líneas generales de tratamiento. Éste, adaptado a cada caso en particular, debe pretender que el niño alcance la bipedestación poco después de los dos años de edad; por ello el manejo ortopédico, incluido el quirúrgico, ha de ser precoz. Un programa a seguir puede ser el siguiente: 1) RN: valoración inicial de las deformidades y de la parálisis, tratamiento postural de la cadera y manipulaciones no forzadas de las deformidades del pie; 2) seis meses: corrección quirúrgica del pie equino varo o del astrágalo vertical; 3) nueve meses: reducción de la luxación de cadera, transplante de iliopsoas; 4) dieciocho meses: ejercicios preparatorios para la marcha; 5) dos años: colocación de ortesis, entrenamiento para la marcha; 6) tres-doce años: artrodesis subastragalina extra-articular, artrodesis calcaneocuboidea, transplantes tendinosos; 7) doce años en adelante: artrodesis estabilizadora de los pies. El pronóstico para la marcha está en relación directa con el nivel de la función motora residual (Cuadro 23.22.2). A partir del nivel L3, la mayo-

Cuadro 23.22.2. Pronóstico para la marcha en relación con el nivel lesional

Nivel lesional	*Pronóstico para la marcha*
D12-L1	Silla de ruedas
L2	Silla de ruedas. Marcha limitada por casa con ayuda
L3	Silla de ruedas. Marcha con compases largos y bastones
L4	Marcha con compases cortos y bastones
L5	Marcha con compases cortos
S1	Marcha sin ayuda

ría de los pacientes pueden desplazarse sin silla de ruedas. A su vez, la capacidad para la marcha está influida por otros factores, como inteligencia, motivación, tratamiento precoz de los problemas ortopédicos, fisioterapia adecuada y precoz, deformidades de la columna vertebral y de los miembros inferiores.

Otros trastornos. Las crisis de apnea del sueño, derivadas del efecto compresivo que ejerce la malformación de Chairi, ocasionalmente agravadas por el sobrepeso, se pueden beneficiar de la descompresión quirúrgica precoz del bulbo y de la médula espinal cervical alta. La obesidad, derivada de la escasa o nula actividad física, requiere el manejo dietético oportuno. Los frecuentes trastornos del aprendizaje, a pesar de que el 70% son mentalmente normales, necesitan el oportuno apoyo psicopedagógico. Las crisis convulsivas o epilépticas, que aparecen en un 15% de estos niños, deben ser tratadas de forma correcta. Las úlceras de decúbito secundarias a los problemas del trofismo local, en ocasiones son tórpidas y de difícil control; la mejor manera de evitarlas y controlarlas es mediante una buena higiene local. En la frecuente alergia al látex se deben adoptar las medidas preventivas oportunas. La formación profesional debe ser orientada a una actividad que sea compatible con sus limitaciones físicas. En cuanto a la sexualidad y fertilidad, las mujeres tienen función sexual, incluido orgasmo y fertilidad; sin embargo, el embarazo es de alto riesgo, debido a que el aumento de la presión intraabdominal puede exacerbar la disfunción intestinal y la vesical, y originar disfunción valvular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castro-Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica. Dir.: M. Cruz. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Cornette L et al. Closed spinal dysraphism: A review on diagnosis and treatment in infancy. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2: 179-85.
- Fernández Eire P, Varela Cives R, Castro-Gago M. Fecal incontinence in children with spina bifida: The best conservative treatment. *Spinal Cord* 1998; 36: 774-6.
- Finnell RH, Gould A, Spiegelstein O. Pathobiology and genetics of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 3): 14-23.
- Kaufman BA. Neural tube defects. *Pediatr Clin North Am* 2004; 17: 197-206.
- Levene MI, Chervenak FA, Whittle M. Fetal and neonatal neurology and neurosurgery. 3ª ed. Londres: Churchill Livingstone, 2001.
- McLone DG. Pediatric neurosurgery: surgery of the developing nervous system. Filadelfia: Saunders, 2001.
- Menkes JH, Sarnat HB. Child neurology. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Mitchell LE et al. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364: 1885-95.
- Pippenger CE. Pharmacology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 3): 24-32.
- Sarnat HB. Como construir un tubo neural: la genética molecular del desarrollo neuroembriológico. *Rev Neurol* 1999; 28: 110-6.
- Sutton LN. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA* 1999; 282: 1826-31.
- Wald NJ et al. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069-73.

23.23 Patología del sistema nervioso periférico

M. Castro-Gago

Las enfermedades del sistema nervioso periférico (SNP) son menos frecuentes que en el adulto y, aunque las causas pueden ser las mismas, su incidencia es distinta en la edad pediátrica. Los procesos agudos son frecuentemente debidos a polineuropatías postinfecciosas y, ocasionalmente, tóxicas o traumáticas. Las neuropatías crónicas se deben generalmente a enfermedades degenerativas o metabólicas, si bien las manifestaciones clínicas pueden pasar desapercibidas en el contexto global de una enfermedad más generalizada. En este último grupo destacan con personalidad propia las neuropatías hereditarias sensitivomotoras, que representan aproximadamente, en este margen de edad, el 40% de las neuropatías crónicas. Algunas neuropatías tienen una distribución radicular, otras son de tipo desmielinizante y, en ocasiones, existe una interrupción de los axones. En este capítulo se exponen las neuropatías que afectan a los niños y adolescentes, siguiendo una clasificación en función de los factores causales.

Fundamentos fisiopatológicos

El nervio periférico está formado por cilindroejes de neuronas, que se hallan en el SNC o en los ganglios radiculares. Comprenden tres grupos funcionales de fibras: a) *motoras* centrífugas, procedentes de las células del asta anterior raquídea; b) *sensitivas* centrípetas, relacionadas con las células ganglionares de las raíces posteriores; c) *autónomas*, originadas en neuronas existentes en el SNC o en ganglios autónomos situados fuera del mismo. Las fibras motoras y autónomas forman la raíz anterior o ventral, mientras que las fibras sensitivas constituyen la raíz posterior o dorsal. Ambas se reúnen para formar el nervio periférico. La unión se produce en un punto inmediatamente distal al ganglio de la raíz posterior, antes de la entrada en el agujero de conjunción intervertebral.

Distintos procesos patológicos muestran predilección por ciertas localizaciones del SNP (raíces anteriores o posteriores, ganglio sensitivo o nervio periférico). Si bien la médula espinal forma parte del SNC, debido a su continuidad funcional con el SNP, su afectación puede dar lugar, en ocasiones, a síndromes muy similares a los localizados en raíces y nervios periféricos. Las causas de enfermedad o afectación del SNP son múltiples: inflamatorias, autoinmunes, traumáticas, tóxicas, enfermedades sistémicas, vasculares, tumorales, metabolopatías y procesos degenerativos (Cuadro 23.23.1). El axón está recubierto por el neurilema o capa de mielina, derivados ambos de las células de Schwann e interrumpidos en los anillos de Ranvier. El cuerpo de la neurona es el centro que mantiene la integridad del axón. Si es destruido, todo el axón sufrirá degeneración walleriana, que suele ser muy selectiva, afectando sólo a una parte de los axones. Si éste es interrumpido en un punto distal, experimenta degeneración sólo la parte periférica, con fragmentación de la capa de mielina que es, finalmente, eliminada. La difícil diferenciación fisiopatológica y electrofisiológica de estas modalidades de lesión hace que se hable de procesos neuroaxonales. La alteración de la célula de Schwann y de la mielina en procesos crónicos da lugar a fenómenos de desmielinización y remielinización segmentaria con proliferación de las células de Schwann, dando la característica imagen histológica en "bulbo de cebolla" (Fig. 23.23.1). Habitualmente las alteraciones mielínicas son secundarias a una disfunción de la célula de Schwann. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de alteración de la mielina como consecuencia de alteraciones axonales primitivas.

Cuadro 23.23.1. Enfermedades con afectación del SNP, plexos y raíces medulares

Afecciones infecciosas, parainfecciosas o por autoinmunidad
- Polirradiculoneuritis de Guillain-Barré
- Polineuropatías recurrente y crónica
- Parálisis facial (Bell)
- Parálisis postinfecciosa del VI par
- Neuropatía del plexo braquial
- Difteria. Botulismo. Lepra. Herpes zoster
- Enfermedad del suero

Traumatismos y compresiones
- Raíces cervicales, plexo braquial, facial o frénico (perinatal)
- Anomalías del desfiladero torácico
- Mononeuropatías
- Parálisis nerviosa postinyección
- Síndrome del túnel carpiano

Tóxicos y medicamentos
- Fármacos. Metales
- Agentes industriales

Enfermedades sistémicas
- Diabetes, hipoglucemia. Uremia. Porfiria
- Hepatopatías. Malnutrición. Avitaminosis
- Amiloidosis. Colagenosis. Sarcoidosis
- Síndrome de Chediak-Higashi

Tumores
- Leucemia. Linfomas. Neurofibromatosis
- Tumores benignos y malignos. Síndrome paraneoplásico

Errores innatos del metabolismo
- Heredopatía atáxica polineuritiforme (Refsum)
- Angioqueratoma corporal difuso (Fabry)
- A-betalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig)
- A-alfalipoproteinemia (Tangier)
- Encefalomiopatías mitocondriales (Leigh, NARP)
- Leucodistrofia metacromática
- Deficiencia múltiple en sulfatasas
- Leucodistrofia de células globoides (Krabbe)
- Otras leucodistrofias (Cockayne)
- Distrofia neuroaxonal (Seitelberger)
- Enfermedad de Schindler
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Mucopolisacaridosis. Oligosacaridosis
- Trastorno en la glicosilación de las proteínas (tipo I)
- Tirosinosis tipo I. Adrenomieloneuropatía

Enfermedades degenerativas
- Ataxia-telangiectasia. Ataxia de Friedreich
- Ataxia espinocerebelosa deficiente en vitamina E
- Neuropatía axonal gigante

Neuropatías hereditarias o congénitas
- Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (NHSM):
  - Tipo I. Forma hipertrófica de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
  - Tipo II. Forma neuronal de Charcot-Marie-Tooth
  - Tipo III. Enfermedad de Déjerine-Sottas
  - Neuropatía tomacular. Neuropatía hereditaria con parálisis a la presión
  - Hipomielinizantes congénitas
- Neuropatías hereditarias sensitivas (NHS):
  - Tipo I. Neuropatía hereditaria sensitiva tipo I
  - Tipo II. Neuropatía hereditaria sensitiva tipo II
  - Tipo III. Disautonomía familiar (Riley-Day)
  - Tipo IV. Insensibilidad congénita al dolor y anhidrosis
  - Tipo V. Neuropatía hereditaria sensitiva tipo V

CLÍNICA GENERAL DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Muestra, con grados variables de afectación, parálisis, dolor, parestesias o defectos sensoriales, correspondientes a manifestaciones irritativas o deficitarias de tipo motor, sensitivo o vegetativo. Las manifestaciones *motoras* son las más aparentes y consisten en fatiga fácil de predominio distal, parálisis o paresias, hipotonía con disminución o abolición de reflejos y atrofia muscular secundaria. Las manifestaciones *sensitivas* consisten en alteración de la sensibilidad superficial o profunda,

Figura 23.23.1. Imagen ultraestructural de un axón central rodeado de prolongaciones concéntricas del citoplasma de la célula de Schwann formando la típica imagen en "bulbo de cebolla" (x 5.000).

generalmente en forma de algias, parestesias o déficit sensoriales de difícil exploración en los primeros años de la infancia. Es corriente el predominio distal de las alteraciones y la hipo o arreflexia por interrupción de la rama aferente del arco reflejo. Los signos *vegetativos* son menos acusados y deben buscarse con minuciosidad.

El comienzo agudo es frecuente en los procesos infecciosos, vasculares o traumáticos, y origina una sintomatología generalmente aparatosa. En los procesos de instauración lenta se manifiesta hipotonía con retraso de adquisiciones motoras en los niños pequeños o con debilidad y trastornos de la marcha en pacientes que ya han adquirido la deambulación. En las fases tardías aparecen deformidades esqueléticas tales como escoliosis, pie plano-valgo o pie cavo. El grado de afectación es variable, desde discretas hipotonías, paresias o parestesias de difícil valoración, hasta auténticas parálisis, con dolores terebrantes difíciles de soportar. El pronóstico depende de la extensión de la lesión y de su etiología, si bien en general en los casos adquiridos es bueno por la gran capacidad de regeneración del nervio periférico; son posibles secuelas, en forma de parálisis y atrofias, que requieren mucho tiempo para su recuperación; en otros casos el daño nervioso es progresivo y definitivo.

Diagnóstico

Consta de tres puntos fundamentales: confirmación de neuropatía periférica, determinación del lugar de la afección e investigación de la causa desencadenante.

Confirmación de neuropatía periférica. Han de descartarse miopatías primitivas, afectación de la placa neuromuscular y alteración del asta anterior medular. Es de gran valor la asociación de paresia o hipotonía con síntomas sensoriales y vegetativos, la afectación distal característica frente a la proximal de las miopatías y la falta de fasciculación propia de la afectación medular. Los estudios neurofisiológicos convencionales son de gran ayuda en el diagnóstico de las afecciones neuroperiféricas. La *electromiografía* (EMG) de inserción, con aguja-electrodo coaxial, informa de la existencia de un patrón neurógeno, de su distribución (predominio distal, generalizado, localizado en extremidades inferiores o superiores) y posible fibrilación que, en principio, sugiere una lesión axonal. La *neurografía* (electrodos cutáneos) aporta datos acerca de la latencia o tiempo que tarda un estímulo en ser detectado en el propio nervio o en un músculo inervado por él, lo que permite obtener la velocidad de conducción (VC) nerviosa motora y sensitiva y deducir el estado funcional de mielinización del nervio periférico, así como sus alteraciones. El valor de la VC traduce la conducción de las fibras más rápidas, que son las de mayor calibre y más mielinizadas. En los proce-

sos neuroaxonales la VC muestra valores normales o ligeramente reducidos, mientras que la afección mielínica se traduce por valores de conducción bajos. El cálculo de la amplitud o área de los potenciales de acción evocados proporciona información acerca de la cantidad de axones que transmiten la estimulación y sobre la posible existencia y el grado de deterioro axonal. La *reflexografía* (por estímulos mecánicos o eléctricos) proporciona datos sobre el tiempo de conducción de un largo segmento del tronco nervioso (ramas aferente y eferente del arco reflejo), de utilidad para poner de manifiesto cambios mínimos o iniciales de neuropatía periférica.

La *biopsia muscular*, aparte de descartar miopatías específicas, evidencia en este grupo de afecciones la atrofia con sistematización fascicular (atrofia neurógena), secundaria a la disminución de las unidades motrices. La *biopsia del nervio periférico*, incluyendo microscopía electrónica, puede ser definitiva en algunos casos (vasculitis, enfermedades de depósito, amiloidosis y algunas neuropatías hereditarias) se practica en el nervio sural del pie, que no presenta fibras motoras, es muy asequible y la pérdida de sensibilidad consecutiva es insignificante.

Topografía lesional. Para conocerla es fundamental la exploración clínica. La alteración de raíces anteriores da lugar a paresia, trastornos vegetativos, arreflexia y atrofia, sin alteraciones sensitivas. La lesión de raíces posteriores produce perturbaciones sensoriales, con arreflexia. La afectación del nervio periférico motiva signos motores, sensitivos y vegetativos, con reflejos disminuidos o abolidos y velocidad de conducción generalmente disminuida.

Diagnóstico etiológico. Se hará por la anamnesis, exploración clínica e investigación de laboratorio. En ocasiones el estudio del LCR puede ser muy valioso.

NEUROPATÍAS INFECCIOSAS, PARAINFECCIOSAS O POR AUTOINMUNIDAD

Polirradiculoneuritis aguda (síndrome de Guillain-Barré)

Denominada también polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda desmielinizante, es una entidad de etiología diversa, caracterizada por debilidad muscular aguda, simétrica y progresiva, asociada generalmente a trastornos sensitivos con pronóstico generalmente bueno en cuanto a la vida y recuperación. Constituye la causa más frecuente de parálisis flácida aguda, con una incidencia estimada de 0,6 a 1,9/100.000 niños por debajo de los 15 años de edad. Incluye a un grupo heterogéneo de procesos en los que existe una respuesta inmune patológica por parte del huésped, que condiciona una polirradiculoneuropatía inflamatoria con desmielinización segmentaria acompañada de disociación albúmino-citológica licuoral y, en algún caso, con daño axonal primario o secundario. Es más frecuente entre los 4 y 9 años, aunque puede acontecer en cualquier momento de la vida, incluido el período neonatal. La forma más grave fue descrita por Landry, quien señaló la posibilidad de progresión ascendente con trastornos respiratorios y muerte. Guillain, Barré y Strohl, definieron el cuadro clínico, señalaron el pronóstico, generalmente benigno, de la enfermedad y pretendieron separarla de la parálisis ascendente de Landry, distinción que no es admitida actualmente.

Etiopatogenia. Aunque la etiología y patogenia son, en muchos casos, desconocidas, las similitudes clínica y anatomopatológica con los cuadros de neuropatías experimentales en animales de laboratorio, junto con la confirmación de una actividad antigénica frente a diferentes fracciones proteicas de la mielina (P0, P1 y P2), así como el aumento de anticuerpos anti GM1 en las formas axonales relacionadas con el *Campylobacter* y frecuentemente asociadas con HLA-B35, parecen confirmar que existe interacción entre un agente infeccioso y una respuesta inmunitaria de tipo humoral, dirigida contra la mielina periférica o alguno de sus componentes. El cuadro suele aparecer tras algún proceso infeccioso, no siempre bien definido, relacionado con infecciones por los virus de la influenza, citomegalovirus, Epstein-Barr, enterovirus, virus de las hepatitis B y C, VIH y productores de enfermedades exantemáticas, así como *Mycoplasma* y *Campylobacter*. Eventualmente, se ha visto en asociación con otros procesos: miastenia gravis, LED, enfermedad de Hodgkin y linfomas, a raíz de intervenciones quirúrgicas o tras la vacunación antigripal y antirrábica. No está demostrado un factor genético predisponente como en las enfermedades autoinmunes.

Anatomía patológica. Existe infiltración inflamatoria linfocitaria y macrocítica en todos los niveles del SNP, con predominio a nivel de las raíces anteriores y posteriores, afectando a veces, la cadena simpática y los nervios craneales. Existe desmielinización segmentaria precoz con aumento de las células de Schwann, probablemente como respuesta compensadora, mientras que la interrupción axónica con la consiguiente degeneración walleriana sólo se observa en las formas más graves con inflamación intensa. Secundariamente a la alteración axonal pueden afectarse los núcleos de nervios craneales, astas anteriores medulares e incluso los cordones posteriores.

Clínica. Destaca el antecedente, en la mayoría de las ocasiones, de enfermedad previa benigna en forma de afectación banal de vías respiratorias altas, gastroenteritis o fiebre de causa desconocida. Tras un período asintomático de días a cuatro semanas, el comienzo de la enfermedad es afebril, con adinamia, hipotonía, dificultad para la bipedestación y la marcha, con afectación motora predominante en extremidades inferiores, más marcada en zonas distales, en forma simétrica y ascendente. La afectación motora de extremidades con hipo o arreflexia aparece siempre si bien, en ocasiones, es atenuada. El cuadro puede simular una ataxia. Los síntomas sensitivos, en general poco manifiestos, son frecuentes en la fase inicial en forma de intensos dolores o parestesias, especialmente a la movilización de las extremidades y en ausencia de signos sensitivos objetivables. Las alteraciones vegetativas de tipo general o localizadas, que en ocasiones completan el cuadro clínico, en forma de alteraciones en la tensión arterial, del ritmo cardíaco o trastornos vesicales, pueden pasar inadvertidas o sólo aparecer siguiendo al síndrome motor, que claramente domina el cuadro. En la denominada *forma ascendente tipo Landry*, el curso evolutivo es rápido e incluye participación bulbar, con debilidad diafragmática e intercostal condicionante de insuficiencia respiratoria y de afectación de pares craneales, principalmente el facial. La *disociación albuminocitológica* en el LCR es un dato importante, pero no exclusivo (véase cap. 23.1). Aparece precozmente y alcanza sus valores máximos entre las 4-5 semanas. Puede encontrarse una ligera pleocitosis, inferior a 50 mononucleares/mm^3, en menos de un 5% de casos.

Exploraciones electrofisiológicas. Muestran un patrón típico de afectación mielínica, con disminución de la VC nerviosa, alargamiento de las latencias distales, bloqueos de conducción o alargamiento de la latencia de la onda F. Alrededor del 9%, no evidencia signos de afectación mielínica, comportándose como lesiones axonales puras. En el 5-14% de los casos y durante la primera semana de evolución, esta exploración puede ser normal o mostrar mínimas alteraciones. Cuando existe degeneración axonal, primaria o secundaria a la alteración mielínica, la EMG muestra signos de denervación. El diagnóstico debe cuestionarse o descartarse si hay: asimetría en la exploración neurológica, pleocitosis mayor a 50 células/mm^3 o proteinorraquia superior a 2,5 g/L.

Pronóstico. La enfermedad generalmente evoluciona a la curación y los síntomas desaparecen paulatinamente en unas pocas semanas o meses, pero no es excepcional la persistencia de paresias, hipotonía o hiporreflexia (5-25%), sobre todo en las formas axonales puras, así como la posibilidad de recidivas. La tasa de mortalidad no sobrepasa el 3-5%. La *gravedad* es de muy distinto grado, desde formas generalizadas hasta las más leves, dependiendo de la agudeza de presentación y extensión de la parálisis. La afectación extensa de la musculatura respiratoria da lugar a cuadros con posible desenlace fatal. Esta forma corresponde a la parálisis ascendente de Landry, pero incluso estas formas agudas pueden evolucionar, salvada la fase aguda, con restitución a la normalidad. Se han descrito formas con afectación central encefálica de difícil catalogación.

Síndrome de Miller-Fisher. Cursa con oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, presentando en la mayoría de los pacientes la típica disociación albúmino-citológica, mientras que las exploraciones electrofisiológicas en ocasiones evidencian la participación de los nervios periféricos; aunque se intentó relacionarlo con una encefalitis del tronco, en la actuali-

dad es aceptado como una variante del síndrome de Guillain-Barré. Su etiología guarda en bastantes ocasiones relación con una infección por *Campylobacter*, y con frecuencia existen anticuerpos antigangliósido GD1b. El *diagnóstico diferencial* deberá hacerse con procesos encefalíticos virales y, fundamentalmente, con la poliomielitis, de la que se diferencia por la menor intensidad o ausencia del síndrome meníngeo, la simetría de la parálisis, los trastornos de sensibilidad y, sobre todo, por la disociación albuminocitológica. También debe diferenciarse de la polimiositis y la mielitis transversa.

Tratamiento. Se fundamenta en medidas de soporte generales y tratamiento farmacológico específico. Actualmente existen medidas terapéuticas capaces de modificar el curso evolutivo de este proceso. Sin embargo, se debe tener presente que su uso no es preceptivo en todos los casos y que la variable repercusión clínica en cada paciente deberá marcar el grado de intervencionismo.

Indicaciones del tratamiento. 1) Pérdida de la capacidad de deambulación independiente; 2) rápida progresión de los síntomas o signos; 3) insuficiencia respiratoria por debilidad de músculos respiratorios o afectación bulbar; 4) otros factores de riesgo: tiempo menor de 8 días entre la infección previa y el comienzo de los síntomas, la afectación de algún nervio craneal y proteinorraquia superior a 0,8 g/L. En cualquier caso, la hospitalización es necesaria siempre y la monitorización frecuente del estado clínico exigible, al menos hasta que se compruebe el estacionamiento o mejoría del cuadro clínico. Las *medidas de soporte general* incluyen, dependiendo de cada caso, la aspiración periódica de las secreciones, el apoyo ventilatorio mecánico, la alimentación parenteral, el control del equilibrio ácido-básico e hidroelectrolítico, la monitorización cardíaca y la oportuna analgesia o sedación. Es recomendable la rehabilitación desde los estadios precoces de la enfermedad, que inicialmente ha de ser suave, y su prolongación hasta que se consiga una total recuperación funcional.

Tratamiento farmacológico específico. Incluye la plasmaféresis o las inmunoglobulinas EV a altas dosis, mientras que no se ha demostrado la eficacia de los corticosteroides. La plasmaféresis ha demostrado su eficacia en niños y adultos; sin embargo, no es una técnica al alcance de todos los centros y no está exenta de riesgos en su aplicación. Las *inmunoglobulinas* EV constituyen una alternativa de igual o superior eficacia que la plasmaféresis y con la ventaja de unas óptimas disponibilidad y aplicabilidad. Su uso, a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos o a 1 g/kg/día durante 2 días, ha demostrado su eficacia en la mayoría de los pacientes en que se ha utilizado. La asociación de bolos de metilprednisolona a las inmunoglobulinas no aumenta la eficacia terapéutica.

Polirradiculoneuropatías recurrente y crónica

Menos de un 5% de las polirradiculoneuropatías agudas presentan recaídas o recidivas. Se trata de una enfermedad de tipo autoinmune con predisposición genética ligada a ciertos grupos del sistema HLA. Se caracteriza por una polineuropatía de inicio lento, progresiva y con períodos de remisión y recidivas que se repiten con intervalos de meses o años. Existe una marcada elevación de las proteínas en el LCR, retardo de la VC y desmielinización segmentaria en la biopsia del nervio sural. Suele mejorar con altas y prolongadas dosis de corticosteroides o inmunosupresores.

Parálisis facial idiopática

La *parálisis de la neurona motora inferior o parálisis de Bell* resulta de una lesión localizada en cualquier punto del trayecto del nervio entre el núcleo, situado en la protuberancia, y su salida por el agujero estiloideo. Para etiquetar una parálisis facial como idiopática o síndrome de Bell deben descartarse múltiples causas conocidas (Cuadro 23.23.2), admitiéndose casi siempre como consecutiva a edema e inflamación del nervio a su paso a través del estrecho canal facial dentro del hueso temporal. Su incidencia en los menores de 10 años es de 2,7/100.000 y entre los 10 y 20 años de 10,1/100.000. Aproximadamente el 1,4% de los pacientes tienen una historia familiar positiva. Su patogenia es desconocida, aunque es probable la participación de una desmielinización de origen autoinmune. En el 73% de los pacientes existe el precedente de una infección de las vías respiratorias altas o la exposición a una corriente de aire frío. Se han implicado en su etiopatogenia algunos agentes infecciosos, como múltiples virus (Epstein-Barr, parotiditis, herpes simplex, zoster), la enfermedad de Lyme (Borrelia), el *Mycoplasma pneunoniae* y, de forma excepcional, el parvovirus B19.

Cuadro 23.23.2. Etiología de la parálisis facial periférica

Idiopática
- Parálisis de Bell
- Síndrome de Melkersson-Rosenthal

Congénita
- Ausencia de los núcleos del VII par craneal (síndrome de Moebius)

Traumática
- Neonatal (fractura, fórceps, compresión por el sacro materno)
- Postneonatal (accidentes, quirúrgica)

Infecciosa
- Otitis media. Mastoiditis
- Meningitis. Encefalitis
- Síndrome de Guillain-Barré
- Poliomielitis. Herpes zoster
- Parotiditis. Osteomielitis

Tumoral
- Tronco cerebral
- Neurofibromatosis (neurofibromas). Histiocitosis
- Hemangiomas locales

Metabólica
- Hipercalcemia. Osteopetrosis

Vascular
- Malformación del tronco cerebral
- Hipertensión sistémica (frecuente la nefropática)

Sintomatología. Aunque su comienzo súbito suele ser la primera manifestación, puede ir precedida o acompañada de dolor o parestesias localizadas a nivel del oído y en la cara del lado afecto pero, a menudo, la primera evidencia es la cara desviada hacia un lado, mientras que el lado opuesto, afecto, permanece inmóvil. El niño tiene dificultad para elevar la ceja, fruncir el entrecejo y cerrar el ojo del lado afectado, con borramiento homolateral del surco nasogeniano. Cuando sonríe se observa una franca desviación de la comisura labial contralateral. Estos signos aumentan durante el llanto. El ojo está más ampliamente abierto que el del lado sano (lagoftalmos), por predominio del elevador del párpado superior inervado por el III par. Cuando se le pide al enfermo que se esfuerce por cerrar los ojos, el globo ocular del lado afectado se desvía hacia arriba, desapareciendo muchas veces el iris debajo del párpado superior (*signo de Bell*). Puede presentar dificultad para beber, soplar y silbar. Dependiendo del segmento del nervio afectado, puede disminuir la lagrimación, la salivación y alterarse el gusto (Cuadro 23.23.3). Esta parálisis de segunda neurona, o periférica, se diferencia fácilmente de la central por estar afectados todos los músculos de la cara, incluyendo frente y orbicular de los párpados, que están relativamente respetados en la parálisis central, debido a la doble representación cortical del facial superior.

Diagnóstico. Es meramente clínico, excluyendo otras causas que puedan provocar parálisis periférica aislada del VII par. En ocasiones el examen del LCR es anormal, con una ligera proteinorraquia y pleocitosis mononuclear. Se deben determinar los títulos de anticuerpos séricos frente a los agentes infecciosos previamente citados. Los estudios electrofisiológicos confirman el diagnóstico, y suelen ser de ayuda para establecer el pronóstico, ya que una denervación incompleta predice una buena recuperación, mientras que una denervación total puede anunciar la persistencia de algún grado de debilidad muscular residual.

Evolución. En el 85% de las ocasiones se produce una recuperación espontánea y completa, que suele iniciarse al cabo de 2-4 semanas y generalmente alcanza su grado máximo en el plazo de 3 a 12 meses, siendo habitualmente más rápida cuanto más joven es el paciente. Las recaídas

Cuadro 23.23.3. Localización clínica de las lesiones del nervio facial

Localización	*Gusto*	*Hiperacusia*	*Lacrimación*	*Salivación*
Núcleo motor (protuberancia)	Normal	Presente	Normal	Normal
Nervio facial entre la protuberancia y el meato auditivo interno	Normal	Presente	Alterada	Alterada
Ganglio geniculado	Alterado	Presente	Alterada	Alterada
Entre ganglio geniculado y nervio estapedio	Alterado	Presente	Normal	Alterada
Entre nervio estapedio y cuerda del tímpano	Alterado	Ausente	Normal	Alterada
Nervio facial a partir de la cuerda del tímpano	Normal	Ausente	Normal	Normal

se observan en el 5-10% de los pacientes, después de un intervalo libre variable. En un escaso número de pacientes, la parálisis facial puede ser recurrente y asociarse a lengua escrotal y edema de labios, mejillas o párpados (*síndrome de Melkersson-Rosenthal*).

Tratamiento. En la mayoría de las ocasiones es sintomático. Si el niño no puede cerrar el ojo, se deben aplicar soluciones humidificadoras o lágrimas artificiales para mantener la humedad corneal, y colocarle un parche protector del globo ocular. La fisioterapia y estimulación eléctrica de los músculos paralizados ayudan a prevenir la atrofia. Los corticosteroides están muy discutidos, y no existen criterios unánimes. Está indicado su uso precoz cuando existen criterios iniciales de pronóstico desfavorable, como carácter completo de la parálisis, dolores faciales persistentes, alteraciones lagrimales y agravamiento de la parálisis durante los tres primeros días de evolución. La dosis habitual de prednisona o prednisolona es de 60 mg/m²/día durante tres días, con una reducción gradual de la dosis en los siguientes siete días. Su administración tardía carece de eficacia. Algunas investigaciones recientes sugieren el empleo de prednisona y aciclovir (VO o EV) durante 5 a 10 días, ajustando la dosis de acuerdo a la intensidad de la parálisis. La vitamina B_{12}, dada su conocida acción sobre la síntesis de mielina y la ausencia de efectos tóxicos, podría estar indicada en estos pacientes. La descompresión quirúrgica del nervio suele ser ineficaz. La corrección quirúrgica de las secuelas estéticas derivadas de una recuperación incompleta no debe aplicarse hasta que esté concluido el crecimiento de la cara.

Parálisis postinfecciosa del VI par

Puede desarrollarse en niños de cualquier edad al cabo de unas tres semanas después de una infección de vías respiratorias altas. Aparece bruscamente, en forma indolora, un estrabismo convergente, remitiendo pasados uno a tres meses, sin dejar secuelas. En ocasiones adopta una forma recurrente. En LCR puede existir discreta pleocitosis mononuclear. El tratamiento es meramente sintomático con oclusión ocular alternante. También se ha descrito, de forma excepcional, parálisis aisladas de *otros nervios craneales*: glosofaríngeo, hipogloso o trigémino.

Neuropatía del plexo braquial (neuralgia amiotrófica)

Existen dos formas, una esporádica y otra familiar, con herencia AD (gen mapeado en el cromosoma 17q) y con hechos patológicos de la neuropatía tomacular (véase más adelante). La forma hereditaria tiene una tendencia mayor a comenzar durante la infancia y a ser recurrente, aunque también se han observado casos esporádicos a edades tempranas. Se inicia por dolor intenso a nivel del cinturón escapular, uni o bilateral, de carácter lancinante, urente y, por lo general, de predominio nocturno, que se extiende al cuello, espalda y brazo. Después de un intervalo variable de días aparece debilidad y atrofia de los músculos inervados por el plexo braquial, especialmente por el tronco superior del mismo. El déficit motor interfiere especialmente con la rotación y abducción del hombro, así como con la flexo-extensión del antebrazo. En raras ocasiones existe la afectación concomitante del plexo lumbo-sacro (plexopatía lumbosacra) y de pares craneales. En la forma familiar suele existir un fenotipo especial: ojos pequeños y almendrados, hipotelorismo y epicantus. En las formas esporádicas pueden estar implicados como factores desencadenantes las inmunizaciones pasivas y activas, infecciones virales (enterovirus, Epstein-Barr, hepatitis, Coxsackie B, herpes zoster y CMV). Los estudios electrofisiológicos evidencian denervación a nivel de los músculos afectados y una VC nerviosa alterada del plexo braquial y de sus ramas. El tratamiento se ha centrado, al margen de la obligada fisioterapia precoz, en el uso de corticosteroides y en la acción analgésica de los antidepresivos tricíclicos.

Otras neuropatías infecciosas

La afectación bacteriana es hoy excepcional, pero conviene recordar que se presenta en la lepra, en el botulismo, en casos de lesiones nerviosas por abscesos de vecindad, así como por acción directa de toxinas (difteria). Es más frecuente la lesión nerviosa por virus (herpes zoster). La *neuritis diftérica* se debe a la acción de la toxina y, aunque puede afectar a todo el sistema nervioso, la más frecuente es la forma polineurítica. Se producen parálisis fláccidas, que afectan con máxima frecuencia al velo del paladar, a los músculos oculomotores y de la acomodación visual, al diafragma y, menos a menudo, a las extremidades. Existe desmielinización, especialmente en raíces, con degeneración de las células del ganglio sensitivo; los cilindroejes suelen estar respetados (véase cap. 7.7). El *herpes zoster* resulta de la activación del virus variceloso latente, con infección de los ganglios sensitivos medulares o craneales, raíces y nervios periféricos. Es posible la extensión a médula y encéfalo, dando lugar a cuadros de mielitis, encefalitis o síndrome de Guillain-Barré. Predisponen a su presentación los traumatismos, ciertos medicamentos, y las enfermedades que cursan con inmunodeficiencia (leucemia, linfomas, infiltraciones metastásicas o tratamientos inmunosupresores). Da lugar a lesiones cutáneas vesiculosas localizadas en las metámeras correspondientes a los nervios afectos (véase cap. 6.4).

NEUROPATÍAS TRAUMÁTICAS, COMPRESIVAS Y TÓXICAS

Anomalías en el desfiladero torácico

No son excepcionales las afecciones traumáticas a este nivel, que dan lugar a la afectación del plexo braquial inferior y arteria subclavia. Las causas pueden ser múltiples: costilla cervical, apófisis transversas excesivamente grandes, a menudo con bandas fibrosas entre ellas, cifoescoliosis, síndrome del escaleno y fractura de clavícula con callo de osificación anormal. Estas anomalías suelen dar molestias, desencadenadas por el ejercicio o defectos posturales. Existen parestesias o dolor a nivel de la mano, con predominio en área cubital. La exploración clínica muestra afectaciones motora y sensorial; puede estar disminuido el pulso arterial en el lado afecto. El tratamiento es ortopédico y quirúrgico.

Mononeuropatías

Aunque a veces aparecen en el curso de enfermedades generalizadas, la mayoría de las neuropatías aisladas de los niños se deben a factores traumáticos: estiramientos, fracturas o heridas y pueden presentarse en forma aguda, lo más frecuente, o en forma progresiva, si se producen microtraumas de repetición. Las lesiones consisten en compresión, isquemia, estiramiento o auténticas secciones de axones con degeneración walleriana consecutiva. Existen trastornos motores y sensitivos a nivel del territorio inervado por el nervio afecto. Los que se lesionan con mayor frecuencia son el radial, cubital y mediano, en miembro superior, y el ciático y sus ramas, en miembro inferior. El tratamiento consiste en reposo, vitaminoterapia (B_1, B_6, B_{12}), fisioterapia, estimulación eléctrica y, sobre todo, *corrección quirúrgica precoz* (microcirugía).

Parálisis nerviosa postinyección

La inyección de diversos fármacos puede dar lugar a neuropatías; la más frecuente es la afectación del *nervio ciático* tras la inyección de sustancias neurotóxicas en los glúteos, aunque su incidencia ha disminuido considerablemente en los últimos años. Se produce con mayor frecuencia en el lactante pequeño, sobre todo en malnutridos y prematuros. El mecanismo es múltiple: hipersensibilidad al medicamento; lesión directa del nervio por la aguja; lesiones por isquemia debida a trastornos de irrigación o inyección directa de una sustancia neurotóxica en el nervio o cerca de él, con proliferación fibroblástica y degeneración axónica. La habitual afectación de la porción peronea del nervio ciático da lugar a pie péndulo, con flexión plantar y aproximación, que se aprecia especialmente al hacer caminar al niño sobre los talones. Si se lesiona la rama tibial y los gemelos, existirá imposibilidad para andar de puntillas.

En las formas atenuadas la única manifestación puede ser la *ausencia del reflejo aquíleo*. En ocasiones predomina una marcada atrofia muscular de la pierna. Asimismo, existirán trastornos de sensibilidad en localizaciones distintas del pie, según la rama que se afecte. El EMG muestra denervación a nivel de la musculatura correspondiente. El *pronóstico* es siempre reservado, ya que son frecuentes las paresias residuales (sólo una tercera parte de los afectados se recuperan totalmente); no obstante, hay muchos casos leves, con pronta y total recuperación.

La *ciática* en el niño pocas veces es debida a hernia discal y debe siempre ser investigada la posibilidad de una malformación lumbosacra o tumor a nivel vertebromedular o pelviano (teratoma, neuroblastoma). Más que la radiografía convencional, la TC y la RM son de gran valor diagnóstico.

El *tratamiento* en la fase aguda es similar al de otras neuropatías periféricas (véase parálisis facial) con reposo, corticoides y fisioterapia. En las formas graves o duraderas la estimulación eléctrica ayuda a prevenir la atrofia, hasta producirse la regeneración nerviosa. El tratamiento quirúrgico de tipo reparador o liberador del nervio es discutido, ya que con frecuencia es imposible o inoperante, posiblemente por ser tardío. La cirugía ortopédica tiene por objeto conseguir la estabilización del pie.

Síndrome del túnel carpiano

Es poco frecuente en la infancia, y se debe a la compresión del nervio mediano a nivel del túnel carpiano. Existen una serie de factores predisponentes, entre los que se incluyen: mucolipidosis, mucopolisacaridosis, síndrome de Schwartz-Jampel, anomalías anatómicas musculares, sinovitis, esclerosis congénita del canal carpiano y hamartoma local. Están descritos casos familiares idiopáticos. Se manifiesta por dolor a nivel de la mano y antebrazo en el territorio del nervio mediano, parestesias, pérdida sensorial, debilidad de los músculos de la eminencia tenar y, eventualmente, atrofia muscular. El diagnóstico se establece mediante la EMG y la VC. La *inyección local de corticosteroides* puede ser curativa, aunque la terapéutica de elección es la sección quirúrgica del ligamento transverso del carpo.

Neuritis medicamentosas y tóxicas

Aunque raras, se han descrito tras la administración de productos biológicos, medicamentos o tóxicos con clínica variable, oscilando desde la participación de un solo nervio periférico hasta una afectación difusa. Según los casos se tratará de radiculitis, plexitis, mononeuritis y, ocasionalmente, polineuritis. El Cuadro 23.23.4 recuerda los numerosos agentes causantes de neuropatías periféricas de este tipo.

Intoxicación por plomo. Produce la conocida encefalopatía saturnina, precedida a veces por una neuropatía periférica de tipo motor, con pie péndulo y debilidad distal simétrica de ambas extremidades. El diagnóstico (véase cap. 25.7) se basa en el antecedente de posible intoxicación (pinturas principalmente), existencia de anemia microcítica e hipocrómica, el típico punteado basófilo en glóbulos rojos y la elevada concentración de plomo en sangre y orina. La radiografía de huesos largos evidencia bandas densas metafisarias. El tratamiento consiste en la eliminación de la fuente de intoxicación y el empleo de agentes quelantes (penicilamina, $CaNa_2$ EDTA, dimercaprol, ácido 2-3 dimercaptosuccínico "DMSA").

Cuadro 23.23.4. Neuropatías periféricas por fármacos y tóxicos

	Fármacos	
• Amitriptilina	• Etionamida	• Óxido nitroso
• Amfotericina B	• Hiralazina	• Fenitoína
• Cloranfenicol	• Glutetimida	• Estilbamidina
• Cloroquina	• Imipramina	• Sulfonamidas
• Cinoquín (clioquinol)	• Isoniazida	• Vimblastina
• Dapsona	• Nitrofurantoína	• Vincristina
• Ergotamina	• Mostazas nitrogenadas	• Cisplatino
• Etambutol		
	Metales	
• Arsénico	• Plomo	• Talio
• Oro	• Mercurio	
	Agentes industriales	
• Acrilamida	• Cola (inhalación)	• Kepone (clordecona)
• Disulfuro de carbono	• Herbicidas	• Organofosforados
• Tetracloruro de carbono	• Hexano	• Tricloroetileno
• Monóxido de carbono	• Hexaclorofeno	• Trietil estaño
• Gasolina	• Insecticidas	• Alcohol metílico

Intoxicación arsenical. Se debe generalmente a la exposición inadvertida a insecticidas. En la forma aguda predominan los signos digestivos y alteraciones cutáneas. En el cuadro crónico se presenta polineuropatía a las pocas semanas, pudiendo tener posteriormente trastornos cutáneos en forma de descamación, piel heiperqueratósica y estrías blancas transversales en las uñas (líneas de Mees). Raramente se produce afectación de pares carneales y el LCR es normal. Se confirma determinando los niveles de arsénico en sangre, orina, pelo y uñas. El tratamiento consiste en administrar durante varios meses quelantes, como el BAL o la penicilamina.

Intoxicación por mercurio. Actualmente más bien rara, se manifiesta por encefalopatía difusa con irritabilidad, cambios de la personalidad, fatiga, *rash* cutáneo y neuropatía motora de predominio distal a nivel de las extremidades inferiores. El diagnóstico se confirma mediante la determinación de la excreción urinaria de mercurio. En su tratamiento se recomienda el uso de quelantes (penicilamina y BAL), a pesar de que no se ha demostrado su eficacia.

Intoxicación por talio. Suele ser secundaria a la ingesta accidental de raticidas o insecticidas. En la intoxicación aguda predominan los síntomas gastrointestinales, mientras que en la subaguda y la crónica existe sensación de dolor quemante y otros tipos de parestesias a nivel de las manos y pies, asociado a temblor, ataxia, neuropatía óptica y trastornos vegetativos. El diagnóstico se confirma determinando su excreción urinaria. El tratamiento se realiza con sales de potasio, debido a que este ion desplaza el talio de los tejidos.

Entre los fármacos que pueden condicionar una neuropatía, es de reseñar la *isoniazida*, cuyo efecto es prevenible por la piridoxina.

NEUROPATÍAS POR ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Neuropatía diabética. Es una complicación tardía de la enfermedad, pero puede aparecer ya en la segunda década de la vida y, en algunos casos, antes de las primeras manifestaciones clínicas de la diabetes. Se desconoce el mecanismo exacto de producción, aunque se sospecha una alteración metabólica, asociada tal vez a un proceso de isquemia. Puede existir una forma latente sólo demostrable por exploración bioeléctrica, como auténtica polineuropatía de grado variable, que afecta con mayor frecuencia a las partes distales de las extremidades inferiores. El tratamiento es el propio de la afección, con un control correcto y riguroso de los niveles de glucemia. Su aparición precoz es signo de mal pronóstico. La *neuropatía por hipoglucemia* es menos frecuente, pero también se ha descrito sobre todo secundaria a tratamientos insulínicos incorrectos y a insulinomas.

Porfiria aguda. La intermitente, variegata o mixta y la coproporfiria, pueden dar lugar a neuropatía como primer signo de presentación o

fenómeno concomitante; no suele aparecer antes de la pubertad. Existen trastornos sensoriales y motores simétricos, parecidos al síndrome de Guillain-Barré. Su tratamiento es sintomático y específico con hematina, y se deben adoptar una serie de normas preventivas de las crisis: evitar productos desencadenantes y la exposición a la luz solar en las formas fotosensibles, siendo útiles los filtros solares y los betacarotenos (véase cap. 12.10).

Polineuropatía urémica. Es rara en niños pero, en pacientes afectos de insuficiencia renal crónica, el estudio neurofisiológico puede evidenciar una disminución de la VC. El tratamiento es el de la insuficiencia renal; la diálisis suele mejorarla, mientras que el trasplante renal induce una recuperación rápida, independiente del tiempo de evolución.

Amiloidosis y sarcoidosis. La primera puede cursar con polineuropatía de evolución aguda o subaguda. La biopsia del nervio es definitiva para el diagnóstico. Suele ser lentamente progresiva, sin que el tratamiento del proceso básico altere su curso. En este grupo destaca con entidad propia la *neuropatía amiloidea familiar* (enfermedad de Andrade), que suele debutar a partir de la adolescencia. En la sarcoidosis puede existir afectación del SNP, como manifestación aislada o en el contexto de su afectación sistémica (véase cap. 4.18). En su tratamiento se usan los corticosteroides, aunque su eficacia no está demostrada.

Vitaminopatías y colagenosis. La artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa, pueden cursar con polineuropatía. Su tratamiento es el del proceso básico responsable. Las deficiencias en *vitamina B1, E y B_{12}* pueden condicionar neuropatía periférica, que suele responder a la administración de la vitamina deficiente. La deficiencia en *vitamina E* se observa con más frecuencia en la enfermedad obstructiva hepática crónica, en los síndromes de malabsorción intestinal crónicos y en la fibrosis quística, al margen de que parece ser el factor más importante en la patogenia de la abetalipoproteinemia.

Neuropatías por errores innatos del metabolismo. Probablemente deberían incluirse en este apartado todas las neuropatías hereditarias y degenerativas pero, con fines didácticos, se incluyen solamente las secundarias a un error del metabolismo bien establecido. En algunas de estas enfermedades la clínica periférica es bien evidente, en otras sólo es detectable con exploraciones neurofisiológicas selectivas. De todas ellas las más características por su afectación periférica son: la heredopatía atáxica polineuritiforme o enfermedad de Refsum (NHSM IV), la leucodistrofia de células globoides (Krabbe), la leucodistrofia metacromática, la deficiencia múltiple en sulfatasas y la distrofia neuroaxonal (enfermedad de Seitelberger), pero se encuentra también presente en la enfermedad de Fabry, en la A-beta-lipoproteinemia, A-alfa-lipoproteinemia (véase cap. 12.12), en la enfermedad de Schindler, en algunas encefalomiopatías mitocondriales (véase cap. 23.26), en mucopolisacaridosis y oligosacaridosis, en algunas formas de la enfermedad de Niemann-Pick, en el trastorno congénito en la glicosilación de proteínas tipo Ia en el síndrome de Cockayne, en la tirosinemia tipo I y en la adrenomieloneuropatía.

Afecciones degenerativas. La ataxia-telangiectasia, la ataxia de Friedreich, la degeneración espinocerebelosa deficiente en vitamina E por ausencia de la proteína transportadora de alfa-tocoferol y la neuropatía axonal gigante, presentan neuropatía periférica a menudo enmascarada por el cuadro neurológico global más evidente (véase cap. 23.25).

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS Y CONGÉNITAS

Es el grupo más importante de afecciones nerviosas periféricas progresivas en la infancia. Se admite una clasificación probablemente no definitiva, con dos grandes grupos: las sensitivomotoras y las sensitivas.

Neuropatías hereditarias sensitivomotoras (NHSM)

Son un grupo de afecciones hereditarias crónicas y progresivas que cursan con degeneración de fibras nerviosas motoras y sensitivas. Dan lugar a una amiotrofia paralítica y arrefléxica con predominio en las extremidades inferiores y en zonas distales. Los logros alcanzados, durante los últimos años, en sus aspectos genéticos han llevado a una clasificación provisional genético-molecular (Cuadro 23.23.5).

Cuadro 23.23.5. Clasificación genético-molecular de las NHSM

Tipo de NHSM	*Herencia*	*Locus génico*	*Proteína*
NHSM tipo I (desmielinizante)			
• CMT1A	AD	17p11.2*	PMP22
• CMT1B	AD	1q21-23	MPZ
• CMT1C	AD	16p13.1	LITAF
• CMT1D	AD	10q21.1	EGR2
• CMT1F	AD	8p21	NEFL
• CMT4A	AR	8q21	GDAP1
• CMT4B	AR	11q22	MTMR2
• CMT4C	AR	5q32	KIAA1985
• CMT4E	AR	10q21	EGR2
• CMT4F	AR	19q13	PRX (periaxina)
• CMT1X	XD	Xq13.1	Conexina 32
NHSM tipo II (axonal)			
• CMT2A	AD	1p36.2	KIF1B/MFN2
• CMT2B	AD	3q21	RAB7
• CMT2C	AD	3q13	Desconocida
• CMT2D	AD	7p15	GARS
• CMT2E	AD	8p21	NEFL
• CMT2F	AD	7q11-q21	HSPBI
• CMT2G	AD	12q12-q13	Desconocida
• CMT2H	AD	8q21.3	Desconocida
• CMT2I	AD	1q22	MPZ
• CMT2K	AD	8q13-q21	GDAP1
• CMT2B1	AR	1q21.2	LMNA
• CMT2B2	AR	19q13.3	Desconocida
• CMT2X (con sordera y retraso mental)	XR	Xq24-q26	Desconocida
• CMT2 infantil grave	AR/AD	Desconocido	Desconocida
NHSM tipo III			
• Tipo A	AD	17p11.2**	PMP22
• Tipo B	AD	1q21-23	MPZ
• Tipo C	AR	19q13	PRX (periaxina)
NHSM con parálisis a la presión	AD	17p11.2***	PMP22
Formas raras			
• NHSML (tipo Lom, CMT4D)	AR	8q24	NDRG1
• NHSMR (tipo Russe)	AR	10q23	Desconocida
• NHSMP (proximal, tipo Okinawa)	AD	3q13	Desconocida

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; XD: dominante ligado a X; XR: recesivo ligado a X; PMP22; proteína mielínica periférica 22; MPZ: proteína mielínica 0. *Duplicación o mutación del gen. **Mutación del gen. ***Deleción o mutación del gen.

Neuropatía hereditaria sensitivomotora tipo I (NHSM tipo I, forma hipertrófica de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth). La forma más frecuente de este grupo es una afección degenerativa familiar con una gran heterogeneidad genética, existiendo formas con herencia AD, formas AR y dominantes ligadas al sexo, hallazgos que han conducido a una clasificación provisional en varios tipos, de los cuales en algunos aún no se ha logrado situar el gen. También cabe la posibilidad de formas esporádicas. Se afectan los nervios periféricos con predominio de la mielina, en especial las extremidades inferiores; sin embargo, pueden coexistir lesiones degenerativas en cordones posteriores y astas anteriores medulares. Existe debilidad y *atrofia progresiva de los músculos* con predilección de tibiales y peroneos. Las manifestaciones clínicas pueden ser precoces pero a menudo, en los primeros años, se limitan a cierta hipotonía, retraso en la deambulación o deformidades incipientes de los pies. La atrofia afecta a los músculos inervados por los peroneos, dando lugar a pie plano-valgo, siendo el pie equinovaro o cavo de presentación tardía, y adelgazamiento de la pierna (pierna de cigüeña) con desaparición de los reflejos aquíleos y persistencia de los rotulianos. Los *trastornos sensitivos*, aunque existentes, son difíciles de objetivar en niños, pero a veces se aprecian parestesias y trastornos de la sensibilidad profunda. Idénticas alteraciones, aunque más tardías, suelen aparecer en antebrazos, condicionando dificultades en la manipulación. Las extre-

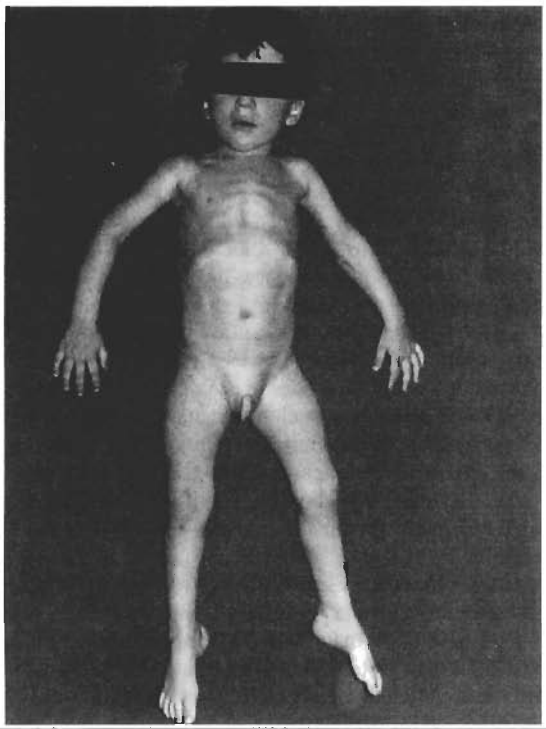


Figura 23.23.2. Niño de 3 años de edad con una forma AD de NHSM tipo II precoz (axonal). Se observa la atrofia peronea y el pie cavo bilateral.

midades se presentan cianóticas y frías, pudiendo producirse trastornos tróficos de evolución tórpida. No existe afectación del intelecto ni de pares craneales, pero es frecuente la existencia de temblor distal (síndrome de Roussy Levy, no aceptado actualmente). En ocasiones se puede asociar escoliosis y lordosis, en especial cuando existe cierta asimetría en la afectación de las extremidades inferiores. En una cuarta parte de los enfermos pueden palparse engrosamientos de los nervios periféricos.

El LCR muestra hiperproteinorraquia en la mitad de los casos, no específica del tipo III, como se ha aceptado durante años, y la velocidad de conducción motora y sensitiva están muy disminuidas (más del 50%) en nervio peroneo y a menudo en mediano y cubital, traducido por un alargamiento de las latencias, tanto proximales como distales, con abolición de los potenciales sensitivos, hechos que también pueden estar presentes en familiares portadores asintomáticos. En EMG pueden existir signos de denervación. La biopsia del nervio sensitivo, generalmente el sural, que no es imprescindible para el diagnóstico, evidencia una imagen de fragmentación de la mielina y proliferación de las células de Schwann en bulbo de cebolla. La biopsia muscular (tampoco imprescindible) muestra un patrón de atrofia neurógena. El curso es lentamente progresivo, pero puede detenerse en cualquier momento, y habitualmente no llega a impedir la deambulación. Si bien puede conducir a incapacidades muy importantes, sobre todo en las formas esporádicas, la enfermedad no abrevia la vida. El *tratamiento* es ortopédico y paliativo.

Neuropatía hereditaria sensitivomotora tipo II (NHSM tipo II, forma neuronal de Charcot-Marie-Tooth). Es debida a una degeneración axonal en nervios periféricos con poca afectación de la mielina. En la mayoría de las ocasiones su herencia es AD, aunque también existen formas AR y ligadas al sexo. La clínica es parecida a la anterior, pero la progresión es más lenta y tardía, aunque existen casos de inicio muy precoz y gravedad acusada (forma axonal precoz de Ouvrier) (Fig. 23.23.2). Es frecuente el pie cavo; no existe engrosamiento de troncos nerviosos y los reflejos osteotendinosos suelen estar conservados. Son frecuentes los síntomas subjetivos en forma de calambres, si bien los trastornos sensitivos objetivos son poco frecuentes.

La expresión clínica es inferior al tipo I, ya que el 60% de portadores son asintomáticos, con manifestaciones exclusivamente bioeléctricas. En general las formas esporádicas son más graves que las determinadas genéticamente. El estudio neurográfico y EMG muestra normalidad o discreto enlentecimiento en los valores de VC nerviosa, pero presencia de fasciculaciones y pérdida de unidades motoras con potenciales de alto voltaje y duración aumentada, según es propio de los síndromes de la segunda motoneurona, mientras que los potenciales sensitivos presentan valores reducidos pero no abolidos, como ocurre en la tipo I. En la biopsia del nervio sural existe pérdida de fibras gruesas (degeneración axonal), sin imágenes de remielinización y, en la biopsia muscular, cambios similares a los descritos en la forma anterior. El *tratamiento* es ortopédico y paliativo.

Neuropatía hereditaria sensitivomotora tipo III (NHSM tipo III, enfermedad de Déjerine-Sottas). Es una afectación con personalidad discutible y aceptada por muchos autores sólo como una variante de la tipo I, caracterizada por una herencia AD o AR, un inicio precoz, posiblemente neonatal, y una evolución más rápidamente progresiva con posible pérdida de la marcha en la adolescencia o en edades jóvenes de la vida. Algunos opinan que sólo se deberían incluir las neuropatías congénitas amielínicas e hipomielínicas, que tienen un pronóstico muy grave. Comienza en los primeros años (10% evidente en los primeros meses) con hipotonía y debilidad muscular de predominio en miembros inferiores, posible retraso en la marcha, amiotrofia, arreflexia y trastornos sensitivos. Son precoces las deformidades de los pies. Se asocian esporádicamente: temblor intencional, escoliosis, anomalías oculares (motilidad intrínseca), sordera de percepción y retraso mental (25% de casos). La hipertrofia de nervios periféricos, aunque frecuente, no se evidencia en la infancia. El *diagnóstico* se realiza por la clínica, hiperproteinorraquia (75% de casos) no específica y datos neurofisiológicos, con un trazado EMG de tipo neurógeno discreto, pero con unas VC motora y sensitiva muy disminuidas, inferiores a 10 metros/segundo y, con frecuencia, indetectables. Los potenciales evocados somatosensitivos corticales permiten comprobar una respuesta muy retardada por la afectación mielínica periférica. Existe desmielinización en la biopsia del nervio sural. En casos aislados con padres sanos y estudios familiares incompletos resulta difícil establecer el tipo de herencia y descartar la existencia de una neomutación. El *tratamiento* es sintomático: fisioterapia, medidas ortopédicas y cirugía paliativa.

Neuropatía hereditaria sensitivomotora tipo IV (NHSM tipo IV, enfermedad de Refsum). Este proceso, heredado con carácter AR, está definido por la existencia de neuropatía hipetrófica sensitivo-motriz, ataxia cerebelosa y retinitis pigmentaria. Los primeros signos pueden ser los oculares, con ceguera nocturna por degeneración tapetorretiniana y posterior atrofia óptica, pero la neuropatía periférica asociada a ataxia perfila el cuadro dominante en forma progresiva o remitente. Pueden asociarse ictiosis, cardiomiopatía, sordera, anosmia y malformaciones esqueléticas (displasia epifisaria). Existe hiperproteinorraquia. El *diagnóstico definitivo* viene dado por el aumento de ácido fitánico en plasma, LCR y orina, y por un defecto de oxidación del ácido fitánico en fibroblastos cutáneos (fitánico oxidasa). Es posible la identificación de heterocigotos y el diagnóstico prenatal. La restricción alimentaria de fitoles y ácido fitánico (alimentos ricos en clorofila y mantequilla), asociado o no a plasmaféresis, puede detener la evolución de la enfermedad que, aun siendo propia de la edad adulta, puede presentar sus primeras manifestaciones entre los cinco y diez años.

Junto al cuadro típico (adulto), existe un tipo *infantil* que aparece en el primer año de vida con retraso psicomotor, trastornos digestivos, hepatomegalia, retinitis pigmentaria, moderado dismorfismo facial, ataxia grave, aumento en plasma de ácido fitánico, y descenso del colesterol y de las lipoproteínas de alta y baja densidad. Los peroxisomas tisulares están ausentes o muy disminuidos. Presenta un tipo de herencia AR. Ambos se incluyen actualmente en el capítulo de las enfermedades peroxisomales, por déficit de oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga (véase cap. 12.16).

Neuropatía hereditaria sensitivomotora tipo V (NHSM tipo V, neuropatía hereditaria sensitivomotora con espasticidad). Este proceso con herencia AD, AR y recesiva ligada al sexo, se manifiesta por una paraplejía espástica y, ulteriormente, se asocia una debilidad distal con signos electrofisiológicos de denervación; la VC nerviosa puede ser normal o ligeramente enlentecida. El *tratamiento* es sintomático.

Neuropatía hereditaria con parálisis a la presión (neuropatía tomacular). De herencia AD, se manifiesta por mononeuropatías recurrentes únicas o múltiples en relación directa con traumatismos locales o compresión. La VC nerviosa está enlentecida. La biopsia del nervio muestra unos característicos engrosamientos en las capas de mielina en forma de salchicha (tomáculas). Su *tratamiento* se basa en instruir al paciente para que evite los traumatismos y los efectos compresivos sobre los troncos nerviosos.

Neuropatías amielinizantes e hipomielinizantes (neuropatías congénitas). En este tipo de neuropatías existe un defecto congénito en la formación de mielina debido a la incapacidad de las células de Schwann para producirla o mantenerla, y se pueden diferenciar dos grupos: a) amielinizante, con ausencia total de vainas de mielina, no existiendo, por lo tanto, signos de desmielinización. Se manifiesta por una extrema debilidad muscular, falleciendo todos en el período neonatal o en los primeros años de la vida de un cuadro de insuficiencia respiratoria; b) hipomielinizante, con acentuada y no progresiva debilidad, pero una supervivencia prolongada. La biopsia del nervio sural evidencia una hipomielinización acentuada, formaciones atípicas de bulbos de cebolla con doble membrana basal y abundante tejido conectivo endoneural. En ambas formas la herencia suele ser AR. *En la forma hipomielinizante están descritas mutaciones dominantes en el gen EGR2* y de novo *en el gen P0*. Existe hiperproteinorraquia y la VC nerviosa está muy disminuida o incluso los nervios pueden ser inexcitables.

Neuropatías hereditarias sensitivas (NHS)

Son un grupo de enfermedades connatales raras, que cursan con alteraciones de la sensibilidad superficial (térmica, táctil, dolorosa) o del SNA, acompañadas de posibles trastornos tróficos. Predomina la respuesta anormal ante estímulos dolorosos. Existe afectación de neuronas de los sistemas nerviosos sensitivo y vegetativo sin afectación motora. Los reflejos suelen abolirse. Hay distintas formas dependientes de la distribución de la afectación, patrón hereditario y carácter evolutivo. No existe una clasificación definitiva y, con frecuencia, los distintos cuadros clínicos se diferencian con dificultad.

Neuropatía hereditaria sensitiva tipo I (NHS tipo I). Es una afección rara con herencia AD (locus génico: 9q22.1-q22.3, codifica serina palmitoiltransferasa), de inicio después de la primera década. Existe degeneración de raíces sensitivas y cordones posteriores. La función motora no está afectada. Se manifiesta por incoordinación en la marcha, escasa respuesta a estímulos dolorosos y térmicos, estando parcialmente conservada la sensibilidad táctil, de predominio distal en las extremidades inferiores, así como arreflexia. Posteriormente aparecen úlceras perforantes de los pies con atrofia ósea y deformidades graves de los mismos. La afectación de las extremidades superiores es mínima. Existe dolor y parestesias en extremidades inferiores, contrastando con la falta de sensibilidad normal. El EMG y la VC motora son normales, la VC sensitiva es baja o incalculable y los potenciales evocados somatosensitivos faltan en miembros inferiores. La biopsia de nervio sural comprueba disminución de fibras mielínicas y amielínicas, sin signos de regeneración. El *tratamiento* es muy limitado y generalmente de tipo preventivo. Es importante proteger los pies contra las lesiones utilizando un calzado adecuado y evitando los saltos y las caídas; también se deben cuidar meticulosamente las uñas de los pies y tratar las úlceras plantares.

Neuropatía hereditaria sensitiva tipo II (NHS tipo II). De herencia AR (locus génico: 12p13.33), comienza en la infancia con pérdida de sensibilidad en extremidades, de predominio distal, y frecuentes lesiones traumáticas. Se afecta más la sensibilidad táctil que la dolorosa y térmica. Puede ser muy lentamente progresiva y clínicamente parecida al tipo I. La biopsia del nervio sural demuestra la pérdida de fibras mielínicas. El *tratamiento* es sintomático y preventivo de los trastornos tróficos.

Neuropatía hereditaria sensitiva tipo III (NHS tipo III, síndrome de Riley-Day). De herencia AR (locus génico: 9q31) y prevalente entre los judíos Ashkenazis, se manifiesta por hipotonía congénita con dificultad para succionar y vómitos frecuentes, disminución o ausencia de lágrimas, hiperhidrosis, inestabilidad térmica y de la tensión arterial, con alteraciones sensitivas de predominio distal, en forma de insensibilidad cutánea y corneal al dolor. Suele existir cifoescoliosis e hiporreflexia (véase con más detalle el capítulo 23.27).

Neuropatía hereditaria sensitiva tipo IV (NHS tipo IV, insensibilidad congénita al dolor y anhidrosis). De herencia AR y relacionada con mutaciones en el gen NTRK1 (TRKA) (gen que codifica el receptor neurotrófico tipo 1 de la tirosinacinasa, localizado en el cromosoma 1q21-q22), se manifiesta en las fases precoces de la vida por una escasa o nula reacción a los estímulos dolorosos, conservándose los otros tipos de sensibilidad, lo que expone al enfermo a graves daños por traumatismos y quemaduras; son frecuentes los accesos febriles por calentamiento ambiental dada la anhidrosis. En ocasiones existe déficit mental moderado. El cuadro parece debido a degeneración intrauterina o ausencia congénita de células sensoriales. En la biopsia del nervio sural se observa pérdida de fibras mielínicas y amielínicas, estando más afectadas las segundas. El *tratamiento* se limita a medidas preventivas de los accidentes y sus secuelas, así como la evitación de ambientes con temperaturas elevadas.

Neuropatía hereditaria sensitiva tipo V (NHS tipo V). De herencia incierta, presumiblemente AR (está descrita la presencia de mutaciones en el gen NTRK1). Se manifiesta a edades tempranas por pérdida de sensibilidad dolorosa y la térmica a nivel de las extremidades, asociadas a anhidrosis en las partes distales. En la biopsia del nervio sural se observa pérdida selectiva de las fibras mielínicas. El *tratamiento* es sintomático y se fundamenta en medidas preventivas de los accidentes que puedan condicionar secuelas.

Afecciones congénitas del tronco cerebral, de nervios craneales y de músculos faciales

Una serie de procesos patológicos afectan de forma especial al tronco encefálico y los nervios craneales. Unos son estudiados con los procesos degenerativos del encéfalo y con las encefalomiopatías mitocondriales (parálisis bulbar progresiva, esclerosis múltiple, neuropatía óptica hereditaria de Leber); otros son secundarios a traumatismos, tumores o inflamaciones, revisándose en los capítulos correspondientes; algunas afecciones son congénitas y propias de la edad infantil.

Defectos congénitos de nervios craneales motores. Pueden ser de origen genético o por afectación intrauterina: tóxicos, radiaciones, virasis, hipoxia y, a menudo, por factores desconocidos. El defecto a nivel de los núcleos centrales (agenesia nuclear) irá acompañado de la correspondiente hipoplasia o déficit de los músculos correspondientes. La alteración puede ser uni o bilateral, única o múltiple, y total o incompleta. Los nervios afectados con mayor frecuencia son los pares III, IV, VI y VII, dando lugar a ptosis congénita, alteraciones de la motilidad ocular extrínseca y afectación de la musculatura facial. La afectación de faringe, laringe y lengua por hipoplasia de los núcleos nerviosos correspondientes es excepcional. Pueden existir dificultades en la coordinación respiratoria y la deglutoria con peligro de aspiraciones fatales, así como estridor congénito. Se asocian ocasionalmente a malformación de Arnold-Chiari con mielomeningocele o a malformaciones cerebrales diversas. En raras ocasiones la disfunción congénita de las cuerdas vocales puede ser un hecho aislado y transmitido genéticamente. En algunos casos los problemas son pasajeros, pero en otros persisten.

La *parálisis facial bilateral congénita*, asociada en un 80% de los casos a parálisis de los músculos oculomotores, generalmente del recto externo uni o bilateral, constituye el *síndrome de Moebius*, que aparece aislado o asociado a otras anomalías encefálicas (agenesia uni o bilateral de los núcleos del hipogloso, retraso mental) o extraneurológicas (micrognatia, pies zambos, artrogriposis, agenesia de los músculos pectorales y de los miembros, sindactilia, polidactilia).

Nistagmus congénito. La forma horizontal es la más frecuente, pero también existe el tipo vertical o circular; en ocasiones aparece con carácter familiar y prácticamente siempre como una anomalía llamativa, pero aislada, y otras veces puede estar relacionado con un grave defecto de refracción ocular (véase cap. 26.1).

Síndrome de Duane. Consiste en la fibrosis de uno o ambos músculos rectos externos del ojo, lo que produce estrabismo convergente (véase cap. 26.1).

Hipoplasia del músculo depresor del ángulo bucal. Da lugar a una asimetría durante el llanto, confundida a menudo con parálisis facial y de interés por su posible asociación con cardiopatía congénita y anomalías genitourinarias o esqueléticas (véase cap. 3.10).

Hipoplasia congénita del nervio óptico. Cursa con atrofia papilar y disminución de la agudeza visual y puede asociarse a hipopituitarismo, retraso mental y alteraciones cerebrales, sobre todo a nivel de la línea media (displasia septo-óptica).

Spasmo nutans. Es un trastorno no familiar y transitorio, caracterizado por nistagmo pendular asimétrico o incluso unilateral, balanceo e inclinación de la cabeza (véase cap. 23.13).

Apraxia oculomotora (apraxia congénita de Cogan). Es un trastorno supranuclear de la motilidad ocular. Los portadores de esta afección son incapaces de efectuar cambios rápidos de mirada cuando el objeto de atención sea otro distinto de aquel en que los ojos se encuentran fijados. Se debe a que el sistema sacádico, que permite en forma voluntaria o refleja rápidos cambios en la mirada, está alterado. Sin embargo pueden seguir un objeto que se mueve lentamente mientras éste mantenga su velocidad. Estos pacientes tienen una compleja estrategia para efectuar cambios de fijación. Si el paciente se encuentra observando un objeto ubicado a su derecha y la atención es desplazada a otro que se encuentra al frente, se inicia un movimiento de rotación cefálica hacia el segundo objeto mientras que los ojos permanecen fijados en el objeto inicial (es decir, giran en sentido opuesto a la cabeza manteniendo la posición original); llegados los ojos al punto extremo de las órbitas donde ya es imposible mantener la posición frente al constante giro inverso de la cabeza, los ojos son arrastrados hasta alcanzar el nuevo objetivo; ocurrida así la nueva fijación, la cabeza en el giro constante que permitió a los ojos llegar al frente, ha quedado pasando la línea media sobre la izquierda del paciente y debe retornar hacia la nueva alineación con los ojos (al frente). La cabeza efectúa por lo tanto, bruscas acometidas de negación en cada movimiento de ida para lograr el arrastre ocular y de vuelta para centrarse con los ojos una vez lograda la nueva fijación. Estas sacudidas son características de la enfermedad y tienden a disminuir hacia la edad adulta pero sin desaparecer por completo. Su etiología suele ser desconocida, está descrita su asociación con encefalomiopatía mitocondrial y puede tener carácter familiar.

Hemiatrofia facial progresiva. Se caracteriza por atrofia progresiva de la piel, tejido celular subcutáneo, hueso y musculatura de un lado de la cara. Suele empezar en la infancia o adolescencia y adquirir un carácter progresivo durante 2 ó 10 años; excepcionalmente es bilateral. Aunque es de causa desconocida, se ha citado la existencia de un trauma desencadenante. Con frecuencia aparecen lesiones cutáneas pigmentadas a nivel de la mejilla o ángulo de la boca o en forma de lesión atrófica longitudinal en frente (golpe de sable), siendo necesario el diagnóstico diferencial con la esclerodermia. Pueden asociarse complicaciones neurológicas. El tratamiento quirúrgico es paliativo.

Sordera congénita. De aparición esporádica, AD, AR o ligada al sexo y, excepcionalmente, de herencia mitocondrial, puede ser debida a un defecto coclear, del sáculo con mayor frecuencia, o a nivel del oído medio. La sordera que existe desde el nacimiento, ya sea uni o bilateral, moderada o intensa, puede ser detectada precozmente gracias a los potenciales evocados y a las otoemisiones acústicas. Según el grado de afectación, es posible la presencia de sordomudez o retraso importante en el habla (véase cap. 16.4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asbury AK. New concepts of Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 183-91.
- Barisic N et al. Long-term follow-up of children with chronic relapsing polyneuropathy. *J Child Neurol* 2002; 26: 293-7.
- Castro-Gago M. Patología del sistema nervioso periférico. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1808 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Castro Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Castro-Gago M et al. Neurogenic arthrogryposis multiplex congenita and velopharyngeal incompetence associated with chromosome 22q11.2 deletion. *J Child Neurol* 2005; 20: 76-8.
- Colomer-Oferil J. Aspectos clínicos y abordaje diagnóstico y terapéutico de las neuropatías hereditarias sensitivomotoras. *Rev Neurol* 2002; 35: 239-45.
- Eirís Puñal J et al. Congenital ocular motor apraxia associated with myopathy, external hydrocephalus and NADH dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 1998; 20: 175-8.
- Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet* 2005; 365: 1259-70.
- Jones HR, DeVivo DC, Darras BT. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. A clinician's approach. Amsterdam: Butterworth Heinemann, 2003.
- Kaplan JC, Fontaine B. Neuromuscular disorders: gene location. *Neuromusc Disord* 2005; 15: 89-114.
- Martinón F et al. Parvovirus B19 infection complicated by peripheral facial palsy and parotitis with intraparotid lymphadenitis. *Pediatr Infec Dis J* 1999; 18: 307-8.
- Menkes JH, Sarnat HB. Child neurology. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Palau F et al. Avances en la genética molecular de las neuropatías hereditarias. *Rev Neurol* 2002; 35: 246-53.
- Pascual-Pascual SI. Aspectos actuales de las neuropatías inflamatorias agudas y crónicas. Síndrome de Guillain-Barré y polineuritis crónica inflamatoria desmielinizante. *Rev Neurol* 2002; 35: 269-76.
- Tekgul H, Serdaroglu G, Tutuncuoglu S. Outcome of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome in children. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 295-9.
- Van Koningsveld R et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 192-6.

23.24 Síndromes neurocutáneos

J. Campistol

Los síndromes neurocutáneos constituyen un grupo complejo de enfermedades, generalmente hereditarias, caracterizadas por la presencia de anomalías en las estructuras de origen ectodérmico y manifestaciones cutáneas con tendencia tumoral y sintomatología neurológica, como manifestaciones más típicas. A menudo se afectan también otros órganos, como corazón, riñón, ojos, pulmón, esqueleto, etc. Inicialmente se conocían como *facomatosis* dado que las enfermedades más conocidas y frecuentes de este grupo asociaban lesiones cutáneas (*phakos*) y tumoraciones extracutáneas, en especial en retina (*oma*). Posteriormente, se incluyeron otras entidades con manifestaciones angiomatosas y menor afectación ocular o pigmentación cutánea o incluso sin presencia de tumoraciones, por lo que se decidió sustituir el término facomatosis por síndromes neurocutáneos, que engloba órganos y estructuras de origen ectodérmico y mesodérmico con tendencia blastomatosa. Tienen todas ellas unas *características comunes*, como son la naturaleza displásica, la tendencia blastomatosa, la afectación multisistémica, una amplia heterogeneidad clínica y, finalmente, el carácter heredofamiliar. Según el mecanismo patogénico, unas forman parte del grupo de hamartomatosis, como la neurofibromatosis; otras, por enzimopatía, como la homocistinuria y fenilcetonuria; otras, por defecto en la reparación del ADN, por ejemplo, ataxia-telangiectasia. Se han identificado más de 48 síndromes neurocutáneos (Cuadro 23.24.1); sin embargo, otros autores excluyen las enfermedades con base bioquímica o enzimática conocida, como la fenilcetonuria incluida dentro de la aminoacidopatías y la enfermedad de Refsum dentro de las enfermedades peroxisomales. Los *más comunes* son la esclerosis tuberosa (ET), neurofibromatosis (NF), síndrome de Sturge-Weber, ataxia telangiectasia, angiomatosis cerebelorretiniana, melanosis neurocutánea, *incontinentia pigmenti*, hipomelanosis de Ito, síndrome de Bloom, nevus sebáceo linear de Jadassohn y síndrome del carcinoma basal de células nevoides.

Cuadro 23.24.1. Enfermedades neurocutáneas (M. Gómez)

Enfermedades con herencia autosómica dominante
- Neurofibromatosis 1 y 2
- Esclerosis tuberosa
- Enfermedad de Hippel-Lindau
- Síndrome de carcinoma basal de células nevoides
- Síndrome Proteus
- Síndrome de lentiginosis-sordera-cardiopatía
- Hipomelanosis de Ito
- Síndrome de Waardenburg

Enfermedades con herencia autosómica recesiva
- Ataxia-telangiectasia
- Xeroderma pigmentosum
- Síndrome de Cockayne
- Síndrome de Rothmund-Thomson
- Fucosidosis. Fenilcetonuria
- Homocistinuria debida a deficiencia de cistationina sintetasa
- Citrulinemia y arginosuccinaciduria
- Déficit múltiple de carboxilasas
- Xantomatosis cerebrotendinosa
- Disautonomía familiar (Riley-Day)
- Síndrome de Chediak-Higashi
- Neuroictiosis
- Síndrome de Sjögren-Larsson
- Enfermedad de Refsum
- Neuropatía axonal gigante
- Síndrome de Werner. Progeria
- Enfermedad melanolisosomial neuroectodérmica
- Síndrome de Ruvalcaba-Myhre

Enfermedades con herencia ligada a X
- Enfermedad de Fabry-Anderson
- Adrenoleucodistrofia
- Enfermedad de Menkes
- *Incontinentia pigmenti*
- Síndrome de anosmia, ictiosis e hipogonadismo con deficiencia de esteroide sulfatasa arilsulfatasa C

Enfermedades con herencia desconocida o múltiple
- Síndrome de Coffin-Siris
- Albinismo

Anomalías congénitas, neurológicas y vasculares
- Melanosis neurocutánea
- Nevus sebáceo linear
- Displasia cerebelo-trigémino-dermal
- Lipomatosis encéfalo-cráneo-cutánea
- Síndrome de Sturge-Weber
- Síndrome de Klippel-Trenaunay
- Síndrome de Wiburn-Mason
- Síndrome de Maffuci

ESCLEROSIS TUBEROSA

Se trata de una anomalía congénita del desarrollo embrionario, de herencia AD, con alta, pero a la vez incompleta, penetrancia y amplia variabilidad clínica. Se manifiesta con mayor frecuencia en la edad infantil y juvenil, y una prevalencia estimada de 1/15.000. Su origen es heterogéneo y se han identificado dos *locus* génicos TSC1 y TSC2 en posición 9q34 y 11q22-23, que producen las proteínas hamartina y tuberina. La incidencia de nuevas mutaciones es muy elevada (65%). La patogenia del trastorno reside en la presencia de tuberosidades corticales (que han dado el nombre a la enfermedad), nódulos subependimarios y tumores de células gigantes, junto a las anomalías de la migración, proliferación y diferenciación neuronal. Al tratarse de una enfermedad con gran variabilidad clínica, existen formas monosintomáticas (o prácticamente asintomáticas) hasta casos con manifestaciones floridas. Existen una serie de criterios diagnósticos, universalmente aceptados, que permiten establecer el diagnóstico de la enfermedad (Cuadro 23.24.2). Es característica la presencia de signos cutáneos asociados a posibles tumores, retraso mental y convulsiones.

Afectación cutánea. Presente en el 100% de lo pacientes con la enfermedad. Destacan las manchas acrómicas (87-100%) (véase Fig. 7 en Lámina de color XV), que se pueden detectar a simple vista, con lámpara de Wood o después de la exposición al sol; los nódulos de Pringle (47-90%): tumores de tamaño variable entre la punta de una aguja y una lenteja, situados alrededor de la región nasogeniana y frente principalmente, que presentan un color amarillento con aspecto de adenoma sebáceo y que son, en realidad, auténticos *nevus* fibroangiomatosos (Fig. 23.24.1 y Fig. 8 en Lámina de color XV). Estas lesiones suelen aparecer después de los 5-6 años de edad o estar ausentes durante más tiempo. Asimismo, pueden coexistir manchas café con leche, vitíligo, angiomas y placas de atrofia cutánea (*peau de chagrin*) que aparecen con un tacto especial y pigmentación pardusca (20-80%). Son frecuentes los fibromas subungueales periungueales de Koenen en los dedos de manos o pies, en edades más avanzadas (17-87%).

Síndrome neurológico. Debido a la presencia de tuberosidades corticales, las manifestaciones neurológicas suelen ser las de mayor trascendencia y pueden preceder o evidenciarse junto a las manifestaciones cutáneas. Es común el retardo del desarrollo en las primeros meses de vida y, posteriormente, el retraso mental (80% de los pacientes) y los trastornos dentro del espectro autista. Otra característica de la enfermedad es la epilepsia (85%) con crisis parciales o generalizadas y, especialmente, la aparición precoz de un síndrome de West. En la primera infancia, la asociación de manchas acrómicas, espasmos infantiles y retraso del desarrollo psicomotor, es altamente sospechosa de ET. Excepcionalmente, algunos pacientes con tuberosidades corticales no desarrollan síntomas neurológicos.

Cuadro 23.24.2. Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa

Mayores
- Tuberosidades corticales (TC/RM craneal o anatomía patológica)
- Nódulos ependimarios (TC/RM craneal o anatomía patológica)
- Máculas hipomelanóticas (tres o más)
- Angiofibromas faciales de Pringle
- Fibromas periungueales de Koenen, no traumáticos
- Placas fibrosas en frente o cuero cabelludo
- Facomas retinianos (FO)
- Múltiples angiomiolipomas renales
- Linfangiomiomatosis
- Rabdomioma cardíaco

Menores
- Áreas cutáneas en *peau de chagrin*
- Facoma retiniano único
- Angiomiolipoma renal. Múltiples quistes renales
- Hamartomas
- Linfangiomiomatosis pulmonar
- Astrocitoma células gigantes (TC/RM craneal o anatomía patológica)
- Epilepsia parcial, generalizada o síndrome de West
- Familiar de primer grado con esclerosis tuberosa
- Fibromas gingivales
- Quistes óseos
- Pólipos rectales hamartomatosos

Figura 23.24.1. Esclerosis tuberosa. Se observan los adenomas sebáceos en cara, así como facies hipopsíquica.

Otros síntomas. Son también características las manifestaciones cardíacas (rabdomiomas que aparecen en el 47-67% de los pacientes con la enfermedad y que pueden llegar a obstruir la cavidad ventricular, producir arritmias o bien involucionar); manifestaciones renales (quistes renales y angiomiolipomas presentes en el 45% de pacientes y que pueden ser causa de muerte en el 27% de los casos) y oculares, como hamartomas retinianos, que suelen ser asintomáticos. Menos comunes son las manifestaciones óseas, digestivas (pólipos rectales), pulmonares (linfangiomiomatosis), vasculares (aneurismas) o incluso los quistes renales epiteliales, oncocitoma o angiolipoma maligno.

Anatomía patológica. Se encuentran en el cerebro tuberosidades corticales formadas por nódulos de variable tamaño con células gigantes, reducción del número de neuronas y aumento de los núcleos astrocíticos; nódulos subependimarios formados por células astrocíticas fusiformes con frecuente aposición cálcica, que abomban en el interior del

Figura 23.24.2. TC craneal simple. Nódulos subependimarios calcificados en la esclerosis tuberosa.

ventrículo. Según su localización y extensión, pueden dar lugar a sintomatología variada, incluida hidrocefalia obstructiva o tumoral (astrocitomas de células gigantes en la región del foramen de Monro).

Diagnóstico. Para el diagnóstico definitivo son necesarios dos criterios mayores o bien uno mayor y dos menores; para el diagnóstico de probable ET son necesarios uno mayor y otro menor y, para el diagnóstico de posible, uno mayor o dos menores (Cuadro 23.24.2). La neuroimagen ECO/TC/RM tiene gran importancia para el diagnóstico precoz y, en algunos casos, para el seguimiento. Las calcificaciones periventriculares, subependimarias, son precozmente detectables mediante RM; en más del 85% de casos, antes de los dos años, y su existencia es un criterio diagnóstico mayor de la enfermedad (Fig. 23.24.2). Se comprueban hipodensidades de las sustancias gris y blanca en más de la mitad de los casos, secundarias a tuberosidades corticales o procesos hipomielinizantes, así como calcificaciones, displasias corticales, tumores o ventriculomegalia. La RM permite identificar con mayor precisión los tubers corticales y los nódulos subependimarios (Fig. 23.24.3). Ambos progenitores y hermanos deben ser explorados detalladamente aun en ausencia de clínica para detectar estigmas de ET, valorar estudios moleculares y ofrecer consejo genético. Los hijos de un afecto tienen un 50% de posibilidades de heredar el gen TSC alterado. El diagnóstico prenatal, mediante ecografía fetal de alta resolución, permite identificar alguna tumoración y con técnicas de biología molecular puede realizarse en algunas familias informativas.

Tratamiento. Es sintomático con anticonvulsivantes, aunque las crisis suelen ser rebeldes al tratamiento, pero es favorable la respuesta del síndrome de West secundario a ET e incluso de la epilepsia parcial al tratamiento con vigabatrina; a pesar de los efectos secundarios del fármaco sobre los campos visuales, sigue siendo el fármaco de elección. El pronóstico final depende, en gran parte, del control de la epilepsia, siendo preciso, en ocasiones, recurrir a la cirugía cortical para controlar las crisis. En caso de tumores cerebrales (astrocitoma de células gigantes) o viscerales el tratamiento será quirúrgico si existen manifestaciones clínicas, con especial cuidado en los angiomiolipomas renales, que pueden producir dolor o sangrar. En los demás casos bastará con el seguimiento.

Pronóstico. Es variable en cuanto al grado de afectación neuropsíquica pero, en general, más grave cuanto más precozmene aparecen las convulsiones o evidenciado el retraso. No existe una clara relación entre

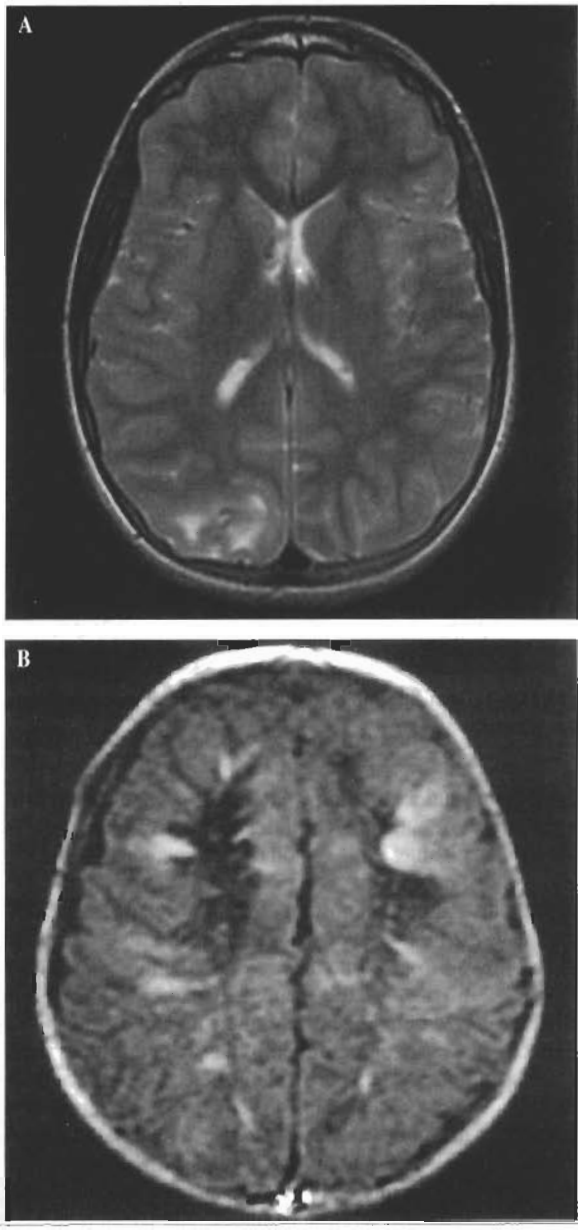


Figura 23.24.3. RM craneal en T2. A) Nódulos subependimarios calcificados y tuberosidades corticales occipitales en un paciente con esclerosis tuberosa. B) Neonato con esclerosis tuberosa. Nódulos subependimarios calcificados y tuberosidades corticales y subcorticales múltiples.

el número de tuberosidades corticales y el grado de retardo. Los enfermos pueden llegar a edades avanzadas. Puede complicarse la enfermedad con tumores oculares, renales, óseos, cardíacos o pulmonares. Numerosos casos presentan formas incompletas e incluso prácticamente asintomáticas.

NEUROFIBROMATOSIS

Se trata de un conjunto de anomalías congénitas en la cresta neural y que dan lugar a un excesivo crecimiento de los tejidos derivados de la misma y al desarrollo de múltiples tumores. Se caracterizan por la existencia de zonas displásicas con capacidad tumoral de origen neuroectodérmico o mesodérmico. La clínica viene presidida por las manchas cutáneas de color "café con leche" y lesiones a nivel del SNC o periférico de tipo proliferativo, aunque coexiste otra patología a nivel de órganos de origen mesodérmico. Se distinguen clásicamente tres formas principales de la enfermedad: NF-1 o enfermedad de von Recklinghausen; NF-2 o forma central tipo adulto (10%) y, finalmente, una forma mixta o NF-3, muy poco común.

Cuadro 23.24.3. Criterios para el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1

- 6 ó más manchas café con leche > 5 mm diámetro en prepúberes y > 15 mm diámetro en mayores
- 2 ó más neurofibromas ó 1 neuroma plexiforme
  - Pecas axilares/inguinales (*freckling*)
  - Dos a más nódulos de Lisch (hamartomas) en iris
  - Glioma óptico
  - Lesiones óseas típicas (displasia esfenoides, pseudoartrosis)
  - Familiar de primer grado con NF-1

Figura 23.24.4. Manchas color café con leche en la neurofibromatosis.

Neurofibromatosis tipo 1

Corresponde al 85% de las NF. La prevalencia de la enfermedad es de 1:3.000 niños; se hereda con carácter AD con una penetrancia del 98%. Una tercera parte de los casos corresponden a nuevas mutaciones, con un índice de mutación calculada de 1:10.000, que equivale a 6,5/100.000 por alelo por generación.

Manifestaciones cutáneas. Son las más frecuentes y constantes en la casi totalidad de pacientes. Son típicas por su color las manchas "café con leche" en número y tamaño variables, observadas en la mayoría ya desde el nacimiento, pero con aparición y crecimiento progresivos (Fig. 23.24.4 y Fig. 1 en Lámina de color XV); sin embargo, no todo paciente con manchas café con leche padece una NF. Las lesiones cutáneas en la NF-1 pueden aparecer como placas hiperpigmentadas de forma geográfica y no son infrecuentes las manchas lentiginosas de preferencia en axilas e ingles, aunque su aparición suele ser más tardía (*freckling*), siendo un hallazgo característico de la enfermedad. Por el contrario, en algunos pacientes con NF-1 las manifestaciones cutáneas pueden ser muy escasas. Los neurofibromas cutáneos (Fig. 23.24.5) son menos frecuentes en la infancia (15%) y pueden adoptar una forma sésil, pediculada o pseudolinfangiectásica, más o menos extensa, que suelen ocasionar graves y antiestéticas deformidades (forma plexiforme). Los neurofibromas y los gliomas de las vías ópticas resultan de la inactivación de las células de Schwann y de los astrocitos respectivamente. Existen unos criterios clínicos para definir la enfermedad (Cuadro 23.24.3), pero son muy específicos para adultos o niños mayores; sin embargo, para los pequeños es más difícil y el diagnóstico definitivo se puede retardar hasta los 4-5 años, cuando la enfermedad ya adquiere mayor expresividad.

Afectación del sistema nervioso central. Tiene una incidencia muy variable. RM descubre, en un elevadísimo porcentaje de casos, áreas de

Figura 23.24.5. Aspecto general de los tumores cutáneos en la neurofibromatosis.

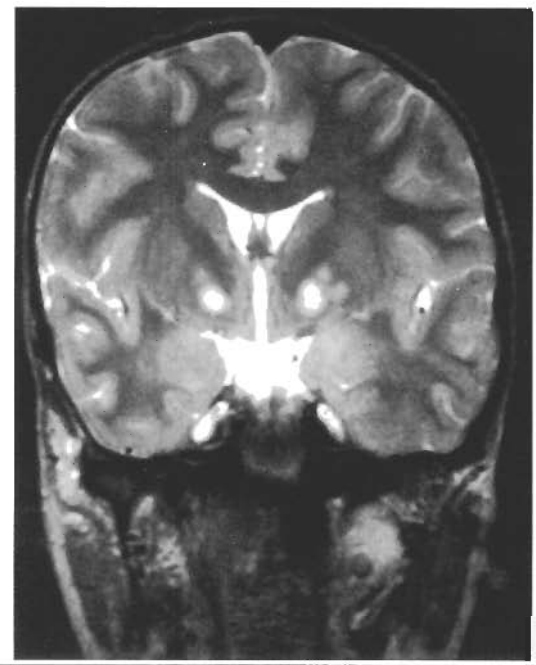


Figura 23.24.6. RM craneal en T2 con zonas hamartomatosas en ganglios basales (núcleo pálido) en un paciente con NF-1.

aumento de señal en T2 en núcleos basales, cerebelo y tronco, entre otras localizaciones, sin apenas correlación clínica (Fig. 23.24.6). Habitualmente corresponden a lesiones hamartomatosas. La complicación más grave es la aparición de *tumores* del neuroeje central con predominio de los gliomas de vías ópticas (15%) que, en ocasiones, llegan a producir ceguera, pero también la existencia de neurinomas, astrocitomas, schwannomas, neurofibromas, meningiomas intracraneales o medulares. El glioma bilateral del nervio óptico es característico de NF-1. Es frecuente la afectación del sistema nervioso periférico con manifestaciones a nivel cutáneo o visceral y de los vasos sanguíneos inervados por el SNA (cervical, toraco-abdominal). Puede coexistir hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio. No son infrecuentes el *retraso mental* (8%) y, especialmente, las *dificultades en los aprendizajes* (40%) y la *epilepsia*, que algunos han atribuido a los trastornos de migración asociados o a la presencia de las imágenes brillantes, muy intensas en el parénquima cerebral.

Otros síntomas. Existen *alteraciones esqueléticas* en forma de deformidades, hipercrecimientos localizados, lesiones líticas o geódicas y escoliosis rápidamente progresiva. Son típicas las incurvaciones y pseudoartrosis de tibia y radio. Las deformidades óseas faciales pueden agravar el aspecto externo de los pacientes. Las *anomalías vasculares* con proliferación obstructiva son raras, pero pueden aparecer a nivel carotídeo, cerebral (moya-moya), pulmonar, aórtico o renal, ocasionando esta última la aparición de hipertensión arterial sistémica. Se describen anomalías cardíacas congénitas. Los *síntomas* oculares se caracterizan, aparte de por la afectación de vías ópticas, por nódulos hamartomatosos en el iris (*nódulos de Lisch*) presentes en el 30% de casos a partir de los 6 años y prácticamente en el 100% a partir de los 12 años. Otras alteraciones descritas son: macrocefalia, glaucoma, buftalmos, quistes aracnoideos, alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario y malignización de tumores inicialmente benignos.

Diagnóstico. Es clínico (Cuadro 23.24.3), acompañado de la neuroimagen. Se ha localizado el gen causante de la enfermedad en 17q11.2 que codificaría una proteína activadora GTPásica o neurofibromina con un elevado nivel de expresividad en los tejidos del sistema nervioso, lo que permite diagnósticos precisos de la enfermedad prenatal o postnatalmente en gran número de casos familiares. Existen subpoblaciones específicas de pacientes con NF-1 con mayor riesgo para neoplasias.

Cuadro 23.24.4. Criterios para el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 2

- Neurinoma (schwannoma) bilateral del nervio acústico
- Cataratas subcapsulares posteriores
- Tumoración unilateral del nervio acústico + meningioma, neurofibroma, schwannoma
- Tumoración unilateral del nervio acústico + tumoración espinal/SNC en familiar de primer grado

Tratamiento. En los tumores invasores de rápido crecimiento se puede intentar el tratamiento quirúrgico, radioterapia o quimioterapia; sin embargo, los resultados no son totalmente satisfactorios. El tratamiento de los gliomas de nervio óptico es controvertido, algunos regresan espontáneamente, otros permanecen mucho tiempo estables y, cuando crecen, se plantean las opciones terapéuticas antes comentadas. La mayoría de casos de NF-1 permanecen estacionarios o son lentamente progresivos con largas supervivencias; pero la aparición de tumores en SCN y vías ópticas puede dar lugar a importantes manifestaciones clínicas. Son especialmente temibles los cuadros de hipertensión intracraneal por infiltración cerebral o de compresión medular, así como los tumores de nervios ópticos. Es preciso un *control periódico* de las anomalías cutáneas, visuales, de la TA, esqueléticas y del SNC, incluyendo RM craneal, cuando la clínica lo aconseje.

Neurofibromatosis tipo 2

Se trata de una enfermedad AD, que puede manifestarse en la segunda y tercera décadas de la vida, y caracterizada por la presencia de neurinomas (schwannomas) del nervio acústico uni o bilaterales, de meningiomas y cataratas juveniles subcapsulares posteriores (Cuadro 23.24.4). La NF-2 interesa a 1:50.000 personas y el defecto genético se ha localizado en 22q12.2 y produce una proteína anómala denominada merlina. El diagnóstico prenatal es posible en la actualidad. Las *manifestaciones clínicas* suelen iniciarse en forma de hipoacusia unilateral que puede comprometer el otro oído y escasas manifestaciones cutáneas o incluso sin manchas café con leche. Pueden aparecer meningiomas intracraneales, astrocitomas, schwannomas de pares craneales o espinales. Junto a formas completas, son posibles otras oligosintomáticas, por lo que el diagnóstico puede ser difícil. El pronóstico, en general, es grave, especialmente por la asociación con tumores evolutivos del SNC, que recidivan y se multiplican rápidamente.

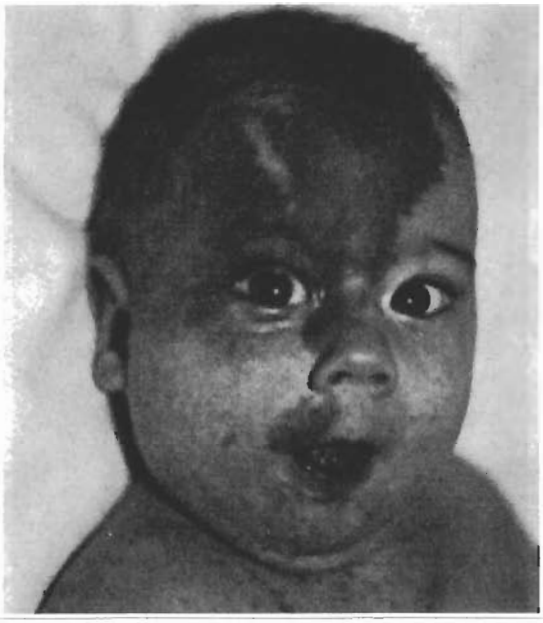


Figura 23.24.7. Angioma facial en la enfermedad de Sturge-Weber.

ANGIOMATOSIS ENCEFALOTRIGEMINAL (ENFERMEDAD DE STURGE-WEBER)

Se caracteriza por la existencia de un *nevus* vascular de color rojo-vinoso facial, generalmente unilateral, asociado a convulsiones (generalizadas o focales), hemiparesia contralateral, hemianopsia homónima, calcificaciones intracraneales y una elevada incidencia de retardo mental. La enfermedad no es hereditaria y solamente en algunos casos muy dudosos se han recogido observaciones familiares. Corresponde a una angiomatosis múltiple de piel, meninges, coroides y cerebro.

Síntomas cutáneos. Son típicos los *nevus vasculares cutáneos* de tamaño variado, casi siempre unilaterales y flamígeros (*nevus flammeus*), limitados al territorio de una o varias ramas del trigémino si bien, indefectiblemente, comprometen la segunda rama (Fig. 23.24.7 y Fig. 9 en Lámina de color XV). En general, aparecen ya en período de RN, aunque pueden aumentar de tamaño, llegando a afectar a la mucosa faríngea y diversas vísceras. En algunos casos falta el angioma facial.

Síntomas cerebrales. Existe angiomatosis de las meninges, situada sobre una cortical atrófica, asociando con frecuencia depósitos calcáreos alrededor de los vasos anómalos. Asimismo, pueden observarse en cerebro lesiones secundarias a los trastornos vasculares y a la epilepsia focal. A nivel ocular pueden manifestar angioma de coroides, que conduce al glaucoma (30% de casos avanzados). *Manifestaciones neurológicas* casi siempre son contralaterales a la lesión angiomatosa cerebral en forma de hemiplejía espástica y convulsiones focales o generalizadas de difícil tratamiento, que se presentan en el 75-90% de los pacientes. Las crisis comiciales suelen preceder a los trastornos motores. Existen angiomas faciales y leptomeníngeos bilaterales en cuyo caso las manifestaciones son generales y de mayor gravedad. Con frecuencia presentan irritabilidad y trastornos de conducta, especialmente durante las descompensaciones. Aparte de la epilepsia y el déficit motor, el otro gran handicap del síndrome es el retraso mental, presente en el 75-80% de los pacientes, especialmente cuando asocian epilepsia de inicio precoz. En algunos pacientes con afectación cortical grave y escasa o nula repercusión intelectual se postula que pueda existir una reorganización funcional precoz. Las hemorragias intracraneales o viscerales son excepcionales.

Diagnóstico. La coincidencia de un *nevus* vascular facial en la segunda rama del trigémino y crisis convulsivas parciales sugiere el diagnóstico. La radiografía puede evidenciar calcificaciones craneales en un 90% de casos a partir de la segunda década de vida; la TC craneal demuestra precozmente la localización y extensión de las calcificaciones, así como la hemiatrofia cerebral y la mayor captación del contraste en la zona angiomatosa y en el plexo coroideo homolateral. La RM craneal (Fig. 23.24.8) con gadolinio permite la visualización en toda su extensión de la angiomatosis meníngea de forma precoz y aún en fase asintomática. La angioRM puede detectar angiomas venosos y lesiones trombóticas. Mediante PET se puede evidenciar el hipometabolismo cortical para la glucosa en las áreas afectas y establecer una correlación entre la extensión de la lesión y el pronóstico. El EEG suele demostrar anomalías homolaterales a la lesión y la cartografía cerebral puede también ayudar a delimitar el área afecta.

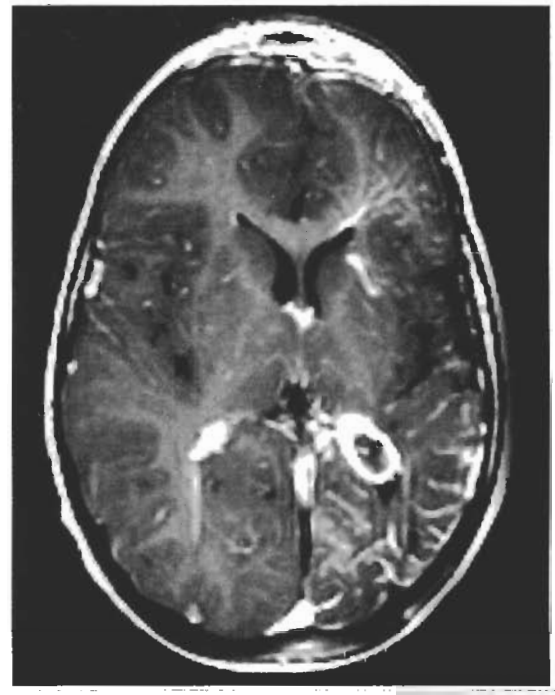


Figura 23.24.8. RM craneal con administración de gadolinio en un paciente con enfermedad de Sturge-Weber: hemiatrofia cerebral izquierda y extensa captación de contraste leptomeníngeo en la zona angiomatosa. Se visualizan pequeñas estructuras tubulares en sustancia blanca compatibles con vasos medulares prominentes y vasos subependimarios de drenaje. Hipertrofia del plexo coroideo homolateral.

Tratamiento. La mayoría de pacientes con epilepsia de difícil control se deterioran con el tiempo, debido en parte a los fenómenos vasculares isquémicos y a las crisis parciales extremadamente rebeldes al tratamiento. En los últimos años se viene preconizando el tratamiento quirúrgico precoz (antes de los 24 meses) con la *resección quirúrgica del lóbulo afectado* o incluso la hemisferectomía subtotal, que puede mejorar las convulsiones, al tiempo que se mantiene el déficit motor unilateral y se evita un mayor deterioro neurológico. El *tratamiento estético* para el angioma facial con láser tiene resultados contradictorios. Cuando existe desprendimiento de retina, la fotocoagulación puede ser efectiva; asimismo, se debe controlar y tratar, en su caso, el glaucoma.

Ataxia-telangiectasia. Esta enfermedad ha sido tratada a propósito de las Inmunodeficiencias en el capítulo 4.3. Véanse también los capítulos 26.1 de Oftalmología pediátrica y 23.14 de Ataxias.

ANGIOMATOSIS CEREBELORRETINIANA (SÍNDROME DE HIPPEL-LINDAU)

Se caracteriza por la asociación de hemangioblastoma cerebeloso, bulbo o espinal, con angioblastoma retiniano, quistes pancreáticos y carcinoma renal. Es posible su presentación a partir del primer decenio de vida. Transmitida con carácter AD y penetrancia variable, se ha localizado el gen en 3p25-26. *Clínica:* hemangioblastoma de la retina, evidenciado casualmente o tras su búsqueda por los antecedentes familiares. El progreso de las lesiones puede ser rápido o lento, pero llega a causar cuadros agudos (desprendimiento de retina, glaucoma secundario) o cataratas. La participación cerebelosa o medular puede dar lugar a

Figura 23.24.9. Melanosis neurocutánea.

síndromes deficitarios o compresivos. Deben ser revisados sistemáticamente a partir de los 6 años de edad los pacientes con riesgo para la enfermedad. Cerca de un 75% de los casos son formas incompletas. Va asociada con frecuencia a quistes congénitos del páncreas y riñón, así como hipernefroma. El hemangioblastoma se evidencia por TC/RM. *Tratamiento:* es quirúrgico y el pronóstico depende de la presencia y tamaño de los tumores intracraneales o abdominales.

MELANOSIS NEUROCUTÁNEA

Se trata de un síndrome congénito, sin evidencia de base mendeliana, caracterizado por la asociación de *nevus* pigmentados múltiples y proliferación de células melánicas en leptomeninges. Es debido a un error en la morfogénesis del neuroectodermo embrionario y a la presencia de melanocitos meníngeos con gran pleomorfismo y predisposición a malignizarse para ocasionar melanomas difusos o nodulares. Todo ello es responsable de la sintomatología neurológica focal o de una hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia (64% casos), retardo del desarrollo y síntomas localizadores de un proceso expansivo intracraneal. Mediante RM craneal se ha demostrado la presencia de melanina intraparenquimatosa sin anomalía detectable en las leptomeninges. Ocasionalmente se han reportado lesiones estructurales del SNC tipo malformación de Dandy-Walker, megacisterna o siringomielia. A *nivel cutáneo* se manifiesta por la presencia de nevus gigantes pigmentados, asociados a lesiones satélite en forma de pequeños *nevus* distribuidos por todo el cuerpo (Fig. 23.24.9). El pronóstico es muy reservado y el 70% de pacientes fallecen antes de los 10 años por las complicaciones neurológicas. Existen algunos casos prácticamente asintomáticos.

INCONTINENCIA PIGMENTI (SÍNDROME DE BLOCH-SULZBERGER)

Es un trastorno hereditario del mesodermo, debido a una mutación en el gen IKK-gama, también denominado NEMO, localizado en Xq28 y, generalmente, letal en el varón. Para algunos autores existen dos formas de la enfermedad IP 1 y 2, siendo más comúnmente aceptada la segunda. Cursa con disminución o ausencia de melanina en las capas basales de la epidermis, que se acompaña de un incremento de la misma en la dermis.

Lesiones cutáneas: pasan por cuatro estadios caracterizados, en las primeras semanas de vida, por lesiones eritematosas, vesiculares papulosas (Fig. 23.24.10 y Fig. 6 en Lámina de color XV) y, en ocasiones, pustulosas con una distribución lineal, que pueden confundirse fácilmente con una estafilococia cutánea. En una segunda fase (período de lactante), estas lesiones se vuelven verrugosas o queratósicas, con desarrollo posterior de una pigmentación en los lugares donde inicialmente existían las lesiones (3ª fase). La última fase, ya en la edad adulta, se caracteriza por la aparición de máculas hipomelánicas de forma rayada, con desaparición de la pigmentación. *Alteraciones oculares:* fibroplasia retrolental, cataratas, atrofia óptica, retinopatía pigmentaria, uveítis. *Síntomas neurológicos:* retardo del desarrollo, microcefalia, parálisis cerebral, ataxia e incluso epilepsia. Pueden también manifestar anomalías dentarias o esqueléticas. La RM craneal permite demostrar alteraciones de la sustancia blanca subcortical en algunos casos. No existe tratamiento específico y es importante el consejo genético.

Figura 23.24.10. *Incontinentia pigmenti* en estadio inicial.

HIPOMELANOSIS DE ITO

Caracterizada por áreas de hipopigmentación unilateral en forma de placas en tronco y extremidades, motivo por el que se le conoce también como *incontinentia pigmenti achromians*. Corresponde a la copia en negativo de las áreas de hiperpigmentación de la *incontinentia pigmenti*. Para algunos autores corresponde a la forma de *incontinentia pigmenti* tipo 1. En ocasiones se acompaña de hemihipertrofia corporal, defectos oculares, renales o cardíacos. Suelen asociarse síntomas neurológicos en forma de retraso mental, epilepsia, micro o macrocefalia. La neuroimagen puede demostrar defectos de mielinización, heterotopias neuronales, hemimegalencefalia, atrofia cerebral o cerebelosa. Se han reportado distintas anomalías cromosómicas. No existe tratamiento específico.

SÍNDROME DE BLOOM

Se trata de una enfermedad AR, cuyo gen se localiza 15q26.1. Asocia talla baja, hipoplasia malar, eritema telangiectásico de la cara (a veces de extremidades), áreas de hipo-hiperpigmentación, asimetría de extremidades, frecuentes anomalías cromosómicas por inestabilidad y tendencia a hemoblastosis.

NEVUS LINEAR SEBÁCEO DE JADASSOHN

Se presenta con lesiones cutáneas tipo *nevus* sebáceo verrugoso en región frontal o base de la nariz, ya evidente en el período neonatal, y asocia retraso mental, convulsiones y anomalías oculares. La neuroimagen puede confirmar la presencia de diversos trastornos de migración (hemimegalencefalia, paquigiria, heterotopias). No existe tratamiento específico.

SÍNDROME DEL CARCINOMA BASAL DE CÉLULAS NEVOIDES (SÍNDROME DE GORLIN)

Se trata de una compleja enfermedad que asocia lesiones cutáneas (*nevus* basocelular, lentigos), síntomas neurológicos (macrocefalia, disgenesia del cuerpo calloso, calcificación de la hoz del cerebro, retraso

mental en el 5% de casos e incluso tumores de fosa posterior, meduloblastoma y astrocitoma), dentales (quistes mandibulares) y deformidades esqueléticas (craneales y cifoescoliosis). Es una enfermedad hereditaria AR que resulta de una mutación somática en el gen PTCH2 y un 40% de casos representan una nueva mutación, con una penetrancia completa y expresividad variable. El riesgo de desarrollar neoplasias a varios niveles es muy elevado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arun D, Gutmann D. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Currr Opin Neurol* 2004; 17: 101-5.
- Baser ME, R Evans DG, Gutmann DH. Neurofibromatosis 2. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 27-33.
- Bodak N, Hadj-Rabia S, Hamel-Teillac D et al. Late recurrence of inflammatory first-stage lesions in incontinentia pigmenti: an unusual phenomenon and a fascinating pathologic mechanism. *Arch Derm* 2003; 139: 201-4.
- Campistol J, Pedrola D. Síndromes neurocutáneos y encefalopatías heredodegenerativas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- De Bella K, Szudek J, Friedman JM. Use of national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis I in children. *Pediatrics* 2000; 105: 608-14.
- Fejerman N, Fernández Álvarez E. Neurología Pediátrica. 2ª ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1997.
- Jiménez Casso S. Rabdomiomas cardíacos en la esclerosis tuberosa: manifestaciones clínicas y evolución de 18 casos diagnosticados en la infancia. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 36-40.
- Lakkis MM, Tennekoon GI. Neurofibromatosis type 1. I. General overview. *J Neurosci Res* 2000; 62: 755-63.
- Lee J S, Asano E, Muzik O et al. Sturge-Weber syndrome: correlation between clinical course and FDG PET findings. *Neurology* 2001; 57: 189-95.
- Murphy KC, Sampson JR. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 2004; 41: 203-7.
- Palencia Luaces R. Síndromes neurocutáneos en la infancia. Valladolid: Ed. Universidad de Valladolid, 1998.
- Romanelli P, Najjar S, Weiner HL et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: multistage procedures with bilateral or multilobar foci. *J Child Neurol* 2002; 17: 689-92.
- Rosser TL, Packer RJ. Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002; 17: 630-7.
- Rosser TL, Packer RJ. Neurocognitive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 129-36.
- Wang PY. Thalamic involvement in neurofibromatosis type I: evaluation with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurology* 2000; 47: 477-84.

23.25 Enfermedades neurodegenerativas

J. Campistol

Constituyen un amplio grupo de encefalopatías de carácter familiar, con afectación grave y progresiva del sistema nervioso, que cursan con signos y síntomas neurológicos y que suelen conducir a un grado variable de incapacidad y, con frecuencia, a la muerte. El carácter hereditario es bien conocido en muchas de ellas y de difícil interpretación en otras. El clásico término "degenerativas" esconde, en realidad, la ignorancia sobre la verdadera causa de la mayoría de ellas, si bien su carácter habitualmente genético, la evolución progresiva, su semejanza con enfermedades de origen metabólico bien establecido y una comprobada sobrecarga celular en muchos casos, hacen sospechar un error congénito del metabolismo. Los progresos en el conocimiento de la enzimología y, especialmente, de la biología molecular van aclarando el terreno en este grupo de enfermedades para encuadrarlas mejor como encefalopatías genéticas progresivas metabólicas, algunas de ellas aún sin una base bioquímica sólida.

Concepto general. En las fases iniciales puede resultar difícil establecer el carácter progresivo de la enfermedad. El daño estático de la parálisis cerebral puede hacerse más evidente con el desarrollo y dar una falsa idea de progresión; en algunas enfermedades degenerativas, por el contrario, el deterioro puede ser tan lento y la clínica tan larvada, con escasas variaciones en el tiempo e incluso con aparentes mejorías esporádicas, que harán dudar del carácter evolutivo de la afección. Si bien ésta suele manifestarse tras una etapa de normalidad, o intervalo libre inicial a veces prolongado, puede existir retraso psicomotor ya desde los primeros meses de vida. Una anamnesis muy meticulosa evidencia el carácter progresivo con pérdida de adquisiciones previamente logradas en fases iniciales o bien con retraso psicomotor ya evidente al inicio; la evolución y antecedentes familiares serán definitivos para la sospecha diagnóstica. La clínica de estas afecciones, presidida por el deterioro mental y la afectación neurológica progresiva, no siempre presenta características específicas para sentar un diagnóstico exacto; otras veces es más difícil definir el cuadro clínico. Las convulsiones y la demencia se consideran más características de la afectación de la sustancia gris, mientras que la espasticidad y la ataxia lo serían de la sustancia blanca, pero a menudo coexisten demencia progresiva, convulsiones, ataxia, trastornos del tono y motricidad, defectos sensoriales, alteraciones retinianas e, incluso, afectaciones extraneurológicas. Predominará una u otra manifestación clínica según las estructuras más comprometidas, aunque no hay un paralelismo estricto.

Algunos pacientes presentan un tipo de herencia, cuadro clínico y evolución relativamente uniformes, que permiten establecer entidades bien diferenciadas, pero son frecuentes las formas incompletas, intermedias o mixtas, lógica consecuencia del defecto molecular, del déficit enzimático y de la lesión de unas estructuras o funciones determinadas, no siempre en forma pura ni con igual intensidad. Por su polimorfismo clínico, estas afecciones obligan a plantear el diagnóstico diferencial con encefalopatías residuales, infecciones, tumores, epilepsia, vasculopatías o intoxicaciones. Para el diagnóstico hay que valorar datos clínicos, bioquímicos, enzimáticos, radiológicos, neurofisiológicos y genéticos. En algunos casos sólo los hallazgos anatomopatológicos o moleculares serán capaces de confirmarlo. En otros, aun con los estudios más sofisticados, no se llega a un diagnóstico exacto, e incluso el estudio histológico ultraestructural puede resultar inespecífico. El diagnóstico de forma precoz tiene interés para dar un pronóstico, valorar opciones terapéuticas inmediatas (escasas) o futuras (terapia enzimática sustitutiva o génica), dar un consejo genético y ofrecer la posibilidad de un diagnóstico prenatal en la siguiente gestación, único medio de prevención actual de estas enfermedades.

Han sido múltiples los intentos de *clasificación*, utilizando diversos criterios clínicos, etiológicos y anatomopatológicos. Ninguno de ellos es enteramente satisfactorio, debido al desconocimiento etiopatogénico de muchas afecciones y al hecho de que enfermedades con clínica o anatomía patológica parecida pueden corresponder a etiologías distintas y obedecer a patogenias variadas.

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LA SUSTANCIA BLANCA

Forman con las lipidosis (véase cap. 12.12) el grupo más conocido de estas enfermedades. Se caracterizan por la presencia inicial de síntomas de vías largas con trastornos motores piramidales o cerebelosos y, en muchos

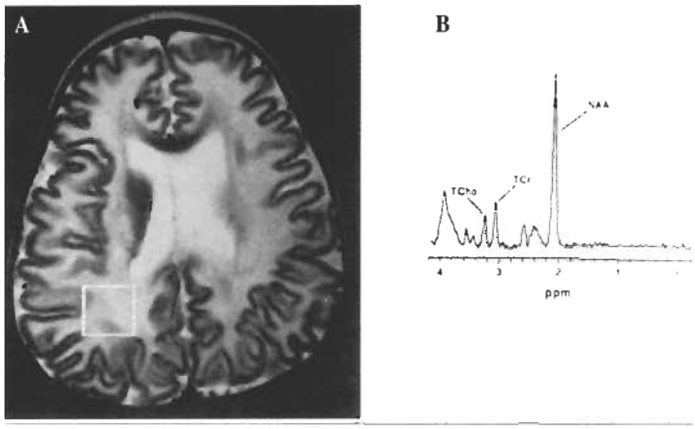


Figura 23.25.1. Enfermedad de Canavan. A) RM en T2 con afectación difusa de la sustancia blanca. B) La espectroscopía demuestra aumento de la concentración de NAA en sustancia blanca occipital.

casos, aparición de convulsiones, alteraciones del EEG y deterioro mental. Existe afectación de la mielina localizada, difusa o simétrica y, en ocasiones, compromiso de nervios periféricos. Puede existir desmielinización primitiva (leucodistrofias) o alteración de una mielina presuntamente normal con abundante proliferación de glia (esclerosis). Los límites entre ambos grupos de leucoencefalopatías no siempre quedan claros, ni son aceptados por todos los autores. La destrucción de mielina con esclerosis posterior dio lugar al término de leucodistrofia sudanófila, con el que eran y son conocidos todavía algunos procesos de este grupo. Aquí se establece un subgrupo dentro de las leucodistrofias en las que se conoce el defecto metabólico o se ha localizado el gen responsable así, por ejemplo, la leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe), la leucodistrofia metacromática y la enfermedad de Canavan, corresponden a este grupo; la mayoría de ellas se tratan en el capítulo 12.12.

Leucodistrofias con defecto metabólico conocido

Aparte de la leucodistrofia metacromática, la leucodistrofia de células globoides de Krabbe se encuentra también dentro de este grupo las enfermedades peroxisomales (adrenoleucodistrofia neonatal y clásica; enfermedad de Zellweger, que se tratan en el capítulo 12.16) y la enfermedad de Canavan.

Degeneración esponjosa de la sustancia blanca (enfermedad de Canavan). Se trata de una enfermedad hereditaria AR más frecuente en familias judías o gitanas, que se manifiesta en el período de lactante con detención del crecimiento, megacefalia progresiva, irritabilidad, dificultades de deglución, crisis de opistótonos, espasticidad, ceguera y *exitus* antes de los 5 años. Se ha demostrado una elevación de la excreción en orina de ácido n-acetilaspártico (NAA) en LCR y en parénquima cerebral (mediante RM con espectroscopia). El defecto enzimático (aspartoacilasa) se detecta en fibroblastos y se ha localizado el gen 17p13-ter. El cerebro aparece grande y esponjoso, con vacuolización generalizada y numerosas cavidades llenas de líquido de predominio en sustancia blanca. Probablemente la espongiosis sea la manifestación del daño neuronal, ya que el acúmulo de NAA interfiere en la conversión del ácido lignocérico a cerebrónico y glutámico, que intervienen directamente en la síntesis de mielina y, a la vez, están implicados en la neurotransmisión.

La cuantificación de NAA en orina permitirá confirmar el diagnóstico. La RM evidencia imágenes de desmielinización, siendo de gran utilidad la RME, que puede demostrar incrementos de NAA en sustancia blanca cerebral, hallazgo casi patognomónico de esta enfermedad (Fig. 23.25.1). No existe tratamiento específico, las estrategias futuras pasan por la terapia enzimática sustitutiva y la terapia génica. Es muy importante el diagnóstico precoz, para ofrecer un consejo genético y diagnóstico prenatal.

Leucodistrofias sin defecto metabólico conocido

Leucodistrofia sudanófila. Cierto número de enfermedades distintas han sido incluidas bajo este término, cuya personalidad clínica y anatomopatológica resultan hoy dudosas. Se caracterizan por una desmielinización del SNC con acúmulo de productos de degradación mielínica: colesterol y triglicéridos, principalmente, y que se tiñen por el Sudán. La sustancia gris suele estar respetada.

Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. Con herencia recesiva ligada al cromosoma X, afecta casi siempre a varones y es debida a la presencia de deleciones o mutaciones en el gen de la proteína proteolípida (PLP1), localizado en Xq21.1-q22. Hay algunos casos descritos en mujeres, con herencia dominante y comienzo algo más tardío.

Anatomía patológica. Se demuestra la ausencia completa de mielina con preservación de la misma alrededor de los vasos. Los axones están conservados y los oligodendrocitos contienen inclusiones laminares. La mielina del nervio periférico es normal.

Síntomas clínicos. Aparecen en la primera infancia y los niños pueden sobrevivir hasta el segundo o tercer decenios, aunque es más frecuente que no sobrepasen los cinco o siete años tras muy escasas adquisiciones psicomotoras. Es típico el inicio con nistagmus rotatorio, hipotonía, movimientos cefálicos y estridor laríngeo. Muy lentamente se instaura el cuadro progresivo de parálisis, espasticidad y distonías en las formas neonatales más graves, signos cerebelosos, regresión psicomotora, convulsiones y atrofia óptica. Existe una forma congénita masiva aún más rara de aparición precoz caracterizada por ausencia total de mielina cerebral, que evoluciona a la muerte en menos de dos años. En algunas ocasiones el proceso permanece estacionario, pero no se conocen remisiones. Como signo precoz, aparición exclusiva de nistagmus rotatorio en el lactante para manifestar, unos años más tarde, el resto de la sintomatología.

Diagnóstico. El comienzo puede ser muy insidioso y tan lenta la evolución que algunos pacientes son diagnosticados erróneamente de parálisis cerebral. Debe sospecharse en todo niño sin antecedentes, con nistagmus y signos neurológicos de comienzo precoz. La TC suele ser normal o mostrar discreta atrofia subcortical. La RM es muy demostrativa con aumento de señal en T2 y ausencia de señal para la mielina en T1, traduciendo la ausencia de mielina total, subtotal o en forma de islotes; sin imágenes de desmielinización. Los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales, son anormales, reflejando una afectación central, siendo especialmente característica la alteración en los potenciales evocados auditivos, mientras que la neurografía para la VC nerviosa es normal, así como el estudio del LCR. No se conoce tratamiento etiológico. Es posible el diagnóstico prenatal mediante estudios de moleculares (gen PLP) o por haplotipos.

Síndrome de Cockayne. Afección poco frecuente, transmitida con carácter AR; cursa con hipocrecimiento, síndrome progeriforme y regresión neurológica. *Sintomatología:* facies especial (Fig. 23.25.2) con grandes pabellones auriculares, ojos hundidos, microcefalia, retraso del crecimiento manifiesto a partir del 2º año de vida, ausencia de grasa subcutánea, degeneración retiniana, cifoescoliosis, cataratas en fases tardías, fotosensibilidad y sordera sensorial. Existe deterioro intelectual progresivo, ataxia y distonía-atetosis; es frecuente la afectación de los nervios periféricos. El examen tomográfico demuestra un engrosamiento de los huesos del cráneo con calcificaciones en ganglios basales y cerebelo; la RM craneal confirma un patrón de leucodistrofia global respetando las fibras arcuatas (Fig. 23.25.3). Existe desmielinización parecida a la conocida en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. *Diagnóstico:* puede confirmarse por la demostración de fracturas cromosómicas múltiples tras la irradiación ultravioleta de fibroblastos o linfocitos. En base a estos estudios se han descrito tres grupos de complementación distintos, que se correlacionarían con una sintomatología clínica característica. El diagnóstico prenatal es posible y no existe tratamiento específico.

Parecidos al síndrome de Cockayne, se han descrito cuadros familiares con leucodistrofia, calcificación de núcleos de la base, síntomas extrapiramidales, linfocitosis crónica en LCR con elevación del interferón alfa y muerte precoz (*síndrome de Gutieres-Aicardi*), así como encefalopatías progresivas causadas por el VIH, que debe ser investigado sistemáticamente. Para otros síndromes con envejecimiento, véase el capítulo 3.10.

Síndrome de Chediak-Higashi. Causado por la mutación del gen regulador lisosomal LYST, localizado en 1q42.1-q42.2. Asocia albinismo

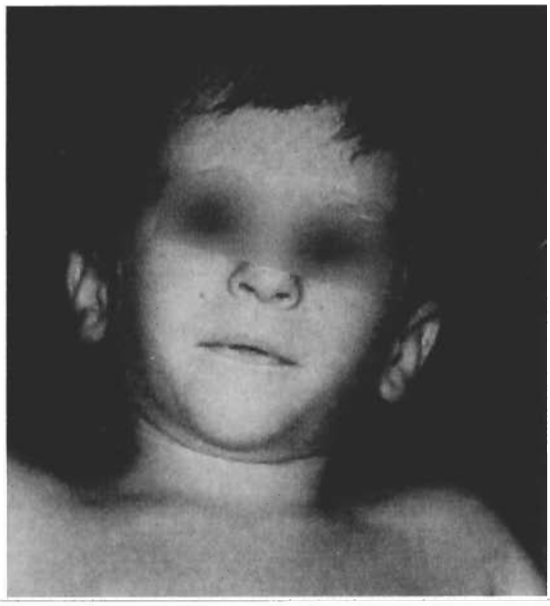


Figura 23.25.2. Facies avejentada en el síndrome de Cockayne.

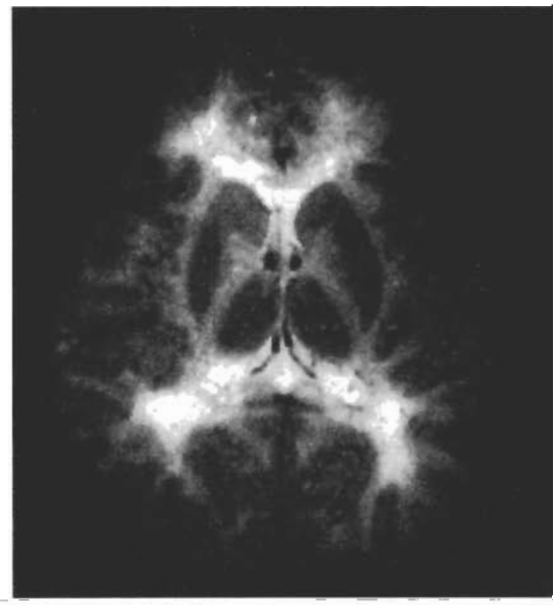


Figura 23.25.3. RM: leucodistrofia generalizada (síndrome de Cockayne).

parcial, fotofobia, nistagmo, hepato-esplenomegalia, linfadenopatía y presencia de gránulos gigantes positivos a la peroxidasa en leucocitos polimorfonucleares (véase cap. 18.8). Se ha demostrado un déficit de catepsina G. Aparte su mayor interés como enfermedad hematológica con infecciones de repetición y tendencia a linfomas, cuando los pacientes sobreviven hasta la adolescencia desarrollan un cuadro de degeneración espinocerebelosa con alteraciones extrapiramidales y neuropatía periférica.

Enfermedad de Alexander. Se presenta en el primer año de vida con macrocefalia, espasticidad, hidrocefalia, papiledema, ataxia, convulsiones y deterioro psicomotor. Existen formas juveniles y del adulto. Es característica la afectación de la sustancia blanca frontal, respetando las fibras arcuatas (Fig. 23.25.4). Se acompaña, además, de la existencia de fibras de Rosenthal astrocitarias en regiones subpiales, subependimarias y perivasculares (que se pueden poner de manifiesto mediante biopsia cerebral). La imagen en la RM craneal es muy orientativa y se atribuye la enfermedad al gen que codifica la proteína fibrilar acídica (GFAP). El diagnóstico diferencial con la enfermedad de Canavan hoy en día es más fácil mediante estudio de ácidos orgánicos en orina, la RME, el estudio enzimático y, finalmente, el molecular. Cada vez parece más evidente que se trata de una entidad nosológica con manifestaciones clínicas muy variadas. La muerte ocurre entre los dos y nueve años de edad; sin embargo, en algunos pacientes el deterioro es muy lento y sobreviven más de 20 años.

Existen formas de leucodistrofia asociadas a miopatía (distrofia muscular tipo Fukuyama), anomalías lipídicas (xantomatosis cerebrotendinosa) o de difícil catalogación.

Leucodistrofias recientemente identificadas

Vanishing white matter. También denominada CACH síndrome, descrito en 1990, asocia lesiones destructivas en sustancia blanca después de un traumatismo craneal banal en general, con hipomielinización central, ataxia, afectación de las vías largas y compromiso de otros órganos, como cataratas, pancreatitis, hipoplasia/displasia renal y disgenesia ovárica. Se han identificado algunos genes implicados EIF2B5 y EIF2B2 en 12q24.3 y 14q24, entre otros. La evolución es fatal en poco tiempo y no existe tratamiento.

Hipomielinización con atrofia de ganglios basales y cerebelo. Descrita en 2002, con afectación visual, cognitiva, signos piramidales y extrapiramidales, afectación progresiva con atrofia del núcleo putamen, pálido y vermis cerebeloso.

Leucoencefalopatía con afectación del tronco, médula espinal e hiperlactacidemia. Tiene herencia AR, deterioro neurológico progresivo, epilepsia y afectación cognitiva.

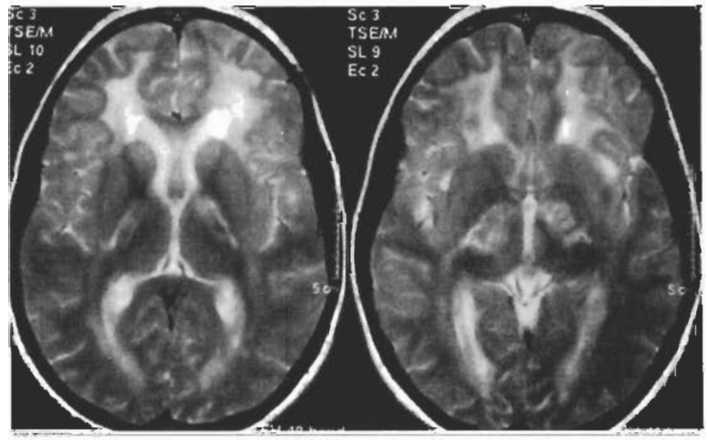


Figura 23.25.4. Enfermedad de Alexander. Leucodistrofia difusa de predominio frontal afectando a las fibras U. Confirmación defecto gen GFAP.

Leucoencefalopatía con quistes temporales. Cursa con retardo mental, espasticidad y sordera no evolutivos.

Encefalopatías desmielinizantes

Existe en ellas un proceso inflamatorio, sin componente infeccioso activo demostrado, que produce destrucción de la mielina y esclerosis.

Esclerosis múltiple. Enfermedad propia de la población adulta, la esclerosis múltiple (EM) es extraordinariamente rara en la infancia (1% de los casos), presentando manifestaciones neurológicas variadas, remitentes y de curso crónico. Existen lesiones desmielinizantes con múltiples placas de esclerosis en cerebro, cerebelo, tronco encefálico, médula y nervios ópticos.

Etiopatogenia. Se admite un mecanismo autoinmune, desencadenado tal vez por una infección vírica de los oligodendrocitos, siendo el proceso favorecido por factores genéticos, ya que aparece con una frecuencia 10-20 veces superior en los familiares de un paciente afecto que en la población general. Existen evidencias de que ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA-D3; RLA-B7 y Dw 2) tienen mayor presencia entre los pacientes. Existen unos genes específicos que condicionan la susceptibilidad para la esclerosis múltiple, que se han localizado en 1q31-q32, 16p13 y 17p11. Otra hipótesis es una alteración inmunitaria con un efecto tóxico sobre el sistema nervioso (véase cap. 4.12).

Síntomas. Los más comunes en la infancia son trastornos sensoriales y neuritis óptica, junto a síntomas motores. En adultos con EM predomina la ataxia o la espasticidad (50%), así como problemas visuales

en forma de neuritis óptica recurrente (30%). Menos frecuentes son las parestesias, cefaleas, vértigo, trastornos de esfínteres o cuadros psicóticos. Más adelante la sintomatología puede ser muy variada en relación con la politopía de las lesiones. La evolución es impredecible: algunos pacientes sufren un brote en la infancia y sólo al cabo de muchos años reaparece la sintomatología; ocasionalmente se producen recurrencias antes de la adolescencia o incluso tras un brote agudo se produce una recuperación completa o se instaura un déficit permanente de grado variable que puede agravarse progresivamente. La aparición en la infancia no conlleva necesariamente peor pronóstico.

Diagnóstico. Se basa en la sintomatología variable con remitencias y recurrencias múltiples. El LCR presenta anomalías en algún momento de la enfermedad en más de dos tercios de los pacientes: pleocitosis (especialmente en niños), hiperproteinorraquia, aumento de IgA e IgM, así como la presencia de bandas oligoclonales (85%) y aumento de la proteína básica mielínica, pero ninguno de estos hallazgos es específico. La TC y, especialmente, la RM demuestran zonas de afectación mielínica cerebral y medular, con aumento señal en T2 especialmente evidente en regiones periventriculares y en cuerpo calloso. Pueden detectarse también alteraciones de señal en el nervio óptico. Los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensitivos suelen estar alterados. Una tercera parte de los niños que sufren neuritis óptica inexplicable padecen más adelante esclerosis múltiple. Es muy importante en una primera fase diferenciarla de la encefalomielitis aguda diseminada postinfecciosa, pues el pronóstico y tratamiento serán muy distintos.

Terapéutica. Si bien no parecen afectar al curso definitivo los corticosteroides (ACTH), pueden acortar las manifestaciones de la fase aguda, principalmente la neuritis óptica. Se ha aconsejado la medicación inmunosupresora: azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina, y últimamente se obtienen resultados esperanzadores con *interferón-beta* que reduce la exacerbaciones clínicas y también con *natalizumab*, un anticuerpo monoclonal recombinante. Es también beneficioso el tratamiento sintomático, la fisioterapia y el apoyo psicológico.

Neuromielitis óptica de Devic. Considerada como probable forma infantil de la esclerosis múltiple, se ha descrito también secundariamente a infecciones virales (varicela). Es una enfermedad en la que coexisten neuritis óptica a menudo bilateral, que da lugar a ceguera brusca y mielitis transversa (véase cap. 23.21). Ambas manifestaciones aparecen en forma simultánea o separadas por unas pocas semanas. El LCR presenta aumento discreto de células y proteínas. El cuadro puede remitir totalmente o dejar secuelas; no son infrecuentes las recidivas, que abocan a ceguera o paraplejía. El tratamiento incluye medidas sintomáticas y corticoides (dexametasona a altas dosis).

Encefalitis periaxial (enfermedad de Schilder). Es el prototipo de esclerosis cerebral difusa, habiendo sido relacionada con la esclerosis en placas, de la que quizá representa la forma infantil generalizada. Cursa de forma progresiva sin remitencias. En el momento actual se acepta como un complejo sindrómico de etiología desconocida posiblemente heterogénea, y se duda seriamente de su existencia con personalidad propia; la mayoría de casos pueden corresponder a adrenoleucodistrofias o encefalitis desmielinizantes. Surge de forma esporádica y afecta a los dos sexos.

Manifestaciones clínicas. Comienzan entre los 5 y 12 años, si bien pueden aparecer posteriormente. El inicio puede ser subagudo, en el plazo de unos días. Se hacen pronto evidentes trastornos de la marcha, crisis convulsivas, hemiparesia, neuritis óptica con trastornos de visión, parálisis bulbar y ataxia. Existe, asimismo, demencia progresiva, hasta un estado de descerebración, que puede persistir algunos años, antes de conducir a la muerte. No existen fases de remisión. Según los casos puede destacar un predominio de: a) deterioro progresivo con afectación de vías corticoespinales, trastornos de personalidad o ceguera; b) síndrome regresivo en forma intermitente, sin remisiones; c) cuadro eminentemente psiquiátrico; d) síndrome pseudotumoral, con un discreto aumento del tamaño ventricular. El LCR suele mostrar hipertensión, hiperproteinorraquia y pleocitosis linfocitaria. La TC y la RM muestran desmielinización generalizada o focal que puede dar lugar a efecto masa o evolucionar a formas quísticas necrosadas.

Diagnóstico. La certeza requiere biopsia cerebral. El diagnóstico diferencial pasa por la adrenoleucodistrofia, la leucodistrofia metacromática y la enfermedad de Krabbe.

Anatomía patológica. Muestra desmielinización generalizada, extensa y asimétrica, con mayor predominio en zonas occipitales, si bien puede afectar a cualquier zona de los hemisferios cerebrales, tallo encefálico o cerebelo. Circundando los focos de desmielinización se encuentran abundantes acúmulos celulares perivasculares con linfocitos, células plasmáticas y abundantes macrófagos sudanófilos. Existe proliferación de la glia. La infiltración celular hizo suponer un carácter inflamatorio infeccioso a la enfermedad, que no se ha comprobado.

Terapéutica. ACTH y corticoides mejoran la sintomatología inicial, pero no el pronóstico. El tratamiento es puramente sintomático y de la hipertensión intracraneal existente.

Encefalitis periaxial concéntrica de Balo. Se trata de una afección idéntica a la esclerosis difusa, poco frecuente en la infancia, distinguiéndose por presentar zonas concéntricas de desmielinización en la sustancia blanca central. El cuadro clínico es difícil de diferenciar de la esclerosis difusa y suele responder a los esteroides.

Leucoencefalopatías localizadas

Mielinólisis pontina central. Si bien es afección propia de adultos (alcoholismo, malnutrición), ha sido descrita en niños con hepatitis, desnutrición, leucemia o tras corrección rápida de una hiponatremia. Existe desmielinización en la porción central de la protuberancia. Las neuronas y cilindroejes no suelen afectarse. El diagnóstico es difícil, ya que la sintomatología clínica es poco específica, pudiendo aparecer ataxia, afectación de pares craneales, compromiso sensorial y sintomatología pseudobulbar.

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LA SUSTANCIA GRIS

Son menos comunes que las localizadas en la sustancia blanca. Existen cuadros generalizados y localizados. Entre los primeros destaca la enfermedad de Alpers, la lipofuscinosis ceroidea, la enfermedad de Lafora y el síndrome de Rett. Algunos autores incluyen también en este capítulo las enfermedades heredodegenerativas metabólicas. Estas últimas son afecciones con manifestaciones neurológicas de comienzo habitualmente precoz, curso progresivo y evolución grave. Genéticamente determinadas, se deben a la existencia de un depósito anómalo intracelular de lípidos, polisacáridos o mixto, como consecuencia de defectos enzimáticos, que intervienen en el catabolismo de estas sustancias y que son conocidos en la mayoría de ellas. Los avances en biología molecular y los recientes conocimientos bioquímicos han ampliado extraordinariamente este capítulo, gracias al estudio de la actividad enzimática en suero, leucocitos, cultivo de fibroblastos e incluso células de líquido amniótico, que han posibilitado en muchas de ellas el diagnóstico prenatal y la identificación de portadores sanos. Actualmente se incluyen en este grupo las afecciones de origen mitocondrial o peroxisomal. Las formas localizadas comprenden las que afectan a los núcleos grises basales y a los procesos degenerativos de cerebelo, tronco encefálico y cordones medulares, estudiados en grupo aparte.

Síndrome de Rett. Ha sido referido en el capítulo 22.13 sobre Retraso mental.

Poliodistrofia cerebral progresiva (enfermedad de Alpers). Es un trastorno de carácter multisistémico y de presentación infrecuente, caracterizado por la afectación de la sustancia gris cerebral y del hígado, conocida también como "poliodistrofia infantil progresiva, distrofia glioneuronal espongiforme o síndrome de Alpers". El comienzo ocurre generalmente antes de los 2 años de edad con convulsiones refractarias, deterioro neurológico, microcefalia y posterior afectación hepática.

Sintomatología. Las convulsiones y el retraso del desarrollo aparecen de forma insidiosa en un niño que muestra un desarrollo y adquisición de funciones algo lento. Las mioclonías y la epilepsia parcial continua pueden sugerir el diagnóstico. La microcefalia progresiva y la ceguera

Figura 23.25.5. Enfermedad de Alpers. RM craneal en T1. Atrofia córtico-subcortical difusa con pérdida de volumen de la sustancia blanca.

son hallazgos frecuentes; esta última puede deberse a atrofia óptica, o bien, a afectación cortical occipital. La espasticidad y el fallecimiento antes de los 5 años constituyen la evolución natural. Entre los *exámenes complementarios*, el EEG está siempre alterado, con actividad paroxística multifocal. El ERG no suele mostrar alteraciones mientras que los PEV están severamente afectados. Asimismo, puede existir hiperproteinorraquia y signos de disfunción hepática que, si bien pueden ser mínimos o faltar al inicio, se hacen evidentes en la evolución posterior. Desde el punto de vista neurorradiológico, son evidentes los signos de atrofia cerebral progresiva, de predominio en sustancia gris, sin cambios de señal en sustancia blanca (Fig. 23.25.5).

Hallazgos histopatológicos. En el SNC se constata una intensa pérdida neuronal, cambios espongiformes y proliferación astrocitaria. Se ha podido comprobar cierta predilección por la corteza occipital. Los cambios histológicos hepáticos incluyen esteatosis microvesicular, proliferación de los conductos biliares, inflamación focal, fibrosis periportal y necrosis celular.

Diagnóstico. Se basa en la ausencia de una patología anterior que justifique el cuadro, los antecedentes familiares y los datos clínicos de regresión psicomotriz, epilepsia rebelde asociada o no a hepatopatía y una biopsia cerebral o hepática compatible, que no es específica. Se postula que está producido por una mutación en el gen nuclear que codifica un polimerasa del ADN mitocondrial (POLG) localizado en 15q25.

Etiología. Se ha podido comprobar una clara incidencia familiar, sugiriéndose un patrón de herencia AR. Por otro lado, han sido referidos diversos trastornos metabólicos, como déficit de la cadena respiratoria mitocondrial (complejos I y IV), déficit de la PDH y trastornos del ciclo del ácido cítrico. Debe tenerse presente también la posible toxicidad de la medicación antiepiléptica, en especial el valproato, en la etiología de la disfunción hepática, si bien ha quedado establecida la afectación primaria del hígado. Algunos autores han llamado la atención sobre las similitudes entre las anomalías morfológicas de estos pacientes y la encefalopatía transmisible espongiforme tipo enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Tratamiento. Sintomático para la epilepsia (evitando el valproato sódico) y del deterioro neurológico. Consejo genético.

Ceroido-lipofuscinosis. Son encefalopatías progresivas de herencia AR, caracterizadas por el acúmulo intra y extracerebral de un material ceroide-lipofuscinófilo. Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades, con distintos genes implicados y expresividad clínica variada. Se distinguen cuatro formas según la edad de aparición, clínica, exámenes complementarios, proteína anómala y genes implicados. En la forma infantil el gen implicado es el CNL1/PPT, localizado en 1p32; en la forma infantil tardía, el gen responsable es el CLN2/TPP1 en 11p15.5; en la forma juvenil, el gen CLN3 se localiza en 16p12.1. No se ha localizado el gen en la forma del adulto o *enfermedad de Kufs*. Se conocen formas atípicas de la enfermedad. La distribución de estas enfermedades es universal; pero el tipo infantil precoz predomina en Finlandia. Son afecciones raras, con una incidencia comprendida entre 1/50.000 y 1/100.000.

Clínica. Cursan con epilepsia rebelde y progresiva, a la que se asocia un deterioro intelectual más o menos rápido y afectación visual con retinitis pigmentaria precoz. El diagnóstico se basa en la clínica, el EEG, el electrorretinograma con abolición de respuestas, la presencia de linfocitos vacuolados en sangre periférica y, sobre todo, por la existencia de inclusiones a nivel de piel, conjuntiva o apéndice cecal, autofluorescentes y apreciables especialmente en la microscopía electrónica (Cuadro 23.25.1). No existe un acúmulo específico para cada subtipo. Se han descrito algunos cuadros atípicos de evolución lenta, de aparición posiblemente tardía (enfermedad de Kufs) con crisis epilépticas, mioclonías y deterioro intelectual. En ellos solamente las biopsias apendicular y rectal visualizan inclusiones anómalas. TC y RM suelen demostrar atrofia de vermis cerebeloso y cortical (Fig. 23.25.6). Se sospecha una alteración lisosomial del metabolismo de los ácidos grasos no saturados o, menos probablemente, de las glucoproteínas.

Tratamiento. Se han propuesto los antioxidantes con pobres resultados; para la epilepsia suelen ser más efectivos el valproato sódico y clonazepam. Es posible el diagnóstico prenatal en la forma infantil, infantil tardía y juvenil. En algunos casos (tipo infantil) puede realizarse estudio de portadores.

Enfermedad de Lafora. Enfermedad posiblemente heterogénea en cuanto a etiología, de carácter hereditario AR, mutación en el gen laforina (EPM2A) o malina (NHLRC1). Caracterizada por deterioro intelectual progresivo y epilepsia mioclónica. Empieza al final de la infancia o en la adolescencia, generalmente, a partir de los 10 años, con crisis de gran mal y mioclonías (80% de los casos), de predominio nocturno y sin pérdida de conciencia, que responde mal al tratamiento antiepiléptico. Se va instaurando un estado de demencia, con signos neurológicos progresivos (tetraparesia espástica), extrapiramidales y cerebelosos, a los 4-10 años del inicio de la enfermedad. La *anatomía patológica*, en la mayoría de pacientes, muestra los típicos corpúsculos de Lafora contenidos en el citoplasma neuronal. Son más evidentes en la sustancia negra, hipocampo y núcleo dentado. Estudios bioquímicos sugieren que están formados por poliglucosanos (polímeros de la glucosa) con sulfatos, fosfatos y proteínas. También se encuentran en nervios periféricos, hígado, corazón y músculos esqueléticos intra o extracelularmente. El EEG es anormal, mostrando disritmia continua, lenta, ondas de alto voltaje y puntas y polipunta onda con gran sensibilidad a la fotoestimulación, que evoluciona hacia un deterioro completo del ritmo de base. Algunos autores postulan que el registro EEG permite el diagnóstico e identificar los portadores de la enfermedad. No existen métodos de laboratorio de valor diagnóstico, excepto la demostración de las *inclusiones de Lafora* en biopsia cerebral, hepática, muscular o en glándula sudorípara (mucho más asequible en la axila). La forma progresiva, de herencia AD, se inicia tardíamente y el curso es muy lento. El *tratamiento* con anticomiciales es poco efectivo. La muerte suele producirse en pocos años. Cabe el *diagnóstico diferencial* con las epilepsias mioclónicas en fase inicial y, en su estado progresivo, con la ceroido-lipofuscinosis juvenil, la forma juvenil de la enfermedad de Gaucher y la epilepsia mioclónica que acompaña a enfermedades mitocondriales.

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS CON AFECTACIÓN DIFUSA DEL SNC

Distrofia neuroaxonal infantil (enfermedad de Seitelberger). De herencia AR, se inicia en los 2 primeros años de vida con trastornos en la marcha y locución, acompañados de manifestaciones mixtas por afectación de primera y segunda neuronas: espasticidad, hipotonía, atrofia,

Cuadro 23.25.1. Ceroido-lipofucsinosis

	Infantil (Hagberg-Santavuori)	*Infantil-tardía (Jansky-Bielchowsky)*	*Variante infantil (Jansky-Bielchowsky)*	*Juvenil (Spielmeyer-Vogt)*	*Adulto (Kufs)*
Edad de inicio	8-18 meses	2-4 años	5-7 años	4-7 años	Adulto
Primeras manifestaciones	Hipotonía Regresión psicomotriz Hiperexcitabilidad, autismo	Epilepsia Deterioro Ataxia	Regresión psicomotriz Déficit visual	Déficit visual Trastornos psiquiátricos	Trastornos psiquiátricos Trastornos cognitivos
Microcefalia	+	+/-	–	–	–
Déficit visual	++ (precoz)	++ (precoz)	++	+++	–
Epilepsia (tardía)	+/-	+++	+	++ (tardía)	+
Mioclonías	++ (precoz)	++	+ (tardía)	+/-	-/+
Ataxia	+	++	++	++	+
Semiología extrapiramidal	+	+	+ (disartria)	+	+
Exitus	3-10 años	5-15 años	15-20 años	20 años	Tardío
Deterioro intelectual	++	+++	++	+ (tardío)	Lento
Retinopatía	++ (no pigmentaria)	++ (no pigmentaria)	++ (no pigmentaria)	++ (pigmentaria)	–
EEG	Tendencia al aplanamiento	Punta onda lenta, ondas lentas Aumenta con +/- ELI	Punta onda lenta, ondas lentas Aumenta con +/- ELI	Punta onda lenta, ondas lentas	Punta onda lenta Aumenta con ELI (++)
Linfocitos vacuolados	–	–	–	++	–
Biopsia piel, conjuntiva, apéndice cecal	Inclusiones curvilíneas y formas granulosas	Inclusiones curvilíneas	Inclusiones curvilíneas	Formas granulosas	Formas granulosas y osmeofílicas

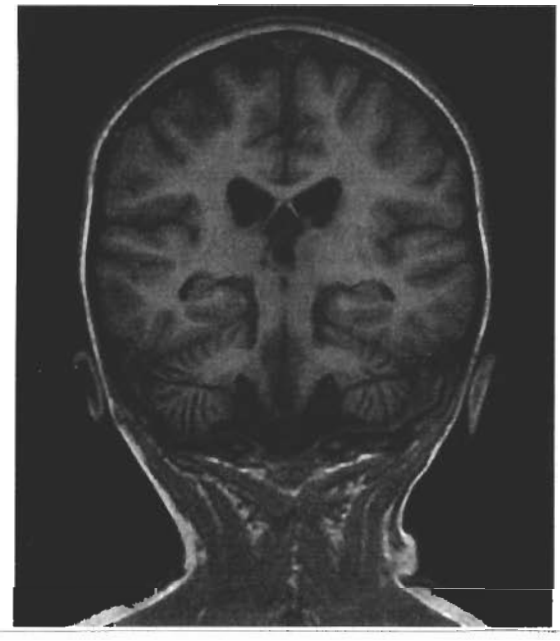


Figura 23.25.6. Lipofuscinosis ceroidea. RM craneal en T1. Atrofia cerebelosa y cortical difusa.

hiporreflexia, demencia y atrofia óptica. A nivel de nervios periféricos, existen tumefacciones globulares o esferoides a lo largo de los axones que representan terminaciones presinápticas anormales comprobadas en la biopsia de piel o de conjuntiva, y que dan el diagnóstico, junto a la afectación de neuronas motoras superior e inferior. El EMG muestra frecuentes signos de denervación, pero las VC motora y sensitiva son normales. La neuroimagen demuestra atrofia cerebelosa progresiva y el estudio del LCR es normal. El trazado EEG confirma la presencia de ritmos rápidos (18-24 Hz) de elevado voltaje, junto con alteración en los PEV. La enfermedad conduce lenta y progresivamente a la muerte, por lo general, antes de los 12 años. No es posible el diagnóstico prenatal. Existen raros casos familiares asociados a un déficit de N-acetilgalactosaminidasa y formas juveniles.

Enfermedad de inclusiones intranucleares. En general es de presentación esporádica pero, en algunos casos, se hereda con carácter AR. La clínica se inicia entre los 2 y 12 años, con trastornos de conducta, dificultades en los aprendizajes, trastornos de la deglución y extrapiramidalismo, junto a signos cerebelosos y crisis oculógiras. Son características las inclusiones eosinofílicas en todo el sistema nervioso y plexo mientérico junto a la pérdida neuronal y atrofia cerebelosa. El diagnóstico es posible mediante biopsia rectal/apendicular y no existe tratamiento.

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS CON AFECTACIÓN DE GANGLIOS BASALES

Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, poco frecuentes, en las que predomina la afectación de ganglios basales con manifestaciones de tipo extrapiramidal. No son revisadas aquí la enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular, el kernicterus, la corea reumática y la enfermedad de Lesch-Nyhan, por ser motivo de estudio en otros capítulos.

Encefalopatía aguda necrotizante (síndrome de Leigh). Se trata de una grave enfermedad AR que se inicia durante los primeros meses de vida (antes de los 2 años), con hipotonía, pérdida de contacto, ataxia truncal y episodios de hiperpnea paroxística, a los que se asocia una patología piramidal, extrapiramidal y ocular con nistagmus y ptosis. Existe una evolución a brotes en forma subaguda. El cuadro clínico puede ser abigarrado; la hiperproteinorraquia y la disminución de la conducción nerviosa puede crear serias dudas diagnósticas. La existencia inconstante de un aumento del ácido láctico en plasma y LCR han incluido esta afección dentro del grupo de las enfermedades mitocondriales con anomalías de utilización del ácido pirúvico (véase cap. 23.26). La heterogeneidad clínica, bioquímica y genética es la norma en este síndrome y se han descrito múltiples defectos bioquímicos asociados al mismo. Se conocen en la actualidad *tres formas de herencia*: ligado al X, mitocondrial y AR. Las mutaciones se han identificado en varios genes codificantes nucleares y mitocondriales, afectando el metabolismo energético, especialmente en la fosforilación oxidativa y síntesis de ATP. Se han localizado genes responsables en varios cromosomas (19p13, 11q13, 11p11.11, 10q24, 9q34).

TC craneal puede comprobar hipodensidad simétrica en ganglios basales (putamen y caudado); la RM demuestra precozmente las lesiones en ganglios basales y tronco, la RME puede evidenciar, en algunos casos, elevación del lactato en ganglios basales (Fig. 23.25.7). Ha sido ensayado tratamiento con tiamina, dicloroacetato y otros cofactores

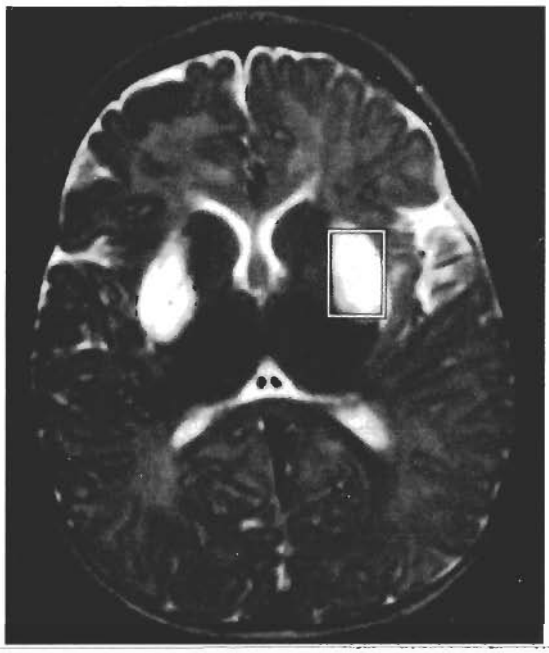


Figura 23.25.7. Síndrome de Leigh. RM en T2 con aumento de señal en ambos núcleos estriados. Mediante RME no se demostró aumento de lactato; discreta disminución del N-acetil aspartato (por necrosis).

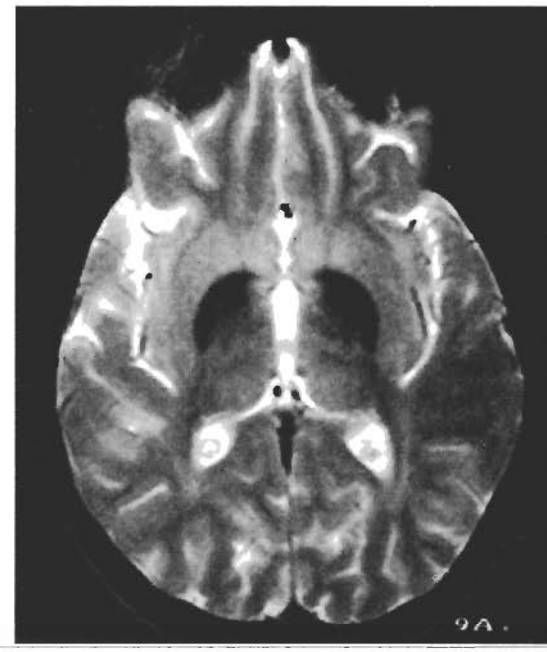


Figura 23.25.8. Déficit de pantotenato-cinasa. RM en T2: importante hiposeñal en *globus pallidus* a consecuencia del depósito de hierro, con imagen de ojo de tigre.

con pobres resultados. Existen algunos casos que pueden responder a la coenzima Q10 y otros, a la biotina. En contados casos es posible el diagnóstico prenatal.

Parkinsonismo juvenil. La enfermedad de Parkinson excepcionalmente aparece en época juvenil. Raramente es de tipo familiar; se relaciona con un déficit de dopamina en la sustancia negra y cuerpo estriado, que sufren un proceso degenerativo. Más frecuentes en el niño son las formas yatrogénicas inducidas por la administración de reserpina, fenotiazinas o butiferona y las formas tardías secundarias a hipoxia neuronal. La clínica viene presidida por temblor en reposo, rigidez y bradicinesia. La evolución es lentamente progresiva, mejorando con L-dopa (véase cap. 23.13 sobre Trastornos del movimiento).

Corea de Huntington. Es una enfermedad hereditaria poco frecuente (1/24.000), de carácter AD propia de la tercera o cuarta décadas de la vida. Menos del 5% de los casos se inician en la infancia. El trastorno es debido a una expansión del triplete CAG que codifica el gen localizado en la región distal del 4p16.3, que codifica la proteína huntingtonnina. El número de tripletes de estas secuencias en personas normales oscila entre 11 y 34, mientras que en los pacientes con enfermedad de Huntington supera los 37, llegando en algún caso hasta más de 120. Se ha comprobado un adelanto en la edad de aparición de la enfermedad cuando es el padre el transmisor, de ahí que el 85% de casos aparecidos antes de los 15 años han sido transmitidos por vía paterna y es posible la aparición de la sintomatología en el hijo con el padre aún asintomático (fenómeno de anticipación). La edad de inicio es muy variable desde la primera década hasta los 70 años y está en relación con factores genéticos y ambientales. Existe una degeneración cerebral difusa, con afectación del núcleo caudado, putamen, corteza cerebral y, más raramente, cerebelosa, donde se comprueba una intensa depleción neuronal con picnosis y pérdida citoplasmática y, bioquímicamente, un desequilibrio dopamina/acetilcolina con predominio de la primera. Se postula que los agregados de una excitotoxina endógena derivada del ácido quinolínico, un metabolito del triptófano, puedan ser los responsables de la neurotoxicidad. Son característicos, aunque de aparición tardía, los movimientos coreiformes involuntarios, principalmente en tronco, que desaparecen durante el sueño, progresando en intensidad y extensión hasta obligar a la permanencia en cama. El cuadro clínico en los niños se presenta como un síndrome de hipocinesia, rigidez, trastornos en el habla y deterioro mental, mientras que las convulsiones aparecen precozmente (50% de los casos); los movimientos coreoatetósicos son más tardíos. Puede añadirse un síndrome cerebeloso, apraxia oculomotora y trastornos psiquiátricos, todo ello con un curso progresivo. *Para más datos, véase el capítulo 23.13.*

Déficit de pantotenato cinasa. Anteriormente denominada *enfermedad de Hallervorden-Spatz*. También expuesta entre los trastornos del movimiento (véase cap. 23.13), es una rara afección AR, debida a una mutación en el gen PANK2 (aparece en el 50% de los casos) y causada por un acúmulo de pigmento verdeazulado o grisáceo en el pálido y sustancia negra con subsiguiente edema, degeneración de células nerviosas y proliferación glial. Suele manifestarse entre los 7 y 10 años, con distonía, rigidez, disartria, pies equinovaros, disminución y retardo de la motricidad voluntaria y regresión psíquica. Posteriormente, se hace más evidente la afectación extrapiramidal, apareciendo temblor, coreoatetosis, posturas distónicas, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica y demencia. En un 25% de casos la presentación es más tardía y atípica con problemas de lenguaje, psiquiátricos y evolución más lenta. La RM en T2 demuestra la presencia de hiperseñal en el pálido (áreas de necrosis) rodeados de áreas de hiposeñal (depósito de hierro), completando la conocida imagen del "signo del ojo de tigre", considerada patognomónica de la enfermedad (Fig. 23.25.8). Toxina botulínica o baclofeno oral pueden resultar transitoriamente eficaces. La estimulación palidal profunda es otra opción. Es posible el diagnóstico prenatal.

Distonía muscular deformante. Se presenta de forma familiar o esporádica, manifestando alteraciones transitorias del tono con aparición de movimientos de torsión prolongados e involuntarios. El gen DYT1 se ha localizado en el cromosoma 9q34, en la mayoría de casos. Se presentan formas parciales, otras atípicas y, finalmente casos esporádicos, por lo que el diagnóstico molecular parece difícil. Existen lesiones significativas en el núcleo caudado y putamen, no siempre visibles en la neuroimagen. La *sintomatología* se inicia entre los 2 y 15 años de edad, casi siempre en una extremidad inferior, en la que aparece flexión plantar y adducción del pie, con espasmos localizados esporádicos que, posteriormente, se convierten en sostenidos y generalizados en tronco, cuello y extremidades. La distonía muscular deformante clásica constituye una entidad de origen genético, con una forma AR, de inicio entre los 4-16 años y curso rápido y otra AD, con aparición en edad variable, de evolución más lenta y alguna mejoría bajo tratamiento. La estimulación palidal profunda puede ser una buena opción terapéutica en los casos avanzados que no responden a la medicación. Cuadros idénticos se asocian a lesión cerebral perinatal hipóxico-isquémica, secuelas de encefalitis

vírica o intoxicaciones. Existe, asimismo, la distonía hereditaria progresiva con fluctuación diurna "distonía Dopa-sensible" que debe ser siempre descartada. *Para más datos, véase el capítulo 23.13.*

Calcificaciones cerebrales idiopáticas (síndrome de Fahr). Se trata de un conjunto de afecciones, de etiología desconocida, con calcificación simétrica de las paredes vasculares a nivel de ganglios basales, cerebelo y corteza cerebral. Se manifiesta en la primera infancia con retraso del crecimiento, deterioro mental, microcefalia, espasticidad, movimientos atetoides, temblor y convulsiones. La radiografía de cráneo o TC muestran las calcificaciones bilaterales, simétricas y muy típicas. La evolución es progresiva. Frecuentemente va asociada con hipoparatiroidismo, pero existen casos aislados, otros con probable herencia AR y patogenia múltiple. Cada vez se tiende más a identificar las distintas causas responsables de las calcificaciones de los ganglios basales y son escasos los pacientes con este diagnóstico.

Otros procesos con calcificaciones de los ganglios basales son de origen infeccioso: toxoplasmosis, CMV, cisticercosis, SIDA, rubéola congénita, encefalitis vírica; endocrino: hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo; metabólico: Albrigth, Cockayne, fenilcetonuria, déficit de pantotenato cinasa, Krabbe; tóxico y yatrogénico: plomo, CO, metotrexato intratecal, hipervitaminosis D, radioterapia; genético: Aicardi-Goutieres, Down, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, picnodisostosis; neoplásico: tumores cerebrales con afectación de ganglios basales, etc.

Temblor esencial hereditario. Es un proceso degenerativo familiar, de herencia AD, relativamente frecuente y caracterizado por la aparición de temblor rítmico de intensidad variable que afecta, fundamentalmente, a las extremidades superiores, pero no a las inferiores; la inteligencia, el habla, la marcha y la fuerza permanecen normales. Posiblemente es debido a una disfunción de los neurotransmisores originada en los ganglios basales (*véase cap. 23.13, Trastornos del movimiento*).

DEGENERACIÓN DEL CEREBELO, TRONCO ENCEFÁLICO Y CORDONES MEDULARES

Las degeneraciones espinocerebelosas comprenden un conjunto de enfermedades en las cuales se produce la destrucción de las neuronas del cerebelo, tronco y médula espinal. En general se trata de patologías hereditarias, algunas con un defecto metabólico conocido como en la gangliosidosis GM1 y GM2, adrenomieloneuropatía, síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos, déficit de vitamina E, abetalipoproteinemia y déficit PDH, entre otros. De las degeneraciones espinocerebelosas más conocidas, destacan la ataxia espinocerebelosa (Friedreich) y variantes (olivo-ponto-cerebelosa, ataxia de Levy-Roussy), síndromes de Ramsay-Hunt, Marinesco-Sjögren y Bassen-Kornzweig (véase cap. 23.14 sobre Ataxias). Aquí solamente se incluyen la paraplejía espástica familiar y la esclerosis lateral amiotrófica.

Paraplejía espástica familiar (Strümpell-Lorrain). Las paraplejías espásticas hereditarias son un grupo de trastornos caracterizados por espasticidad progresiva de miembros inferiores. Se clasifican según el modo de herencia en AD, AR y ligadas al X. Pueden asociar, además, otras manifestaciones como ictiosis, neuropatía óptica, retinopatía, sordera, trastornos extrapiramidales, retardo mental y demencia. La forma más conocida es la paraparesia espástica familiar de Strümpell-Lorrain. Es una forma progresiva heredada de forma variable, generalmente AD y, más rara vez, ligada al X. Recientemente se ha demostrado la deficiencia de una metaloproteasa mitocondrial (16q24.3). También se ha atribuido a la mutación del gen que codifica la proteína atlastina. El proceso degenerativo espino-cerebeloso, con predominio de lesiones en haces piramidales, más evidentes por debajo del nivel cervical da lugar a un síndrome piramidal de la neurona superior.

Clínica. La edad de comienzo se sitúa en alrededor de los 10 años en la forma recesiva y de los 20 en la forma dominante (si bien, en ocasiones, se inicia durante la primera década). Se presenta con una marcha dificultosa con hipertonía, rigidez e hiperreflexia. La enfermedad progresa lentamente y en fases tardías pueden afectarse también las extremidades superiores. La disociación clínica inicial entre extremidades superiores e inferiores, junto a la ausencia de antecedentes patológicos y la presencia o ausencia de antecedentes familiares son típicas de la enfermedad. Los estudios neurográficos y la neuroimagen cráneo-medular son normales. En algunas familias pueden coexistir signos cerebelosos: ataxia, nistagmo, disartria y signos extrapiramidales. No suele observarse déficit sensorial y la inteligencia está conservada, si bien en fases avanzadas pueden observarse, excepcionalmente, demencia, ceguera y trastornos de esfínteres (20%). El *diagnóstico diferencial* debe efectuarse con anomalías estructurales del cerebro o médula espinal, leucodistrofias, deficiencia de vitamina B_{12}, esclerosis múltiple, paraplejía espástica tropical, distonía Dopa sensible, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria o incluso con el déficit de arginasa.

En gran número de casos se logran largas supervivencias con variables grados de incapacidad. A veces la enfermedad se detiene en la pubertad.

Tratamiento. Sintomático con fisioterapia, toxina botulínica, relajantes musculares y la administración de baclofeno intratecal.

Esclerosis lateral amiotrófica (Aran-Duchenne). Afección de tipo familiar y etiología desconocida, debida a lesión de las células del asta anterior de la médula, de los núcleos del tronco y de los tractos corticoespinales, con afectación mixta de ambas neuronas motoras (véase Fig. 5 en Lámina de color XVI). Si bien es una enfermedad propia del adulto, puede aparecer, excepcionalmente, entre los 5-15 años de edad con espasticidad progresiva y atrofia muscular predominante en manos, cara y lengua. El cuadro completo muestra atrofia y fasciculación en brazos y espasticidad en extremidades inferiores. Debe ser diferenciada de formas adquiridas de base inflamatoria, que ceden a la inyección periódica de gammaglobulina. El curso es lentamente progresivo hacia la muerte.

Atrofia muscular espinal infantil tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann). Existe degeneración progresiva de las neuronas motoras medulares, que aboca a un cuadro de hipotonía y atrofia de la musculatura esquelética, conduciendo casi siempre a la muerte antes de los 12 meses. El diagnóstico es clínico y se confirma mediante EMG y biología molecular. *Se expone en el capítulo 24.7.*

OTRAS ENCEFALOPATÍAS PROGRESIVAS

Constituyen un abigarrado y complejo grupo de afecciones degenerativas difíciles de encajar, tanto clínica como anatomopatológicamente, en los grupos anteriormente descritos.

Parálisis bulbar progresiva (enfermedad de Fazio-Londe). Aparece como esporádica o familiar, pudiendo considerarse una variante de la enfermedad de la segunda neurona motriz (atrofia muscular espinal progresiva). La edad de comienzo es variable, pero suele presentarse ya antes de los 3 años. Existe atrofia y parálisis simétrica progresiva de uno o todos los músculos inervados por los nervios de origen bulbar: parálisis de movimientos extraoculares, ptosis palpebral, disfagia, disartria, parálisis facial y atrofia de la lengua. El curso es lentamente progresivo y se produce la muerte por afectación pulmonar, complicando la parálisis faríngea. Algunos casos no progresan o sufren períodos de remisión. El diagnóstico diferencial se efectúa con la miastenia gravis, glioma del tronco cerebral, distrofia miotónica, lesiones inflamatorias de tronco y polineuritis. El EMG y la biopsia la diferencian de una enfermedad muscular.

Resumen diagnóstico de las encefalopatías heredodegenerativas

Se basará en el interrogatorio, la edad de aparición de los síntomas, las manifestaciones clínicas y el curso evolutivo. Siempre será imprescindible descartar las enfermedades metabólicas, mediante los estudios bioquímicos correspondientes. La negatividad de las mismas será, con frecuencia, el hecho fundamental en que se basará la sospecha diagnóstica. Son de gran utilidad los estudios por la imagen (TC, RM, RME), que se practicarán en función de la sospecha diagnóstica. En ocasiones serán demostrativos con hipodensidad de la sustancia blanca en las leu-

codistrofias o en los núcleos grises en el síndrome de Leigh, calcificaciones, alteraciones en la mielinización o de la sustancia gris. Los estudios de LCR serán casi siempre negativos, si bien en algunas entidades (Leigh, Alpers) puede existir una elevación del lactato o hiperproteinorraquia. Los análisis hematológicos comprueban vacuolización o inclusiones anómalas en algunas afecciones metabólicas. Los exámenes electrofisiológicos confirman ciertas formas de epilepsia o la desorganización progresiva del trazado basal. Los potenciales evocados visuales, auditivos o somatosensitivos, son anormales en la mayoría de procesos y la VC nerviosa motora o sensitiva está enlentecida en algunas leucodistrofias; su normalidad, junto a signos de denervación crónica, son típicas de la distrofia neuroaxonal. En esta última entidad es el único medio diagnóstico orientativo. La biopsia cerebral es de aplicación cada vez más restringida y casi no se practica. La biopsia de plexo rectal no suele ser superior a la biopsia de piel o conjuntival. Puede ofrecer mayor información la biopsia apendicular por laparoscopia (lipofuscinosis, enfermedad de inclusiones intranucleares); las de tejido muscular o hepático, si bien más cruentas, cada vez se practican con menor riesgo y complicaciones. Las del nervio periférico pueden ser útiles para descartar otras afecciones. Es importante elegir el órgano diana para practicar la biopsia, siempre en función de una sospecha etiológica clínica.

Los avances de la biología molecular permiten diagnosticar bastantes enfermedades heredodegenerativas, ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal. Sin embargo, sigue siendo prioritario un buen enfoque clínico y una adecuada presunción diagnóstica apoyada en los exámenes complementarios disponibles. Algunos casos de encefalopatías progresivas quedan todavía sin diagnóstico etiológico, índice evidente de la necesidad de investigar en este terreno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade DM, Ackerley CA, Minett TSC et al. Skin biopsy in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology* 2003; 61: 1611-4.
- Campistol J. Aproximación al diagnóstico de las enfermedades neurometabólicas por la neuroimagen. *Rev Neurol* 1999; 28: 16.
- Campistol J, Pedrola D. Síndromes neurocutáneos y encefalopatías heredodegenerativas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Dalpozzo F, Rossetto MG, Boaretto F et al. Infancy onset hereditary spastic paraplegia associated with a novel atlastin mutation. *Neurology* 2004; 62: 348.
- Gauthier-Villars M, Landrieu P, Cormier-Daire V et al. Respiratory chain deficiency in Alpers syndrome. *Neuropediatrics* 2001; 32: 150-2.
- Haines JL, Bradford Y, García ME et al. Multiple susceptibility loci for multiple sclerosis. *Hum Molec Genet* 2002; 11: 2251-6.
- Hudson L. Pelizaeus Merzbacher Disease and Spastic Paraplegia type 2: two faces of myelin loss from mutations in the same gene. *J Child Neurol* 2003; 18: 616-24.
- Moser H. Alexander Disease: Combined gene analysis and MRI clarify pathogenesis and extend phenotype. *Ann Neurol* 2005; 57: 307-8.
- Naviaux RK, Nguyen KV. POLG mutations associated with Alpers' syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 2004; 55: 706-12.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The metabolic basis to inherited diseases. 8ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001.
- Schiffmann R, van der Knaap M. The latest on leukodystrophies. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 187-92.
- Surendan S, Matalon K, Tyring SK et al. Molecular basis of Canavan's Disease: from human to mouse. *J Child Neurol* 2003; 18: 604-10.
- Van der Knaap M, Salomons G, Li R et al. Unusual variants of Alexander's Disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 327-38.

23.26 Encefalomiopatías mitocondriales

M. Castro-Gago, J. Eirís-Puñal

Las mitocondrias son organelas subcelulares citoplasmáticas con doble membrana que se encuentran prácticamente en todas las células eucariotas y cuya función principal es la de llevar a cabo el metabolismo oxidativo con la consiguiente producción de energía en forma de ATP. En este proceso, conocido como fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS), participan una serie de complejos enzimáticos (complejos I al V). Además, estas organelas están implicadas también en la biosíntesis de otros componentes celulares: pirimidinas, aminoácidos, fosfolípidos, nucleótidos, ácido fólico, hem, urea y una gran variedad de metabolitos. La característica más singular de las mitocondrias es la de poseer un sistema genético propio con toda la maquinaria necesaria para su expresión, es decir, para la síntesis de ADN, ARN y de todas las proteínas que codifica. Este segundo sistema genético celular, a pesar de contener un número muy pequeño de genes, es indispensable para la vida porque codifica 13 proteínas integrantes de los complejos respiratorios mitocondriales. Sin embargo, las mitocondrias no son autónomas ya que, tanto su formación como la expresión de su genoma, dependen de un gran número de proteínas codificadas en el núcleo, que son sintetizadas en los ribosomas citoplasmáticos e importadas a la mitocondria. La biogénesis de las mitocondrias representa, pues, un caso único en la célula ya que su formación está bajo el control de los dos sistemas genéticos celulares: el nuclear y el mitocondrial.

Las encefalomiopatías o citopatías mitocondriales (CM) debidas a deficiencia en los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial representan uno de los capítulos más interesantes de la medicina moderna, de tal modo que los conocimientos sobre este tipo de trastornos se han desarrollado exponencialmente en los últimos años, hechos que han permitido: delimitar perfectamente una serie de entidades clínicas derivadas; conocer el denominado genoma mitocondrial o ADNmt, así como un gran número de sus mutaciones puntuales, deleciones, duplicaciones y su depleción; establecer algunas de las bases fundamentales de las posibles interrelaciones entre el ADNmt y el ADN nuclear (ADNn); poder determinar en tejidos los diferentes complejos de la cadena respiratoria mitocondrial; reconocer, en ocasiones, sus fundamentos genético-moleculares e intentar algunos enfoques terapéuticos aproximativos.

A pesar de estos avances, todavía existen una serie de lagunas que impiden dar respuesta definitiva a ciertos aspectos importantes como: las bases moleculares de una gran parte de los defectos a nivel de la cadena respiratoria secundarios a mutaciones del ADNn; los mecanismos que condicionan trastornos secundarios a una deficiencia en la importación de proteínas; los fundamentos de los defectos en la comunicación intergenómica; la fisiopatología de los trastornos relacionados con el ADNmt; las razones para la asociación entre los procesos neurodegenerativos dependientes de la edad y las alteraciones observadas en la función mitocondrial; la no disponibilidad de un tratamiento altamente eficaz y la imposibilidad, en la mayoría de las ocasiones, de un consejo genético y de un diagnóstico antenatal fiables.

Genoma mitocondrial

El ADN mitocondrial (ADNmt), que procede exclusivamente del óvulo, es una molécula de doble hebra y circular, con una longitud de 16.569 pares de bases (pb) (Fig. 23.26.1). Es, por tanto, muy pequeña si se la compara con los 3 millones de kilobases del genoma nuclear. No contiene intrones y, por lo tanto, todo él es codificante, excepto el bucle de desplazamiento. Dado que el código genético universal no se aplica al ADNmt, el genoma mitocondrial necesita sus propios factores de transcripción y translocación para poder sintetizar las proteínas mitocondriales. Contiene solamente 37 genes, 13 de los cuales, denominados genes estructurales, codifican polipéptidos de la cadena respiratoria mitocondrial. Los otros 24 genes son necesarios para la traducción de proteí-

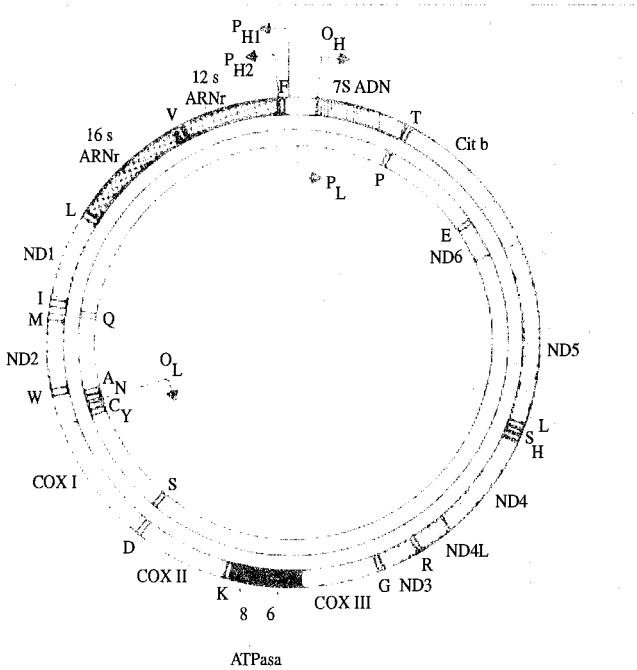


Figura 23.26.1. Genoma mitocondrial, mostrando los genes estructurales para las 7 subunidades del complejo I (ND), las tres subunidades del complejo IV (COX), el citocromo B (cit b) y las dos subunidades de ATPsintasa (ATPasa 6 y 8), los ARN ribosómicos (ARNr) y los 22 ARN de transferencia (ARNt) identificados mediante un código de letras según el correspondiente aminoácido. OH indica el origen de la replicación de la cadena pesada (círculo externo) y OL el origen de la replicación de la cadena ligera (círculo interno). (Según DiMauro S et al.)

nas en los ribosomas mitocondriales y poder llevar a cabo la síntesis proteica mitocondrial: 22 codifican ARN de transferencia (ARNt) y 2 ARN ribosomales (ARNr). La transcripción del ADNmt comienza en dos promotores (el promotor de cadena pesada o HSP y el de la ligera o LSP) y es policistrónica, siendo en esto similar a los procariotas. Por tanto, los múltiples mensajes genéticos no son escindidos como ARNm individualizados hasta después de la transcripción. Los ARNt, que se sitúan entre la mayor parte de las secuencias de cada ARNm en el tránscrito primario, son escindidos como ARNt libres, liberando de esta forma los ARNm. Éstos son posteriormente poliadenilados y traducidos en los ribosomas mitocondriales. Cada mitocondria contiene de 2 a 10 copias ADNmt y, dado que las células poseen cientos o miles de mitocondrias, pueden existir más de 10.000 copias de ADNmt en cada célula.

Características generales de la genética mitocondrial

Su conocimiento es importante para entender la fisiopatología de los procesos derivados de su alteración:

Poliplasmia. En contraposición a los genes nucleares, que contienen dos alelos (uno de origen materno y el otro paterno), cada célula, dependiendo de sus requerimientos de energía, contiene un elevado número de mitocondrias, y cada organela tiene un término medio de 5 genomas mitocondriales (con la excepción de las plaquetas y el óvulo, que contienen una sola copia de ADNmt por organela), de forma que cada célula puede llegar a tener cientos o miles de ADNmt. Cuando se produce la división celular, las mitocondrias y los ADNmt se distribuyen aleatoriamente en las células hijas.

Heteroplasmia. En tejidos normales, todas las moléculas de ADNmt son idénticas, esto es, su ADNmt es homoplásmico. Si existe una mutación en el ADNmt, ésta pueda afectar a todos los genomas –otro ejemplo de homoplasmia–, aunque en este caso se denomina mutante; o puede afectar a parte de ellos, coexistiendo en la misma célula o en el mismo tejido ADNmt normal y mutado, denominándose esta situación heteroplasmia. Normalmente, todos los polimorfismos neutros del ADNmt son homoplásmicos, mientras que la mayor parte de las mutaciones patogénicas, aunque no todos, son heteroplásmicas. Un aspecto importante, aún no dilucidado en su totalidad, es si existe heteroplasmia intraorganelar; los datos experimentales así lo sugieren, y avalan que también existe cierto grado de complementación intraorganelar entre el ADNmt normal y el mutado.

Efecto umbral. La expresión fenotípica de una mutación patogénica del ADNmt no sigue las reglas de la herencia mendeliana, y depende en gran medida de las proporciones del ADNmt normal y mutado que existe en un tejido en particular. El efecto umbral representa la proporción mínima de ADNmt mutado necesaria para alterar el metabolismo oxidativo a un nivel suficiente para que produzca la disfunción de un determinado órgano o tejido. El efecto umbral representa un concepto relativo, ya que el número de genomas alterados necesarios para producir una disfunción celular varía de un tejido a otro, en función de su dependencia del metabolismo oxidativo. El corazón, cerebro, músculo esquelético y, en particular, la musculatura ocular extrínseca, tienen grandes demandas de energía oxidativa y, por lo tanto, bajos umbrales para una disfunción mitocondrial cuando son comparados con otros tejidos, como el hígado, sangre o piel. Así pues, la presencia de una determinada mutación en una proporción del 80% en hígado puede ser clínicamente silente, mientras que la misma proporción en músculo o cerebro puede dar lugar a expresión fenotípica. Además, la vulnerabilidad metabólica puede variar en el mismo tejido en función del tiempo y de acuerdo con las demandas energéticas. Por ejemplo, la depleción parcial de ADNmt en músculo no produce expresión clínica durante el primer año de vida, cuando la demanda energética es limitada, pero causa una miopatía cuando la alteración del metabolismo oxidativo no puede hacer frente al incremento de la demanda energética. De una forma parecida, los episodios de accidente cerebrovascular agudo (*stroke-like*) que caracterizan al síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a infartos (MELAS, *Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*), pueden producirse por una descompensación aguda en las células cerebrales que contienen niveles de ADNmt por debajo del valor umbral; el incremento de la demanda energética que se puede producir durante una convulsión podría llevar a muerte celular y manifestarse como infarto. Otro ejemplo de las consecuencias clínicas del efecto umbral se puede observar con la mutación T8993G del gen que codifica la subunidad 6 de la ATPasa. Bajas proporciones de esta mutación (entre el 10 y el 50%) no producen expresión clínica pero, si un paciente nace con un 60-80% de ADNmt mutado, desarrollará el fenotipo clínico denominado NARP (neuropatía con ataxia y retinitis pigmentaria), que es una enfermedad grave, pero no fatal. Si el paciente nace con altos niveles de la mutación (> 90%), tendrá un curso evolutivo fatal por desarrollar el síndrome de Leigh de herencia materna (MILS).

Segregación mitótica o distribución de la mutación en diferentes tejidos. La división de las mitocondrias y la replicación del ADNmt son procesos aleatorios independientes del ciclo celular, lo que causa la denominada segregación mitótica del ADNmt. Debido a este hecho, si un paciente es heteroplásmico, la proporción de moléculas de ADNmt mutadas puede variar de tejido a tejido y, en un mismo tejido, en función del tiempo. Esto significa que un paciente puede tener una serie de síntomas en un momento dado de su vida y variar posteriormente. Un claro ejemplo de segregación mitótica se puede observar en el síndrome de Pearson, caracterizado por pancitopenia asociada a insuficiencia pancreática exocrina. Estos pacientes presentan, al igual que los del síndrome de Kearns-Sayre (SKS), deleciones en su genoma mitocondrial. La principal diferencia entre ambos síndromes radica en que los pacientes con SKS tienen una gran cantidad de ADNmt delecionado en músculo (hasta un 80% del ADNmt total), pero muy poca cantidad en sangre, mientras que, en el síndrome de Pearson, las proporciones entre ambos tejidos son prácticamente contrarias.

Herencia materna. En la fertilización, el espermatozoide y el oocito aportan la misma cantidad de información genética nuclear. Sin embargo, prácticamente todo el ADNmt que contiene el cigoto es aportado por el óvulo. En general, una madre que porte una mutación en su ADNmt puede transmitirla a sus hijos e hijas, pero sólo sus hijas la transmitirán a la descendencia. Aunque la transmisión materna de una mutación patogénica sea una realidad a nivel genético-molecular, puede no ser evidente a nivel clínico, debido a la heteroplasmia y al efecto umbral, lo cual ayuda a comprender por qué diferentes individuos en la línea materna de una misma

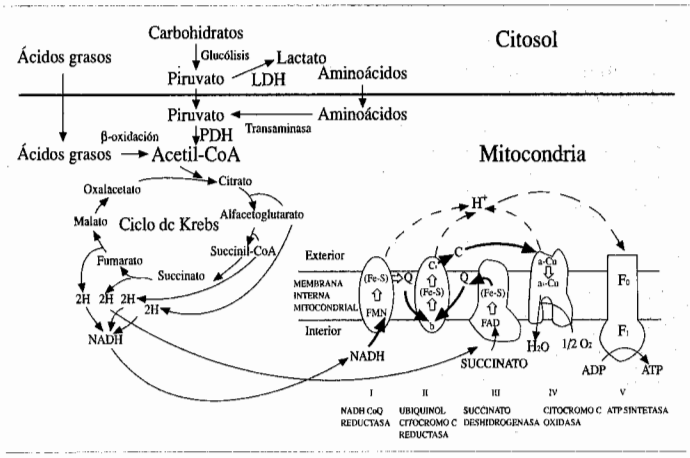


Figura 23.26.2. Utilización de sustratos por el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria mitocondrial.

familia pueden estar afectados de forma variable o ser asintomáticos. Cuando se sospecha la existencia de una enfermedad en relación con el ADNmt, se debe prestar mucha atención a la historia familiar (véase, Diagnóstico).

Cadena respiratoria mitocondrial

Se encuentra situada en la membrana interna mitocondrial y es esencial para el metabolismo oxidativo (Fig. 23.26.2). Tiene como misión oxidar los equivalentes reductores (NADH y FADH) generados en el ciclo de Krebs por la oxidación del acetil-CoA, que proviene de la combustión de los principios inmediatos. El flujo de electrones se canaliza en reacciones redox, con el oxígeno como aceptor final del hidrógeno liberado. La energía que se produce en estas reacciones genera un potencial eléctrico y un gradiente de pH a través de la membrana interna. Las energías libres de estos procesos se utilizan para bombear protones desde un lado al otro de la membrana en tres lugares específicos de la cadena, y el gradiente electroquímico resultante se usa para sintetizar ATP, mediante el complejo V, de tal modo que su misión es fundamental para mantener en condiciones óptimas el metabolismo energético mitocondrial, la mayor fuente de ATP a nivel del organismo humano.

La cadena respiratoria está integrada por cinco complejos enzimáticos y dos moléculas que actúan a modo de nexos de unión o lanzadera (coenzima Q o ubiquinona y citocromo C).

Complejo I. Denominado NADH ubiquinona (CoQ) oxidorreductasa, es el complejo más grande, y cataliza la transferencia de electrones desde el NADH a la ubiquinona ligada a translocación de protones. Está constituido por al menos 25 polipéptidos, de los cuales 7 están codificados por el ADNmt, y varios componentes no proteicos, entre los que se encuentran flavin mononucleótido (FMN), 8 núcleos de hierro-azufre de naturaleza no hémica y fosfolípidos. Un bloqueo a nivel del complejo I impide la oxidación del NADH formado en el ciclo de Krebs, mientras que la oxidación del $FADH_2$, generado en la reacción de la succinato deshidrogenasa (SDH), no se afecta porque está mediada por el complejo II.

Complejo II. Succinato CoQ oxidorreductasa. Contiene cuatro polipéptidos y es el único complejo que no tiene subunidades codificadas por el ADNmt. Cataliza la oxidación, en la matriz mitocondrial, de succinato a fumarato, transfiriendo los electrones al *pool* de ubiquinona. Su deficiencia se caracteriza por una disminución en la oxidación de los sustratos $FADH_2$ dependientes, como el succinato, y una oxidación normal de los que dependen de NADH, como el malato o el aspartato.

Complejo III. Ubiquinona (QH_2) citocromo C oxidorreductasa. Integrado por 11 subunidades, de las cuales una, el citocromo B, está codificada por el genoma mitocondrial. El resto de los polipéptidos están codificados por el ADNn. Las cinco subunidades mayores son muy similares en diferentes especies y contienen cuatro centros de óxido-reducción: el citocromo C1 (subunidad IV), la proteína hierro-azufre de Rieske (subunidad V) y los dos grupos hemo del citocromo B (subunidad III). Este complejo transloca cuatro protones por cada par de electrones que se transfieren del ubiquinol al citocromo C. Un bloqueo a este nivel altera la utilización de sustratos NADH y FADH dependientes.

Complejo IV. Citocromo C oxidasa (COX). Está formado por 13 subunidades; de ellas, las tres mayores (I, II y III), que realizan las funciones catalíticas y de bombeo protónico, están codificadas por el ADNmt. Este complejo cataliza la transferencia de cuatro electrones desde el citocromo C al oxígeno molecular, y la energía generada por la reacción apoya la actividad de bombeo de dos protones desde la matriz a través de la membrana.

Complejo V. F_0-F_1-ATP sintasa. Cataliza la producción de ATP a partir del ADP y Pi. Convierte el gradiente protónico transmembrana generado en la cadena respiratoria en energía química, al sintetizar ATP desde el ADP. Está formado por dos fracciones, F_0 y F_1. La F_0 está unida a la membrana y tiene como misión la conducción de protones, y la F_1 es la porción catalítica de la enzima. El total de polipéptidos es de 12-14 y dos de ellos, el 6 y el 8, están codificados por el ADNmt. La demostración de la deficiencia de este complejo se realiza por la medida de la actividad ATPasa. Todos estos complejos contienen aproximadamente 70 polipéptidos, 13 de estos están codificados por el ADNmt, mientras que el complejo II y los demás polipéptidos de los otros cuatro complejos están bajo el control del genoma nuclear.

Los defectos enzimáticos de la cadena respiratoria pueden ser únicos (afectan a un solo complejo, se suelen asociar con alteraciones en proteínas expresadas en un solo tejido, son más característicos de las mutaciones del ADNn) o combinados: habituales en las mutaciones del ADNmt. Sin embargo, otros mecanismos ligados a mutaciones del ADNn pueden producir defectos múltiples.

Correlaciones entre genotipo y fenotipo

La complejidad de las características bioquímicas y genéticas de la cadena respiratoria mitocondrial justifica la gran variedad de presentaciones clínicas en las encefalomiopatías mitocondriales. Normalmente, los tejidos con más alta demanda energética, como el músculo, cerebro y corazón, son los que se afectan con más frecuencia. No obstante, debido a que la mayoría de los tejidos dependen para su correcta fisiología, en mayor o menor medida, del metabolismo mitocondrial, un fallo a este nivel podría producir entidades clínicas con afectación de órganos tan dispares como la médula ósea, oído interno, sistema endocrino, hígado, riñón, páncreas o tracto gastrointestinal. La heterogeneidad clínica y la afectación de órganos aparentemente tan diferentes como los anteriores son criterios básicos para la sospecha diagnóstica. Dada la elevada tasa de mutación del ADNmt, y la presencia de numerosos polimorfismos específicos de una población, resulta fundamental distinguir las mutaciones patogénicas de aquellas que no lo son. Se conocen más de ciento cincuenta mutaciones patogénicas del ADNmt asociadas con un amplio espectro de presentaciones clínicas. Los criterios de patogenicidad de una mutación son: conservación de la secuencia a nivel evolutivo; segregación con el fenotipo; correlación con la gravedad de los fenotipos clínico y bioquímico y el grado de heteroplasmia, en el caso de que la mutación lo sea, e identificación de la mutación en familias afectadas de poblaciones étnicamente diferentes. La heteroplasmia y la multietnicidad indican que el evento mutacional se ha producido recientemente, y con independencia en diferentes familias, y que la selección negativa está actuando en detrimento de su fijación estable.

El tipo de gen alterado puede influir en el fenotipo. Por ejemplo, la proliferación mitocondrial con formación de fibras rojo rasgadas (RRF) en músculo se produce, casi de manera invariable, en pacientes con alteraciones del ADNmt que inducen una disfunción general en la síntesis de proteínas mitocondriales, como son las grandes deleciones únicas, que siempre eliminan varios genes ARNt, las mutaciones puntuales en los genes ARNt, o la depleción de ADNmt. Por el contrario, no suelen observarse RRF en pacientes con mutaciones puntuales en genes estructurales, como las que se asocian con la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, *Leber Hereditary Optic Neuropathy*), o a la neuropatía con ataxia y retinitis pigmentaria (NARP), aunque su presencia no excluye por completo esta posibilidad. El fenotipo bioquímico es también diferente en las dos situaciones anteriores.

La distribución de la mutación dentro de un tejido puede tener relación con el fenotipo clínico, especialmente en un tejido tan heterogéneo como el cerebro. En pacientes con el síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF, *Myoclonic Epilepsy and*

Ragged Red Fibers), se ha observado mediante técnicas inmunohistoquímicas que las motoneuronas del asta anterior no se tiñen con anticuerpos contra la subunidad II de la citocromo C oxidasa (COX), la cual está codificada por el ADNmt, mientras que la tinción es normal para la subunidad IV codificada por el ADNn. También se ha observado que la tinción para la COX II está disminuida a nivel del girus dentado del hipocampo en el MELAS, pero no en el SKS; por el contrario, la tinción para proteína FeS no-hemo, que está codificada por el ADNn, es similar en ambas entidades, indicando que la mutación asociada al MELAS es, probablemente, abundante en este núcleo epileptogénico, mientras que la deleción asociada al SKS no lo es, pudiendo este hecho explicar la alta incidencia de epilepsia en el primero frente al segundo.

El hecho de que una misma mutación produzca diferentes fenotipos puede explicarse en función de la heteroplasmia, segregación mitótica y efecto umbral mencionados previamente. Asimismo, la expresión clínica variable de una mutación del ADNmt puede ser el resultado de diferencias en el genoma nuclear o de la coexistencia de polimorfismos en el ADNmt que, en el caso de encontrarse aislados, sin la mutación patogenética, no producirán ningún tipo de alteración fenotípica. Este hecho ha sido documentado en pacientes con LHON.

Otra característica importante es que diferentes mutaciones pueden dar lugar al mismo fenotipo. El ejemplo más relevante es el síndrome de Leigh (SL), que puede producirse por deficiencia de COX, de complejo I, del complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDH) o de mutaciones en los genes de la ATPasa que dependen del ADNmt. Independientemente de la situación del bloqueo metabólico, la afectación neuropatológica característica de esta entidad parece reflejar la consecuencia de la deprivación de energía en el cerebro en desarrollo. El síndrome de MELAS se debe, en la mayor parte de los casos, a mutaciones en el gen $ARNt^{Leu(UUR)}$. Sin embargo, algunos pacientes presentan mutaciones en los genes estructurales de la COX o del complejo I. Se ha sugerido que algunas mutaciones en la subunidad ND1 pueden crear antígenos nuevos que desencadenen respuestas autoinmunes, las cuales podrían relacionarse con la sintomatología. La LHON se ha asociado, al menos, con 16 mutaciones diferentes, todas en los genes estructurales que codifican las subunidades de los complejos I, III o IV. Mientras que algunas de estas mutaciones causan, *per se*, la enfermedad (mutaciones primarias), otras se comportan como polimorfismos neutros, pero actúan aparentemente potenciando las mutaciones primarias o, entre sí, para aumentar la probabilidad de ceguera. Los pacientes con la mutación T8993C a nivel del gen 6 para la ATPasa muestran un fenotipo menos grave que aquellos con la mutación T8993G, y, en relación con ello, la producción de ATP en los fibroblastos es sensiblemente mayor. Existe relativa especificidad de los episodios *stroke-like* para las mutaciones en el gen $ARNt^{Leu(UUR)}$, pero no existe una clara explicación de por qué mutaciones que pueden afectar de forma similar al metabolismo cerebral, como las de la MERRF, no causan dichos episodios.

Clasificación

Una sistemática que correlacione aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos, se ve dificultada por los siguientes motivos: 1) una misma anomalía bioquímica o molecular se asocia con diferentes fenotipos clínicos y viceversa, idéntico fenotipo clínico puede estar en relación con anomalías bioquímicas o moleculares diferentes; 2) la gravedad de la agresión clínica no se correlaciona con la intensidad del defecto bioquímico; 3) aunque la disfunción de un tejido puede dominar el cuadro clínico al diagnóstico, otros órganos, asintomáticos en ese momento, muestran alteraciones bioquímicas y moleculares de la enfermedad, y podrán producir sintomatología con la evolución temporal de ésta; y 4) el continuo descubrimiento de nuevas expresiones clínicas y de nuevos fundamentos genético-moleculares. Partiendo de estas premisas básicas, se debe tener presente que toda clasificación de estos procesos es discutible y posiblemente provisional; sin embargo, a efectos de exposición, la más idónea es la que se especifica en el Cuadro 23.26.1. Las deleciones únicas del ADNmt son, habitualmente, esporádicas, excepto la que se asocia a la diabetes mellitus y a la sordera, que es de herencia materna; las duplicaciones o duplicaciones/deleciones y las mutaciones puntuales son de herencia materna; y las alteraciones dependientes del ADNn tienen herencia mendeliana, es decir, AD o AR.

Cuadro 23.26.1. Clasificación genética de las encefalomiopatías mitocondriales

Alteraciones del ADN mitocondrial (ADNmt)
- Deleciones únicas (habitualmente esporádicas)
- Duplicaciones o duplicaciones/deleciones (herencia materna)
- Mutaciones puntuales (herencia materna)

Alteraciones del ADN nuclear (ADNn) (herencia mendeliana)
- Alteraciones de los genes que codifican proteínas mitocondriales
  - Mutaciones en genes para subunidades de la cadena respiratoria mitocondrial (complejos I y II) (AR)
  - Mutaciones en proteínas ancilares (complejos III, IV y V) (AR)
- Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales (AR)
- Alteraciones en la comunicación intergenómica
  - Deleciones múltiples del ADNmt (AD, AR)
  - Depleción del ADNmt (AR)
  - Defectos en la traducción del ADNmt (AR)
- Alteraciones en el medio lipídico
  - Síndrome de Barth (XR)
- Alteraciones en la motilidad/fusión/fisión mitocondrial
  - Atrofia óptica (AD)
  - CMT 2A
  - Paraplejía espástica familiar autonómica dominante

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; XR: recesivo ligado a X; CMT: Charcot-Marie-Tooth.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Citopatías mitocondriales debidas a alteraciones del ADNmt

Deleciones y duplicaciones del ADNmt. En este epígrafe se consideran a los pacientes que portan una deleción única o la inserción de un segmento del ADNmt (duplicación del ADNmt) en el genoma mitocondrial, idéntica en todos los tejidos, aunque la proporción de genomas mutados en cada tejido pueda variar (heteroplasmia). De forma general, las deleciones no se segregan a tejidos con alto índice de recambio, como las células sanguíneas, mientras que las duplicaciones sí, lo que permite un diagnóstico molecular menos invasivo. Las deleciones, en su mayor parte, se localizan en la región comprendida entre los dos orígenes de la replicación. Alrededor del 30-40% de los pacientes presentan una deleción idéntica de 4.977 pb, que se denomina deleción común. La duplicación es incompleta; en general está formada por un genoma de ADNmt al que se unió otro previa pérdida de las 4.977 pb que componen la deleción única, es decir, la duplicación suma 28.161 pb.

Síndrome de Kearns Sayre (SKS). Clínicamente está definido por la siguiente tríada: 1) comienzo antes de los 20 años, 2) oftalmoplejía externa progresiva (OEP), y 3) retinopatía pigmentaria, más al menos uno de los siguientes síntomas: bloqueo cardíaco, síndrome cerebeloso o hiperproteinorraquia (mayor de 100 mg/dL) (Cuadro 23.26.2). Otros hechos frecuentes, pero no específicos, incluyen estatura baja, demencia, sordera neurosensorial y anormalidades endocrinas (deficiencia aislada de GH, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo). Las convulsiones son poco frecuentes y, cuando están presentes, suelen ser secundarias al hipoparatiroidismo. En algunos pacientes con SKS típico se han descrito episodios de apoplejía que recuerdan al MELAS y, ocasionalmente, afectación tubular renal. Su curso es lentamente progresivo y la muerte ocurre entre los 30 y 40 años. Se consideran SKS incompletos los casos que muestran OEP asociada a algunos de los datos clínicos previamente mencionados, o que completan la sintomatología muchos años después de su inicio, y muestran las deleciones características de esta entidad.

Existe acidosis láctica, hiperproteinorraquia y descenso del ácido fólico a nivel del LCR. En la RM se visualiza una anormalidad difusa de la señal a nivel de la sustancia blanca central. En la biopsia muscular se observan fibras rojas rasgadas (RRF) y número variable de fibras deficientes en citocromo C oxidasa (COX negativas). La mayoría de los pacientes muestran deleción del ADNmt y, con menor frecuencia, duplicaciones. Es un proceso habitualmente esporádico, en el que la anomalía molecular ocurre *de novo* en el cigoto y afecta a las células somáticas y no a las germinales aunque, excepcionalmente, se ha encontrado compromiso de éstas. En esta última circunstancia se piensa que los óvulos que contienen dele-

Cuadro 23.26.2. Clínica de las encefalomiopatías mitocondriales con mutaciones en el ADNmt

	σ-ADNmt		ARNt		ATPasa	
Síntomas/signos	*SKS*	*Pearson*	*MERRF*	*MELAS*	*NARP*	*MILS*
		SNC				
Convulsiones	-	-	+	+	-	+
Ataxia	+	-	+	+	+	±
Mioclonías	-	-	+	±	-	-
Retraso psicomotor	-	-	-	-	-	+
Regresión psicomotora	+	-	±	+	-	-
Hemiparesia/hemianopsia	-	-	-	±	-	-
Ceguera cortical	-	-	-	+	-	-
Cefaleas tipo migraña	-	-	-	+	-	-
Distonía	-	-	-	+	-	+
Apneas	-	-	-	-	-	±
		SNP				
Neuropatía periférica	±	-	±	±	+	-
		Músculo				
Debilidad	+	-	+	+	+	+
Oftalmoplejía	+	±	-	-	-	+
Ptosis	+	-	-	-	-	-
		Ojo				
Retinopatía pigmentaria	+	-	-	-	+	±
Atrofia óptica	-	-	-	-	±	±
Cataratas	-	-	-	-	-	-
		Sangre				
Anemia sideroblástica	±	+	-	-	-	-
		Endocrino				
Diabetes mellitus	±	-	-	±	-	-
Talla corta	+	-	+	+	-	-
Hipoparatiroidismo	±	-	-	-	-	-
		Corazón				
Bloqueo de conducción	+	-	-	±	-	-
Cardiomiopatía	±	-	-	±	-	±
		Digestivo				
Disfunción pancreática exocrina	±	+	-	-	-	-
Pseudoobstrucción intestinal	-	-	-	-	-	-
		ORL				
Pérdida auditiva neurosensorial	-	-	+	+	±	-
		Riñón				
Síndrome de Fanconi	±	±	-	±	-	-
		Laboratorio				
Acidosis láctica	+	+	+	+	-	±
RRF	+	±	+	+	-	-
		Herencia				
Materna	-	-	+	+	+	+
Esporádica	+	+	-	-	-	-

σ-ADNmt: deleciones simples; MILS: está definido por la neurorradiología o neuropatología. SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico (DiMauro S et al. modificado).

ciones a nivel del ADNmt no son funcionales y, si resultan fecundados, no serán capaces de llevar a cabo el desarrollo embrionario.

OEP esporádica con RRF. Es un proceso esporádico, que se manifiesta en adolescentes o adultos jóvenes por oftalmoplejía, ptosis y debilidad proximal de los miembros que evoluciona de forma lentamente progresiva. Suele existir acidosis láctica, que aumenta con el ejercicio. En la biopsia muscular se observan RRF, fibras COX negativas y, en el 50% de los casos, existe una deleción del ADNmt que afecta únicamente a las células somáticas. Su naturaleza esporádica ayuda a diferenciarla de la OEP de herencia materna asociada al MELAS, de la OEP AD con deleciones múltiples del ADNmt y de la forma tardía de distrofia muscular oculofaríngea AD.

Síndrome de la médula ósea y del páncreas de Pearson. Es un proceso esporádico, con comienzo habitualmente precoz, en el curso del primer año de la vida, y se manifiesta por anemia sideroblástica refractaria al tratamiento, pancitopenia, vacuolización de las células precursoras hematopoyéticas y deficiencia pancreática exocrina (Cuadro 23.26.2). Las deleciones del ADNmt se encuentran en múltiples tejidos. Los pacientes que sobreviven suelen desarrollar en la adolescencia un SKS concomitante con el aumento en la proporción del ADNmt anormal en músculo y cerebro y, excepcionalmente, un síndrome de Leigh (SL). Este hecho constituye un ejemplo típico de segregación mitótica. *Alusiones a este síndrome se verán en los capítulos de Hematología y páncreas.*

Mutaciones puntuales del ADNmt

Aunque hasta la fecha se han identificado con criterios de patogenicidad más de 100 mutaciones puntuales del ADNmt, cuatro de ellas son las más frecuentes:

Encefalopatía mioclónica con RRF (MERRF). De herencia materna y comienzo durante la infancia o en la edad adulta, se caracteriza por la presencia de mioclonías o epilepsia mioclónica, ataxia cerebelosa y miopatía con RRF (Cuadro 23.26.2). Otros signos que pueden asociarse, con intensidad variable, incluyen demencia, sordera, atrofia óptica, neuropatía periférica y espasticidad. Puede presentar un curso evolutivo lento o rápido. Existe una marcada heterogeneidad clínica y, en una misma familia, se encuentran pacientes con expresión clínica completa, de evolución rápida, otros con clínica oligosintomática y de progresión lenta, y sujetos asintomáticos por largo tiempo que, en el examen del músculo, muestran RRF. Suele existir ligera acidosis láctica e hiperlactorraquia. En el EEG se observa un trazado de punta-onda con ELI positiva. Los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensitivos, suelen evidenciar latencias anormales, y en la TC y RM existen signos de atrofia cerebral y cerebelosa. En el examen *post mortem* se observa degeneración de los hemisferios cerebrales, del cerebelo, de los tractos espinales posteriores y de los espinocerebelosos. En la biopsia de músculo existen abundantes RRF y numerosas fibras COX negativas. La afectación de los complejos de la cadena respiratoria varía de un caso a otro, pero se acepta la existencia de deficiencias parciales combinadas.

Su *diagnóstico* es relativamente fácil en los pacientes con sintomatología completa, pero de difícil orientación en los cuadros que permanecen oligosintomáticos durante tiempo prolongado, situación que obliga a establecer el diagnóstico diferencial con otras encefalopatías mioclónicas progresivas: enfermedad de Lafora, enfermedad de Unverricht-Lundborg y lipofuscinosis ceroidea neuronal. La mutación que se observa con más frecuencia es la A8344G del gen $ARNt^{Lys}$ y, con menor incidencia, la C8356T del mismo gen. En un paciente con fenotipo MERRF se observó una mutación doble (A8296G y G8363A) en el gen $ARNt^{Lys}$. Otros fenotipos clínicos asociados a la mutación 8344 incluyen al SL, miopatía o mioclonías con lipomas múltiples a nivel del cuello y tronco, y la asociación en la misma familia de SL, cardiomiopatía y degeneración espinocerebelosa. La mutación se segrega a sangre en proporciones similares a las del músculo, constituyendo un buen test diagnóstico. En una familia con la mutación C8356T, se observó la coincidencia, durante la infancia, de datos clínicos correspondientes a MERRF y a MELAS. En un joven con la mutación G8342A, la asociación de oftalmoplejía y mioclonus. También está descrita la asociación de la mutación G8363A del gen $ARNt^{Lys}$ con cardiomiopatía y sordera de inicio durante la infancia.

Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y cuadros apopléjicos (MELAS). De herencia materna, viene definido por la presencia de: 1) episodios de apoplejía con clínica focal consistente en hemiparesia, hemianopsia o ceguera cortical que, invariablemente, ocurren antes de los 40 años de edad, y que producen anormalidades cerebrales focales en la AC, en la RM, o en ambas; 2) acidosis láctica, RRF* en la biopsia muscular o ambas; y 3) al menos dos de los siguientes síntomas: convulsiones focales o generalizadas, demencia, cefaleas recurrentes y vómitos episódicos (Cuadro 23.26.2). En el 62% de los casos el comienzo por hemianopsia o ceguera cortical ocurre antes de los 15 años y, en ocasiones, la clínica es bastante completa durante la infancia. Se encuentra hiperproteinorraquia en la mitad de los casos, calcificaciones de los ganglios basales en un tercio, cardiopatía hipertrófica o dilatada en alrededor del 15% y OEP en el 10% de las ocasiones (véase epígrafe siguiente). En la biopsia del músculo se observan RRF, siendo la mayoría COX posi-

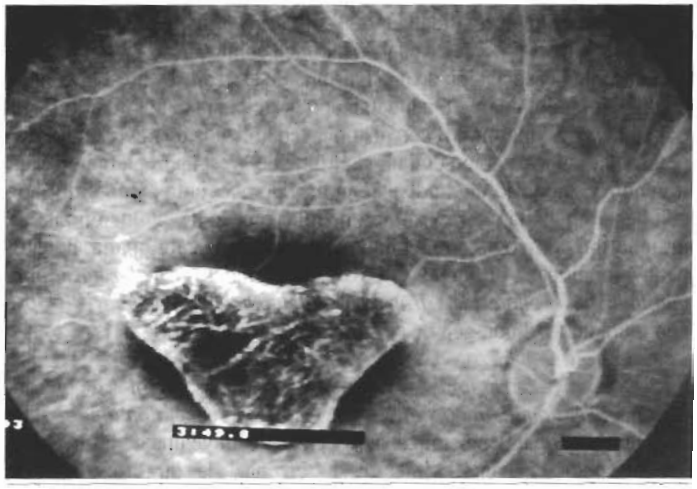


Figura 23.26.3. Retinopatía pigmentaria en un NARP.

tivas. Son frecuentes los hallazgos de deficiencias de complejo I, de complejos I y IV, de I y III y de IV. En el tejido nervioso, además de las lesiones focales residuales (encefalomalacia, calcificaciones), se observa aumento del número de mitocondrias en el músculo de las arteriolas y en las células epiteliales de los vasos y plexos coroideos. En cuanto a la genética molecular predomina la mutación A3243G en el gen ARNt$^{Leu(UUR)}$, y algunos pacientes tienen otras mutaciones, incluyendo una mutación puntual en genes estructurales.

OEP de herencia materna. La OEP constituye el dato clínico predominante, pero no el exclusivo. Otros signos que suelen estar presentes, en combinación variable, son: pérdida auditiva, endocrinopatías, bloqueo cardíaco, ataxia cerebelosa y retinopatía pigmentaria. Se suele observar acidosis láctica, aunque no es tan frecuente como en los MELAS típicos. En la biopsia del músculo existen RRF con más fibras COX negativas que en el MELAS típico. En el aspecto genético molecular lo habitual es la presencia de la típica mutación MELAS A3243G.

Neurorretinopatía óptica hereditaria de Leber (LHON). De herencia materna, se manifiesta en general durante la segunda o tercera década de la vida por una pérdida visual bilateral de comienzo agudo o subagudo, y de predominio en varones. Existen observaciones tan precoces como a los 5 años de edad. Inicialmente el fondo de ojo muestra una microangiopatía telangiectásica peripapilar y pseudoedema de papila, que evoluciona a atrofia óptica. Otros signos acompañantes, con intensidad variable, son: hiperreflexia, respuesta plantar en extensión, ataxia cerebelosa, trastornos de la conducción cardíaca (síndrome de preexcitación) y neuropatía periférica. Está descrita su asociación con distonía. No existe acidosis láctica ni RRF, pero en los miembros de una familia se ha observado aumento de la tinción con SDH y alteraciones ultraestructurales de las mitocondrias. En el aspecto genético molecular se asocia al menos con 16 mutaciones puntuales en diferentes genes estructurales del ADNmt (ND1, ND2, ND4, ND5, ND6, citocromo B y COXI, "gen que codifica la subunidad I de COX"); la variante que cursa con distonía se relaciona con las mutaciones puntuales G14459A y T14596A en el gen de la subunidad ND6 del ADNmt, y con la mutación A11696G en el gen de la subunidad ND4.

Neuropatía, ataxia y retinopatía pigmentaria (NARP). Es una enfermedad multisistémica de herencia materna, de inicio en la adolescencia o en adultos jóvenes, en la que se asocian en combinación variable y, con una evolución lentamente progresiva, retinopatía pigmentaria (Fig. 23.26.3), ataxia, retardo del desarrollo, demencia, convulsiones, debilidad muscular proximal neurogénica y neuropatía sensitiva (Cuadro 23.26.2). Los niveles séricos de ácido láctico son normales o moderadamente elevados. En la biopsia del músculo se observa la presencia de una atrofia neurogénica y no existen RRF. La alteración molecular consiste en la mutación puntual T8993G del gen que codifica la subunidad 6 de la ATPasa.

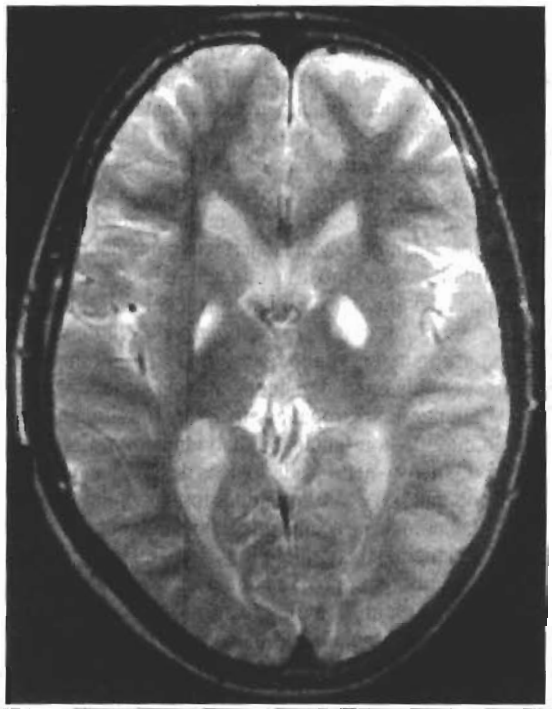


Figura 23.26.4. RM de un síndrome de Leigh con hiperseñal a nivel de ambos pálidos.

Síndrome de Leigh con herencia materna (MILS). Tiene su inicio en los primeros meses de la vida y su curso evolutivo es rápido, conduciendo a la muerte en el primero o segundo año. Se manifiesta por retardo del desarrollo, hipotonía, convulsiones, signos piramidales, ataxia, retinopatía pigmentaria y oftalmoparesias (Cuadro 23.26.2). Los niveles séricos de ácido láctico están elevados y, en la biopsia del músculo no se observan RRF. El diagnóstico de SL se establece mediante los hallazgos neurorradiológicos (lesiones de hiperseñal a nivel de los núcleos de la base en la RM) o neuropatológicos (Fig. 23.26.4). La alteración molecular es la misma que se observa en el NARP, con la salvedad de que la proporción del ADNmt mutado supera al 90% de los genomas mitocondriales. Esta mutación también se produce en los tejidos embrionarios y fetales, circunstancia que posibilita su diagnóstico antenatal mediante biopsia corial. Una mutación diferente en el mismo nucleótido (T8993C) condiciona un fenotipo clínico más suave; mientras que en dos hermanos, con un trastorno neurológico no progresivo que remeda al SL (necrosis estriatal bilateral), se observó una mutación diferente en el mismo gen (T9176C) y, en otro paciente con este proceso, la mutación T8851C. La mutación T9176C también puede expresarse clínicamente como un SL típico.

Otras expresiones fenotípicas. Existen otras entidades asociadas a mutaciones puntuales del ADNmt, de inicio durante la infancia, y de reciente descripción que, por el momento, resulta imposible encuadrarlas en un fenotipo clínico definitivo, como ocurre con la mutación puntual A10044G del gen ARNtGly (muerte súbita, encefalopatía, apneas, etc.). Un hecho semejante acontece en observaciones familiares de la mutación A5814G ARNtCys (fenotipo MELAS-like); mutación G8313A ARNtLys (síntomas gastrointestinales, encefaloneuropatía); encefalopatía familiar asociada a la mutación T5537 ARNtTrp; mutaciones en el gen ARNtSer(UCN) (epilepsia mioclónica progresiva asociada a miopatía, epilepsia parcial continua progresiva y episodios de apoplejía, o bien sordera precoz); mutación T3308C del gen estructural ND1 (necrosis estriatal bilateral y MELAS) y mutación C3303T ARNtLeu(UUR) (miocardiopatía, debilidad muscular, trastornos psiquiátricos).

Citopatías mitocondriales debidas a alteraciones del ADNn

Alteraciones de los genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales. Dado que la mayor parte de las proteínas mitocondriales son codificadas por el ADNn, es lógico que muchas encefalomiopatías mitocondriales pertenezcan a este grupo:

Deficiencia del complejo I. Existen tres síndromes mayores: 1) *enfermedad multisistémica precoz y fatal.* Se caracteriza por acidosis láctica congénita, hipotonía y debilidad muscular generalizada, retardo psicomotor, cardiopatía y muerte en el período neonatal por fallo cardiorrespiratorio. En la biopsia del músculo se pueden observar mitocondrias anormales y acúmulos lipídicos. La deficiencia del complejo I está presente en diferentes tejidos. Las evidencias indirectas la relacionan con el ADNn. 2) *Miopatía.* De inicio durante la infancia o en la vida adulta, que se manifiesta por una intolerancia al ejercicio o una debilidad fija a nivel de las extremidades, suele mostrar una acidosis láctica moderada que aumenta después del ejercicio. En la biopsia del músculo existen RRF y deficiencia del complejo I. 3) *Encefalomiopatía mitocondrial.* Constituida por un grupo heterogéneo que asocia en combinación variable oftalmoplejía, convulsiones, demencia, ataxia, sordera neurosensorial, retinopatía pigmentaria, neuropatía sensitiva y movimientos involuntarios, de inicio durante la infancia o en la vida adulta. En algunos niños existen hechos clínicos y neurorradiológicos de SL y, en un paciente, epilepsia parcial continua; en estas dos últimas formas evolutivas están ausentes las RRF, y la herencia se acepta que es mendeliana. *Otras formas:* se ha descrito deficiencia del complejo I en casos aislados de enfermedad de Alpers, en una miopatía precoz con apraxia oculomotora y efusión subdural benigna, y en un RN con artrogriposis congénita. Están descritas varias alteraciones genético-moleculares en subunidades del complejo I codificadas por el ADNn, en concreto mutaciones en las subunidades NDUFS2, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1.

Deficiencia del complejo II. En la infancia se suele manifestar clínicamente como una encefalomiopatía heterogénea, que incluye retraso del crecimiento, hipotonía, debilidad, retardo psicomotor, letargia, insuficiencia respiratoria, ataxia y mioclonías. En adultos jóvenes se observó la presencia de miopatía proximal o de intolerancia al ejercicio con mioglobinuria. La acidosis láctica suele estar presente en las formas encefalomiopáticas. Las RRF se observaron en algunos de los niños con encefalomiopatía, mientras que en las miopáticas existen mitocondrias anormales y acúmulos de lípidos. En dos hermanas hijas de padres consanguíneos que presentaban deficiencia del complejo II y hallazgos neurorradiológicos compatibles con SL, se ha descubierto la mutación de un gen nuclear caracterizado molecularmente (5p15), que condiciona la sustitución de arginina por triptófano en la posición 554 de la subunidad Fp, alteración genético-molecular descrita posteriormente en otros pacientes con SL y deficiencia de este complejo.

Deficiencia de coenzima Q_{10}. Clínicamente se manifiesta por convulsiones, retardo psicomotor, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria recurrente y, ocasionalmente, ataxia con atrofia cerebelosa asociada a debilidad muscular. En la biopsia muscular existen RRF y acúmulos de lípidos. La deficiencia enzimática se observa a nivel muscular, mientras que en suero y cultivo de fibroblastos su actividad es normal. Su posibilidad diagnóstica se debe contemplar ante la tríada de afectación del SNC, mioglobinuria recurrente y RRF.

Deficiencia del complejo III. Están reconocidas cuatro posibles formas de presentación. 1) *Encefalomiopatía infantil fatal,* que se manifiesta por la asociación de acidosis láctica congénita, hipotonía, distonía, convulsiones, coma y muerte en los primeros meses. La deficiencia del complejo III está presente en riñón, hígado, corazón y músculo. 2) *Encefalomiopatía de comienzo tardío* (en la infancia tardía o en la vida adulta), caracterizada por combinaciones variables de debilidad, talla baja, ataxia, demencia, sordera neurosensorial, neuropatía sensitiva, retinopatía pigmentaria y signos piramidales. 3) *Miopatía con intolerancia al ejercicio,* que evoluciona lentamente hacia una debilidad fija, se ha descrito en enfermos en los cuales se demostró deficiencia del citocromo B y de algún otro componente en músculo, aunque no en los fibroblastos y linfocitos, lo que sugiere la existencia de isoformas con especificidad de tejidos; recientemente se demostraron en varios pacientes con esta entidad mutaciones somáticas y esporádicas del ADNmt que afectan exclusivamente a la musculatura estriada. 4) *Cardiomiopatía histiocitoide de la infancia,* documentada en un niño con una cardiopatía de evolución fatal, deficiencia del complejo III y del citocromo B reducible en miocardio con normalidad en músculo esquelético e hígado, y mutaciones somáticas esporádicas del ADNmt en el miocardio. *Otras formas:* está descrita la asociación de un síndrome de De Toni-Debré-Fanconi de evolución fatal y de inicio neonatal, con deficiencia del complejo III; la deficiencia de citocromo B con distonía generalizada de inicio en la edad preescolar; su asociación con un síndrome de West aparentemente criptogenético; la deficiencia de este complejo asociada a encefalopatía con hepatomegalia y cirrosis micronodular precoz de evolución fatal, y un fenotipo clínico precoz y fatal que cursa con encefalopatía, hepatopatía y tubulopatía proximal (GRACILE, del inglés: ***g**rowth **r**etardation, **a**minoaciduria, **c**holestasis, **i**ron overload, **l**actacidosis, and **e**arly death*), con mutaciones en un gen de ensamblaje denominado BCS1L.

Deficiencia del complejo IV. Existen dos formas mayores de presentación: *encefalomiopática y miopática.* 1) *Forma encefalomiopática.* La deficiencia parcial y generalizada de COX constituye una de las tres causas que condicionan un SL, mientras que en una de las otras tres formas la causa radica en una deficiencia en el complejo de la PDH; estos niños suelen ser normales durante los primeros 6 o 12 meses de vida y, posteriormente, presentan regresión psicomotora, ataxia, atrofia óptica, oftalmoplejía, nistagmo, distonía, signos piramidales y trastornos respiratorios; aunque está descrita su asociación a epilepsia parcial continua, las convulsiones son poco frecuentes. En las imágenes neurorradiológicas (RM) se observan lesiones simétricas e hiperintensas en los núcleos de la base "putamen, caudado y pálido" (Fig. 23.26.4) y, ocasionalmente, hallazgos compatibles con leucodistrofia. En el aspecto genético-molecular, los genes nucleares que codifican las 10 subunidades de la citocromo oxidasa no están alterados. Esta circunstancia sugiere que el defecto puede localizarse en los genes que controlan el ensamblaje o la estabilidad de la citocromo oxidasa, hecho demostrado recientemente al observar varias mutaciones patogénicas en el gen SURF1, localizado en el cromosoma 9q34. 2) *Forma miopática.* Se puede manifestar con dos variantes: miopatía infantil fatal y miopatía infantil benigna. En ambas formas existe durante el período neonatal acidosis láctica, debilidad con hipotonía generalizada y dificultad respiratoria; sin embargo, mientras que en la forma fatal se produce la muerte por fracaso respiratorio antes del año de edad, en los niños que presentan la forma benigna, si el tratamiento sintomático permite la supervivencia del paciente, se produce una mejoría espontánea a partir de los 6 a 9 meses, alcanzando la normalidad entre los 2 y 3 años. A la forma fatal se suele asociar un síndrome de De Toni-Debré-Fanconi. La acidosis láctica se suele observar en ambas formas "encefalomiopática y miopática", pero es más intensa en las miopáticas. En la forma miopática benigna, la lacticoacidemia disminuye de forma gradual con la mejoría clínica espontánea. Las RRF no se observan en los pacientes con SL, sin embargo son muy abundantes en las miopáticas y, en la forma benigna, desaparecen cuando se normaliza la actividad de COX. En la forma miopática fatal existe a nivel muscular deficiencia selectiva de la subunidad VIIa, b de COX y, en la forma benigna, deficiencia selectiva de las subunidades VIIa, b y II.

Otras formas: una deficiencia parcial de COX a nivel muscular o hepático, presumiblemente dependiente del ADNn, se ha observado en algún caso aislado de enfermedad de Alpers y en el síndrome de Alpers-Huttenlocher, en la paraplejía espástica familiar, en la que existe deficiencia de una metaloproteasa mitocondrial codificada por el genoma nuclear "locus génico 16q24.3" denominada paraplegina, en un niño con el fenotipo compatible con la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, en el síndrome de Ohtahara, en la amaurosis congénita de Leber, en niños con hipoplasia cerebelosa y en una forma encefalomiopática infantil con afectación del sistema nervioso autónomo. Al margen del gen SURF1, se han identificado otros genes que participan en el ensamblaje o en la estabilidad de la citocromo oxidasa, y que están implicados en diferentes expresiones clínicas, en concreto los genes SCO2 y COX15 en las que cursan con cardiomiopatía, el gen COX10 en las que presentan nefropatía, el gen SCO1 en los pacientes con hepatopatía, el gen ATHE1 en la encefalopatía etilmalónica y el gen LRPPRC responsable de un SL con participación hepática (identificado en numerosas familias de la región Saguenay-Lac-Saint-Jean, de Quebec).

Deficiencia del complejo V (ATP sintasa). Esta deficiencia, observada de forma ocasional, se manifiesta clínicamente por una miopatía congénita lentamente progresiva con abundantes RRF e inclusiones para-

cristalinas. También se puede manifestar en el período neonatal con la asociación de hiperlactacidemia, acidemia metilglutacónica, rasgos dismórficos y mutaciones en el gen nuclear de ensamblaje ATP12, situado en el cromosoma 17p11.2.

Otras expresiones fenotípicas. Está descrita una encefalomiopatía fatal con deficiencia combinada de los complejos I y IV; una forma encefalomiopática infantil con afectación del sistema nervioso autónomo asociada a deficiencia del complejo III; una deficiencia de los complejos III y IV, posiblemente de origen nuclear, en un paciente con datos clínicos compatibles con una epilepsia mioclónica severa de la infancia, que presentaba RRF; un niño de 7 meses de edad, sin antecedentes familiares, con la asociación de una intensa lacticoacidemia, hepatopatía, debilidad muscular con RRF, afectación tubular proximal y deficiencia parcial de los complejos I y IV; un niño de 8 años de edad con SL y deficiencia combinada de los complejos I, III y IV; tres niñas con la asociación de amaurosis congénita de Leber y deficiencia del complejo I en una, de los complejos III y IV en la segunda, y de los complejos I, III y IV en la tercera; y una niña con el síndrome de hidroanencefalia-hidrocefalia congénita, RRF y deficiencia grave de los complejos III y IV.

Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales. Las proteínas mitocondriales codificadas por el ADNn se sintetizan en el citoplasma y se importan a la mitocondria. La mayor parte de los péptidos mitocondriales son sintetizados como precursores de mayor tamaño, que contienen, además de la secuencia de la proteína madura, un péptido aminoterminal que sirve como señal específica de reconocimiento para los receptores situados en los puntos de contacto con las membranas externa e interna de la mitocondria. La interacción del péptido señal y el receptor es seguida por una translocación de energía a través de un canal revestido de proteínas específicas que abarca ambas membranas. Ya dentro de la matriz, los péptidos señal son escindidos por peptidasas mitocondriales, y las proteínas maduras son ensambladas. También son necesarias las denominadas proteínas de choque térmico (*heat shock*), citosólicas y mitocondriales, para mantener extendida la conformación de los péptidos en el proceso de importación. Teóricamente hay dos posibilidades de mecanismo genético que pueden alterar la importación de péptidos a la mitocondria: 1) mutaciones en los péptidos señal, que impiden el transporte de proteínas mitocondriales específicas, y 2) mutaciones que afectan a otros factores que intervienen en la translocación, como las proteínas *heat shock*, receptores o proteasas; estas mutaciones alterarían el transporte de gran parte, si no de todas, las proteínas mitocondriales.

Dentro del primer tipo de alteración se puede ofrecer como ejemplo el síndrome de sordera-distonía, denominado también *síndrome de Mohr-Tranebjaerg*; se trata de una entidad recesiva ligada al cromosoma X, secundaria a mutaciones en el gen TIMM8A, que codifica la proteína de la sordera-distonía (DDP1), componente de la maquinaria de importación de proteínas mitocondriales en el espacio intermembranoso y que, en el aspecto clínico, se caracteriza por la asociación de sordera neurosensorial progresiva, distonía, ceguera cortical y trastornos psiquiátricos. Otro ejemplo, aunque no propiamente de la cadena respiratoria mitocondrial, es el defecto de importación de la subunidad E1 alfa de la PDH, que produce síndrome de Leigh. Aunque no se conoce la causa genética, un ejemplo del segundo tipo de mutación puede ser el de una adolescente con miopatía congénita y defectos múltiples de la cadena respiratoria mitocondrial; en músculo presentaba fibras COX negativas y ausencia de tinción para la SDH, pero no RRF. El análisis de las proteínas mostró un defecto específico de la proteína hierro-azufre de 27,7 kD de la SDH y de la proteína de Rieske (otra proteína hierro-azufre) del complejo III. Otras observaciones son dos niñas con un defecto de la *heat shock protein 60* o hsp60 (chaperonina, que participa en el proceso de plegamiento de las proteínas durante la importación), que presentaban características dismórficas, hipotonía congénita, insuficiencia respiratoria, grave acidosis láctica y afectación enzimática de varias rutas metabólicas intramitocondriales incluida la cadena respiratoria.

Alteraciones en la comunicación intergenómica. El genoma mitocondrial depende en gran medida del genoma nuclear, que codifica varios factores implicados en la replicación, transcripción y traducción del ADNmt. Existen, al margen de los recientemente descritos defectos en la traducción del ADNmt, dos amplios grupos de enfermedades en las que existen alteraciones en la comunicación intergenómica y que se transmiten por herencia mendeliana, ya que el error genético primario se sitúa en el ADNn.

Deleciones múltiples del ADNmt. Existen tres trastornos en los que las deleciones múltiples del ANDmt juegan un papel fundamental en su patogenia: la *OEP con herencia AD*, la *OEP con cardiomiopatía y herencia AR* y el *MNGIE*.

OEP con herencia AD. El cuadro clínico, que suele tener su inicio en la adolescencia tardía o en la edad adulta, se caracteriza por OEP, intolerancia al ejercicio, debilidad proximal a nivel de las extremidades, dificultad respiratoria, sordera, cataratas, temblor, ataxia, neuropatía sensitivomotora, depresión y muerte prematura. Existe acidosis láctica de intensidad variable, RRF y deficiencia parcial y combinada de varios complejos de la cadena respiratoria. Se han indentificado tres genes implicados en esta entidad, el translocador de nucleótidos de adenina (ANT1), el *twinkle* y la polimerasa γ (POLG), localizados en los cromosomas 4q34-35, 10q23.3-q24.3 y 15q22-q26, respectivamente; este hecho demuestra su complejidad genética.

OEP con cardiomiopatía y herencia AR. Esta entidad, de inicio durante la infancia, se ha observado en dos familias de Arabia Saudí, y se manifiesta por OEP asociada a debilidad proximal y cardiomiopatía hipertrófica, que conduce a una muerte prematura. Se afectan ambos sexos y en una de las familias existía consanguinidad entre los padres. En la biopsia muscular existen RRF y, con la técnica de *Southern blot*, se observaron deleciones múltiples del ADNmt.

Síndrome MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal). Es un proceso heterogéneo caracterizado por la presencia de OEP, debilidad en las extremidades, neuropatía periférica, gastroenteropatía con diarrea crónica y episodios de pseudo-obstrucción intestinal, leucodistrofia, acidosis láctica y RRF. Durante la infancia suelen predominar los síntomas digestivos. Su gen se localiza en el cromosoma 22 (22q13.32-qter) y sus mutaciones condicionan una deficiencia en timidina fosforilasa (TP).

Otras formas. Otros procesos, con o sin herencia AD o AR, en los que se han observado deleciones múltiples del ADNmt incluyen: el *síndrome ARCO* (cardiopatía y oftalmoplejía de herencia AR); el *síndrome SANDO* (ataxia sensorial, neuropatía, disartria y oftalmoplejía); dos hermanos con mioglobinuria recurrente; un paciente con neuropatía periférica y lipomas múltiples; la cardiomiopatía dilatada idiopática familiar; la miositis con cuerpos de inclusión; dos hermanos con anemia sideroblástica y miopatía; una forma familiar, de evolución rápidamente fatal y de inicio durante el período neonatal que asocia cardiomiopatía con cataratas, acidosis láctica y deficiencia del complejo I; y el *síndrome de Wolfram*, asociación de diabetes insípida, diabetes mellitus dependiente de insulina, atrofia óptica progresiva bilateral y sordera, cuyos genes están situados en el cromosoma 4 (4p16.1 y 4q22-24).

Depleción del ADNmt. Constituye la primera enfermedad debida a la existencia de un menor número de copias del genoma mitocondrial. Existen tres fenotipos clínicos mayores asociados con esta alteración: 1) *hepatopatía infantil fatal precoz con acidosis láctica e hipoglucemia hipocetótica ocasional,* que cursa con hepatomegalia e insuficiencia hepática, que conduce a la muerte en los primeros meses de la vida. 2) *Miopatía congénita con acidosis láctica,* RRF e insuficiencia respiratoria que conduce a la muerte entre los 3 y 11 meses de edad. 3) *Miopatía infantil,* con o sin oftalmoplejía externa, de inicio a partir del año de edad, con CPK sérica elevada y lactato normal o moderadamente elevado, con muerte precoz "hacia los 3 años de edad" por crisis de insuficiencia respiratoria; las RRF, que precozmente suelen estar ausentes, aparecen de forma progresiva en su curso evolutivo. En las tres formas se observa deficiencia combinada de varios complejos de la cadena respiratoria. También se ha descrito depleción del ADNmt en un paciente con SL, en pacientes con datos clínicos sugerentes de atrofia muscular espinal, en tres hermanas con OEP y miopatía, en niños con rasgos clínicos y de laboratorio característicos de distrofinopatía, en pacientes con participación cerebral y con neuropatía periférica, en el síndrome de Alpers y en la epilepsia mioclónica severa de la infancia, circunstancias que indican la gran heterogeneidad clínica de esta entidad.

La herencia es AR, lo que sugiere que el problema genético se sitúa en un gen nuclear que controla la replicación del ADNmt. En algunos pacientes se han identificado varios genes, en concreto el gen de la deoxiguanosina cinasa (dGK), localizado en el cromosoma 2p13 y relacionado con las formas hepatocerebrales, el gen de la timidina cinasa 2 (TK2), situado en el cromosoma 16 y relacionado con las formas miopáticas, el gen de la polimerasa γ (POLG), situado en el cromosoma 15q22-26, y relacionado con el síndrome de Alpers, y el gen de la subunidad β succinil-CoA sintetasa generadora de ADP (SUCLA2), situado en el cromosoma 13, y relacionado con las formas encefalomipopáticas. Su posibilidad diagnóstica se debe contemplar ante un paciente que presente miopatía con participación de la musculatura ocular extrínseca y elevación de la CPK sérica, o bien afectación cerebral "mioclonías y convulsiones" asociada a signos morfológicos de miopatía mitocondrial con deficiencia de complejos de la cadena respiratoria codificados por el ADNmt.

Alteraciones en la traducción del ADNmt. Esta alteración fue observada en dos niños con un síndrome hepatocerebral precoz y fatal (gen EFG1, factor de elongación G1); en una RN que asociaba hechos dismórficos, hipotonía, edema en las extremidades, aumento de transaminasas y una acidosis láctica grave e intratable que indujo su muerte a los 3 días de vida (gen MRPS16, subunidad proteica 16 ribosómica mitocondrial); y en pacientes con miopatía y anemia sideroblástica (gen PUS1, pseudouridina sintasa 1 mitocondrial). En todas estas entidades existe deficiencia parcial y combinada de los complejos de la cadena respiratoria codificados por el ADNmt.

Alteraciones en el medio lipídico. Todos los componentes de la cadena respiratoria mitocondrial, a excepción del citocromo C, se encuentran imbuidos en el medio lipídico de la membrana mitocondrial interna, que está compuesta fundamentalmente por cardiolipina, por lo que un defecto de este lípido puede condicionar una disfunción de la cadena respiratoria. El *síndrome de Barth*, ligado al cromosoma X (Xq28, gen Tafazzin), que cursa con miopatía mitocondrial, cardiomiopatía, retraso del crecimiento y leucopenia, pertenece a este grupo de enfermedades, puesto que en esta entidad está muy disminuida la cardiolipina en plaquetas, músculo estriado y miocardio.

Defectos en la motilidad/fusión/fisión mitocondrial. Las mitocondrias no son organelas estáticas, sino que se movilizan a lo largo de los microtúbulos del citoesqueleto según sean los requerimientos energéticos de la célula. Las mutaciones que afectan al gen de la guanosina-trifosfatasa se asocian con una forma AD de atrofia óptica (OPA1, dinamina relacionada con la GTPasa) que, junto con la neuropatía óptica de Leber, es la causa más frecuente de ceguera en adultos jóvenes. Otras dos entidades encuadrables en este grupo son la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 2A (gen MFN2, mitofusina 2) y la paraplejía espástica familiar autonómica dominante (gen KIF5A, proteína motora kinesina).

DIAGNÓSTICO

Sugieren una encefalomiopatía mitocondrial: 1) un trastorno multisistémico y progresivo, que afecte en proporción variable al SNC, al sistema nervioso periférico, a los ojos, a la audición, a la musculatura estriada y al corazón. 2) Una oftalmoplejía externa progresiva, en especial si se asocia retinitis pigmentaria. 3) La asociación de polimioclonías y ataxia. 4) La existencia de ataxia cerebelosa con trastornos sensoriales propioceptivos. 5) La presencia de debilidad muscular e intolerancia al ejercicio asociado a un síndrome neurológico. 6) Episodios neurológicos recurrentes y parcialmente progresivos (*stroke-like*), tales como hemiparesia, hemianopsia, ceguera cortical, migraña. 7) Síndrome de baja estatura con pérdida progresiva de la audición.

Su posibilidad diagnóstica se debe contemplar ante un paciente que presente los signos y síntomas mencionados en el Cuadro 23.26.2, aunque estén presentes de manera aislada o en combinaciones variables, ya que la mayoría de los pacientes con mutaciones o deleciones y duplicaciones en el ADNmt presentan distintas combinaciones, que se pueden denominar no sindrómicas, de los signos y síntomas enumerados en ese cuadro. Para la aproximación diagnóstica, al margen de los datos clínicos que aporta el paciente, es necesario conocer en los antecedentes familiares de la rama materna si están presentes los denominados *signos blandos*, tales como talla baja, convulsiones, migraña o sordera precoz. Cuando existe componente miopático, es recomendable determinar la CPK sérica que, ocasionalmente, está elevada. En algunos pacientes se observa en el aminoacidograma aumento de la alanina y, en el perfil urinario de ácidos orgánicos, pueden existir alteraciones inespecíficas. Si existe sospecha de participación cardíaca, hepática o renal, es conveniente valorar sus aspectos funcionales. En ocasiones, dependiendo de cada caso en particular, suelen ser de ayuda las exploraciones neurorradiológicas (TC, RM, RM espectroscópica, SPECT o PET), las neurofisiológicas (EEG, EMG, VCN) y los potenciales evocados visuales, auditivo-tronculares y somatoestésicos.

Ácidos láctico y pirúvico. Estudiados en ayunas, a nivel sanguíneo, de preferencia arterial, y en las formas encefalopáticas a nivel del líquido cefalorraquídeo (LCR). En general, en la mayoría de estos procesos, salvo algunas excepciones, como el NARP, la LHON y en los pacientes con miopatía infantil asociada a depleción del ADNmt, suele existir una hiperlactacidemia y/o hiperlacticorraquia de mayor o menor intensidad, con elevación del cociente láctico/pirúvico por encima de 20 (valor normal < 20). Se deben excluir siempre las hiperlactacidemias secundarias. Una relación láctico/pirúvico inferior a 20 puede indicar defectos a nivel del complejo de la piruvato deshidrogenasa o de las enzimas gluconeogénicas, mientras que un cociente sostenidamente elevado (> 20) y, en particular, mayor de 25, señalará la posibilidad de una deficiencia de piruvato carboxilasa/deficiencia múltiple de carboxilasas o un defecto en la cadena respiratoria mitocondrial. También suele ser de ayuda la observación de una elevación del ácido láctico plasmático superior a 5 mg/dL con respecto al basal a los 60 minutos de haber desayunado, o después de la administración de 1,75 g/kg de glucosa por VO, y en las formas miopáticas tras un breve ejercicio o mediante el test de ejercicio en bicicleta ergométrica que debe realizarse con precaución y únicamente cuando los niveles de lactato en reposo son normales o muestran una elevación discreta. Una determinación aislada de ácidos láctico y pirúvico suele carecer de valor, siendo necesario en la mayoría de las ocasiones llevar a cabo varias determinaciones. Valores normales de ácido láctico no son excluyentes de CM.

Biopsia tisular. En piel con cultivo de fibroblastos o músculo es necesaria para el diagnóstico definitivo. De preferencia es el tejido muscular, que es un tejido postmitótico no sometido a una selección clonal negativa, por lo que suele evidenciar de forma más clara los defectos enzimáticos. Sin embargo, la utilización de métodos menos invasivos, como el uso de fibroblastos o plaquetas, puede ser una alternativa en la edad pediátrica por las limitaciones que se produce en muchos de estos pacientes en la obtención de músculo esquelético. Cuando se realiza una biopsia muscular con esta finalidad, es necesario obtener varias muestras de las que, al menos una, a ser posible varias, previo paso inmediato por nitrógeno líquido, deben conservarse a -70 o -80 °C, con la finalidad de determinar en su homogenizado los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial y llevar a cabo los estudios genético-moleculares del ADNmt y del ADNn, aunque en ocasiones ciertas mutaciones puntuales (MERRF, MELAS, LHON, NARP y MILS) y deleciones o duplicaciones del ADNmt también pueden expresarse a nivel sanguíneo. Otra de las muestras se usará para el estudio histológico, tratando de evidenciar la presencia de RRF con el tricrómico de Gomori modificado o mediante la actividad de SDH y fibras negativas para la tinción COX, junto a otras alteraciones histológicas menos específicas, como la presencia de vacuolas con aumento de glucógeno o de lípidos que reflejan el trastorno general y el secundario del metabolismo intermediario o, mediante el examen ultraestructural observar alteraciones en el número/morfología de las mitocondrias que, por sí solas, no suelen ser diagnósticas (Fig. 23.26.5). La ausencia de las alteraciones histológicas características no excluye una enfermedad mitocondrial. En la Figura 23.26.6 se expone de forma resumida la secuencia diagnóstica a seguir en CM.

Dado que los niños y adolescentes están en crecimiento y desarrollo, en muchas ocasiones la expresividad clínica de un proceso de esta índole se encuentra en una fase evolutiva inicial, y será el tiempo y su propia evolución natural los que determinarán su diagnóstico definitivo.

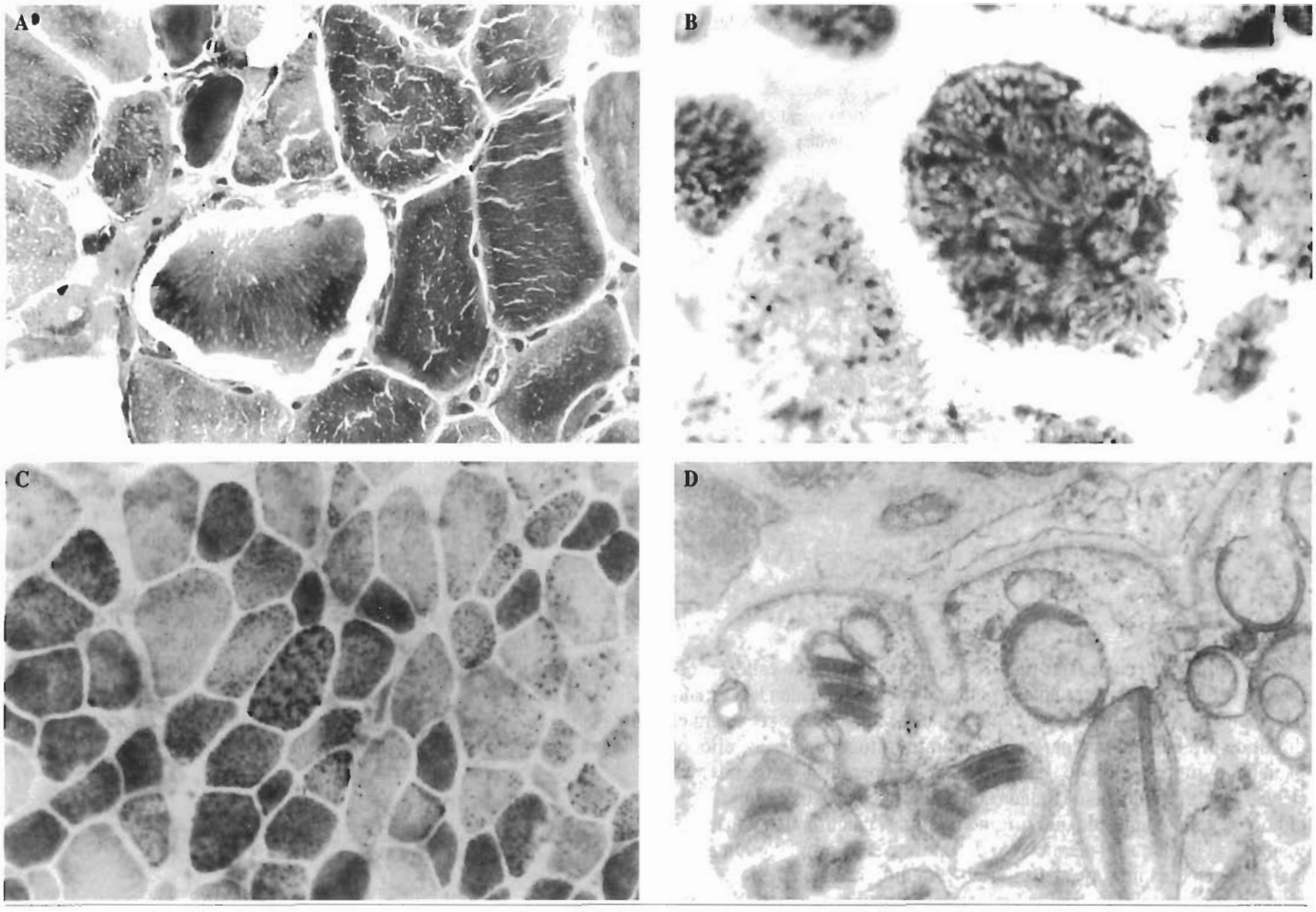


Figura 23.26.5. Imágenes histológicas musculares de una citopatía mitocondrial. A) Fibras rojo rasgadas (RRF). B) Fibra positiva para la tinción SDH. C) Tinción Cox, fibras Cox negativas y positivas. D) Imagen ultraestructural; se observan megamitocondrias con inclusiones paracristalinas tipos I y II.

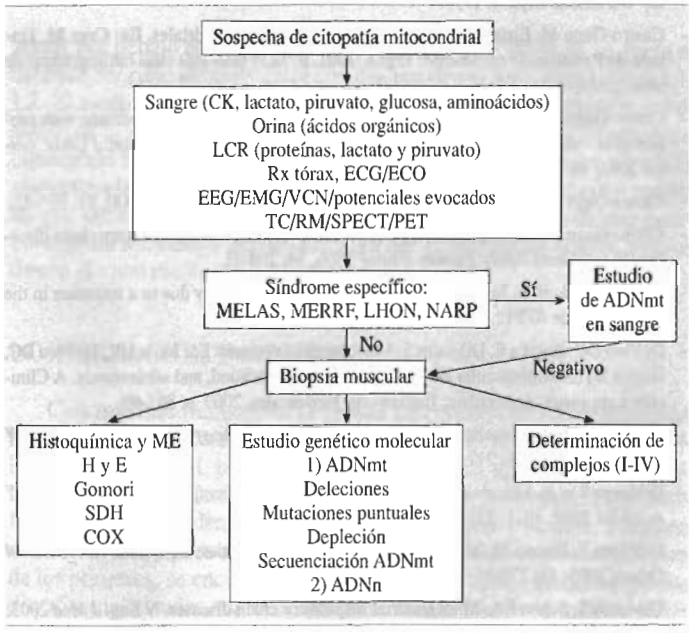


Figura 23.26.6. Secuencia diagnóstica de las encefalomiopatías mitocondriales.

Asesoramiento genético

La identificación de una mutación puntual, de una duplicación o duplicación/deleción del ADNmt (las deleciones simples suelen ser esporádicas), permite estudiar este aspecto en todos los familiares de la rama materna y alertar a las portadoras de la alteración genética que estén en edad reproductiva acerca de los riesgos de tener un hijo afectado. La abundancia de la mutación o duplicación en sangre materna y en el material fetal *biopsia corial o células amnióticas* no permite predecir de qué forma se distribuirá ésta entre los diferentes tejidos del feto, al menos en las mutaciones MERRF y MELAS. Existe una mejor correlación entre el porcentaje de ADNmt mutante en las vellosidades coriales y tejidos fetales para la mutación NARP/MILS, pero es necesario adquirir una mayor experiencia para evaluar su aplicabilidad en el diagnóstico prenatal. Cuando el problema reside en el ADNn (deleciones múltiples o depleción del ADNmt, alteración en genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales y alteración en la importación de proteínas mitocondriales) la herencia es, como ya se citó, mendeliana. En estas situaciones, si se logra identificar el gen nuclear implicado, es posible el diagnóstico prenatal.

Pronóstico. En el estado actual del tratamiento sólo se puede aspirar a conseguir una supervivencia más o menos prolongada, pero nunca a la curación total ya que, al margen de algún beneficio, generalmente transitorio, hay pocas observaciones en las que el tratamiento modifique sustancialmente el curso de la enfermedad, aunque algunos casos parecen mejorar su calidad de vida. En general el pronóstico es mejor en las formas miopáticas puras que en las encefalopáticas, en especial cuando existe deficiencia específica de coenzima Q10. Es posible que en el futuro se pueda llegar a realizar el manejo genético molecular de estos procesos y, en definitiva, mejorar el pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las CM se basa en reducir la demanda de energía de las mitocondrias mal funcionantes, mediante una serie de medidas generales y en manipular bioquímicamente el metabolismo mitocondrial para permitir su funcionamiento en las mejores condiciones.

Cuadro 23.26.3. Ensayos terapéuticos en las encefalomiopatías mitocondriales

Defecto	*Tratamiento*
Coenzima Q_{10}	Coenzima Q_{10} (150-300 mg/día) Idebenona (30-120 mg/día)
Complejo I	Riboflavina (200 mg/día) Succinato sódico (2-4 g/día)
Complejo III	Vitamina K_3 (60 mg/día) Vitamina C (2 g/día)
Otros complejos	Coenzima Q_{10} (150-300 mg/día) Idebenona (30-120 mg/día) Tiamina (100 mg/día) Niacinamida (200 mg/día) Riboflavina (200 mg/día) Ácido lipoico (600 mg/día) Dexametosona Inhibidores de la MAO L-carnitina (50-200 mg/día) Dicloroacetato sódico (25-50 g/kg/día) Creatina (2-5 g/día) Citocromo C (6,25 mg/día, EV) L-triptófano (300-900 mg/día)

Medidas generales. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades suelen exacerbarse ante las situaciones que aumentan las demandas energéticas del organismo, ya que en estas situaciones se supera el dintel de producción de energía del aparato mitocondrial, por ello, el paciente evitará, cuando le sea posible, las temperaturas extremas y la fiebre debe ser rápidamente tratada con antitérmicos. Debe evitar el ejercicio extenuante antes de que origine mialgias, calambres o náuseas y vómitos, al igual que el alcohol. No deben usarse los fármacos que inhiben la cadena respiratoria (barbitúricos y fenitoína), la síntesis de proteínas mitocondriales (cloranfenicol y tetraciclinas) o el metabolismo de la carnitina (ácido valproico). El ejercicio aeróbico puede, ocasionalmente, mejorar la capacidad energética muscular. Los que presentan mioglobinurias recurrentes inducidas por el ejercicio o por la fiebre, además de obviar los factores precipitantes, deben asegurar, para prevenir la necrosis tubular renal, una abundante ingesta de líquidos durante los episodios de rabdomiólisis.

Existen algunas comunicaciones de mejoría mediante dieta cetogénica en el SL y dieta rica en proteínas con hormona de crecimiento en el MERRF. En general es recomendable el fraccionamiento de las tomas y una adecuada ingesta de líquidos. Los pacientes con trastornos del ritmo cardíaco, sobre todo aquellos con SKS, requieren un seguimiento en este sentido, por la potencial necesidad de un marcapasos. En los que presentan una miocardiopatía terminal de origen mitocondrial, la única posibilidad terapéutica es el trasplante cardíaco. Como medida paliativa, los enfermos con ptosis palpebral grave, generalmente en el contexto de una oftalmoplejía progresiva, pueden beneficiarse de una tarsorrafia de uno o ambos ojos. Cuando existe una encefalopatía epiléptica asociada resulta imprescindible el tratamiento anticomicial apropiado.

Tratamiento específico. Incluye las posibilidades citadas en el Cuadro 23.26.3. *Coenzima Q_{10}* (ubiquinona): es un potente antioxidante, que transfiere electrones desde los complejos I y II al citocromo C. Por tanto, se ha ensayado su administración a altas dosis con resultados dispares. Se acepta que su eficacia es más evidente en las formas miopáticas puras, sobre todo cuando existe deficiencia específica de esta enzima mientras que, en las que cursan con participación del SNC, se recomienda asociarla con *idebenona*, molécula semejante a la CoQ_{10}, que atraviesa la barrera hematoencefálica.

En la deficiencia del complejo I, los esfuerzos terapéuticos se limitan a la administración de altas dosis de *riboflavina* y de *succinato sódico*. La riboflavina es un precursor del FMN, grupo prostético del complejo I y teóricamente puentea el defecto del citado complejo. El succinato sódico también ayuda a obviar el defecto del complejo I. En las deficiencias del complejo II, el tratamiento con *vitaminas K_3* y *C* mejora la fosforilación oxidativa. En el SKS es recomendable un aporte extra de ácido fólico. En las demás alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial se han comunicado observaciones aisladas de mejoría clínica y bioquímica mediante la administración de *tiamina*, *niacinamida* y *riboflavina*, cofactores en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En la deficiencia del complejo IV puede, en ocasiones, resultar eficaz el *ácido lipoico*, ya que aumenta la síntesis de ATP celular al facilitar la utilización y oxidación de la glucosa. Los *corticosteroides e inhibidores de la monoaminoxidasa* pueden ser eficaces, debido a que inhiben la peroxidación y a que protegen las membranas. Si se asocia deficiencia o insuficiencia de carnitina plasmática (carnitina esterificada/carnitina libre > 0,25) la administración de *carnitina* (L-carnitina) mejora la debilidad muscular, la cardiomiopatía y, ocasionalmente, la encefalopatía. El *L-triptófano* puede, ocasionalmente, ejercer mejoría del mioclonus y de la ventilación en algunos pacientes con MERRF. Se ha comunicado la posible eficacia del *dicloroacetato sódico*, que inhibe la síntesis hepática de la glucosa y estimula su utilización por los tejidos periféricos, favoreciendo el descenso de los niveles de ácido láctico y el metabolismo oxidativo cerebral. Han sido ensayados en algunos casos aislados la *creatina* y la asociación por vía parenteral del *citocromo C con flavina mononucleótico y fosfato de tiamina*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Campos Y et al. Genética molecular de las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Neurol* 2002; 35: 153-8.
- Campos Y et al. Mitochondrial myopathy, cardiomyopathy and psychiatric illness in a Spanish family harbourig the mtDNA 3303 C>T mutation. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 685-7.
- Castro-Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Castro-Gago M, Eirís Puñal J. Encefalomiopatías mitocondriales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1835 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Castro-Gago M et al. Congenital hydranencephalic-hydrocephalic syndrome with proliferative vasculopathy: a possible relation with mitochondrial dysfunction. *J Child Neurol* 2001; 16: 858-62.
- Castro-Gago M et al. Encefalomiopatías mitocondriales. *Rev Neurol* 2000; 31: 263-82.
- Castro-Gago M et al. Epidemiology of pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in northwest Spain. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 204-11.
- De Meirleir L et al. Respiratory chain complex V deficiency due to a mutation in the assembly gene ATP12. *J Med Genet* 2004; 41: 120-4.
- DeVivo DC, Bonilla E, DiMauro S. Mitochondrial diseases. En: Jones HR, DeVivo DC, Darras BT. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. A Clinician's approach. Amsterdam: Butterworth Heinemann, 2003. p. 867-99.
- DiMauro S et al. Mitochondrial encephalomyopathies. Diagnostic approach. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1011: 217-31.
- DiMauro S et al. Mitochondrial encephalomyopathies. Therapeutic approach. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1011: 232-45.
- DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial encephalomyopathies: an update. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 276-86.
- DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2658-68.

23.27 Patología del hipotálamo y del sistema nervioso autónomo

M. Cruz-Hernández, X. Pastor-Durán

El sistema nervioso autónomo (SNA) regula multitud de funciones orgánicas para que se acoplen de forma armónica, tanto en estado de reposo, o bien cuando el organismo precisa de readaptaciones fisiopatológicas ante cualquier evento. De acuerdo con su distribución anatómica y sus funciones, ha sido subdividido en dos sistemas aparentemente antagónicos (simpático y parasimpático), pero cabe considerarlos como partes complementarias de un mismo sistema encargado fundamentalmente de integrar las funciones que, por ser vitales, no están sometidas al control de la conciencia, aunque sí pueden reflejar sus alteraciones a través de influencias sensoriales o somatopsíquicas: mantenimiento de la frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura corporal, movimiento del tubo digestivo o función respiratoria. La integración superior del SNA se encuentra principalmente en el hipotálamo, que recibe las influencias somatosensoriales y psíquicas.

RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO

Aspectos anatómicos

Las vías simpáticas y parasimpáticas eferentes se organizan en dos grupos de neuronas, separadas por una estructura ganglionar. Existen fibras preganglionares que conectan los centros integradores con los ganglios autonómicos, y otras postganglionares que alcanzan los órganos y estructuras viscerales. Los somas de las neuronas preganglionicas se encuentran en el cerebro o en la médula espinal y los de las neuronas postganglionicas, en los ganglios autónomos (Figs. 23.27.1 y 23.27.2).

Sistema parasimpático. Las neuronas parasimpáticas residen en los polos del neuroeje: el tronco cerebral y la médula sacra. Los axones de las neuronas preganglionicas parasimpáticas, que emanan de la región del tronco cerebral, se distribuyen formando parte de los pares craneales tercero, séptimo, noveno y décimo hacia los órganos faciales y las vísceras torácicas y abdominales. Las fibras, cuyo origen reside en la médula sacra, afloran por los canales vertebrales siguiendo al segundo, tercero y cuarto nervios sacros, con su destino principal en el colon descendente, sigma y recto. Los ganglios parasimpáticos están próximos a las estructuras inervadas, por lo que las fibras postganglionares son cortas. Todas tienen como mediador principal la *acetilcolina*.

Sistema simpático. Las neuronas preganglionares se extienden a lo largo de los segmentos torácico y lumbar (de D1 a L2) de la médula espinal. Sus axones salen del canal medular con las raíces ventrales, se mielinizan y quedan fusionados con la *cadena ganglionar paravertebral simpática*. En los ganglios puede tener lugar la sinapsis con la neurona postganglionar, que es de tipo colinérgico. En otras ocasiones, la fibra preganglionar asciende varios segmentos a lo largo de la cadena o bien la sobrepasa para establecer conexiones sinápticas en los ganglios autónomos situados cerca de los órganos de destino, como el ganglio celíaco. La cadena simpática paravertebral adopta un aspecto arrosariado, debido a la sucesión de ganglios autonómicos. En la región cervical existen tres. El inferior suele fusionarse con los dos primeros ganglios torácicos, adquiriendo una morfología irregular ("ganglio estrellado"). Siguen los ganglios a lo largo de la región torácica y, lumbar y, de forma variable, en la sacra. Las fibras postganglionares, que son amielínicas, se dirigen a los órganos a través de los plexos vásculo-nerviosos. El *neurotransmisor*

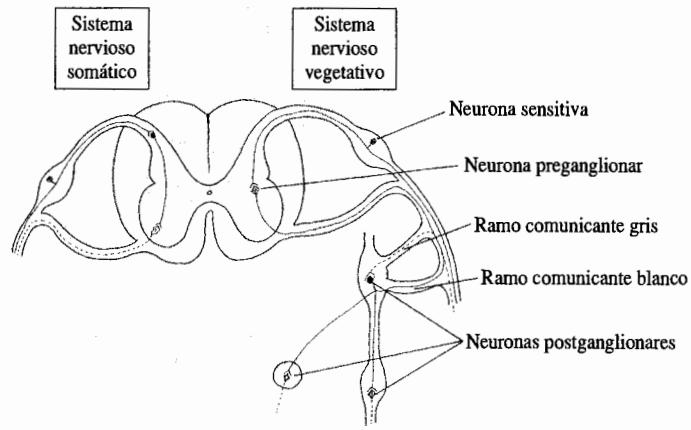


Figura 23.27.1. Distribución neuronal en el sistema nervioso somático y en el autónomo.

básico es la noradrenalina, que tiene en sus antecedentes la dopamina y el aminoácido tirosina, excepto en las fibras, que se dirigen a las glándulas sudoríparas y a la musculatura estriada, cuyo neurotransmisor es la acetilcolina. En los ganglios simpáticos se han descrito muchas sustancias moduladoras de la neurotransmisión, como la sustancia P, el neuropéptido Y, la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. También se conoce la presencia de células cromafines en los ganglios autonómicos, que pueden actuar como neuronas inhibitorias. El paso de noradrenalina hasta adrenalina ocurre en la médula suprarrenal y es favorecido por la alta concentración de glucocorticoides.

Las *vías aferentes* tienen diversas procedencia y destino. De una parte, están los órganos sensoriales y su integración cortical, que actúa directamente sobre el hipotálamo. De otra, intervienen una serie de fibras somáticas y vegetativas que circulan por la cadena ganglionar simpática paravertebral, estableciendo arcos reflejos y comunicaciones a muy diversos niveles y que pueden introducirse en la médula espinal participando en sinapsis con neuronas simpáticas o bien ascendiendo hacia los centros superiores a través de los fascículos anterolaterales. Estas fibras se encargan especialmente de transmitir las sensaciones de distensión de vísceras huecas (barorreceptores, ganas de orinar o defecar) o de la cápsula de algunos órganos (hepatomegalia).

El *hipotálamo*, como centro integrador, se configura en forma de pequeños núcleos de neuronas con axones cortos y múltiples interconexiones. Una de sus características principales es la gran resistencia a perder el control de sus funciones, a pesar de sufrir lesiones importantes. La sintomatología clínica derivada de estas alteraciones origina los síndromes hipotalámicos.

Aspectos funcionales

Acciones. La del simpático está encaminada a modificar la homeostasis del organismo como respuesta adaptativa a situaciones de estrés. Desde el punto de vista cardiocirculatorio, aumenta la frecuencia cardíaca y las contracciones miocárdica y vascular, regulando así el gasto cardíaco y el tono vascular. De sus acciones endocrinometabólicas destacan la rápida producción de glucosa para combatir la hipoglucemia o la movilización de energía mediante el estímulo de la lipólisis. Para cumplir sus funciones, en los distintos órganos deben existir los correspondientes receptores, como los betaadrenérgicos, que suelen inhibir la contracción de la musculatura lisa (broncodilatación, por ejemplo), si bien hay beta-1 y beta-2 con actividad diferenciada. El propranolol bloquea los beta-1 y beta-2, pero el atenolol sólo bloquea los receptores beta-1. Los receptores alfa-adrenérgicos estimulan la musculatura lisa. El *sistema parasimpático* tiene una acción más relacionada con procesos de conservación y ahorro energético. Así, por ejemplo, favorece la digestión y absorción de alimentos.

Neurotransmisores y receptores. Para el sistema simpático, el principal neurotransmisor postganglionico, como se ha indicado, es la *noradrenalina*. El neuropéptido Y ejerce una acción complementaria impor-

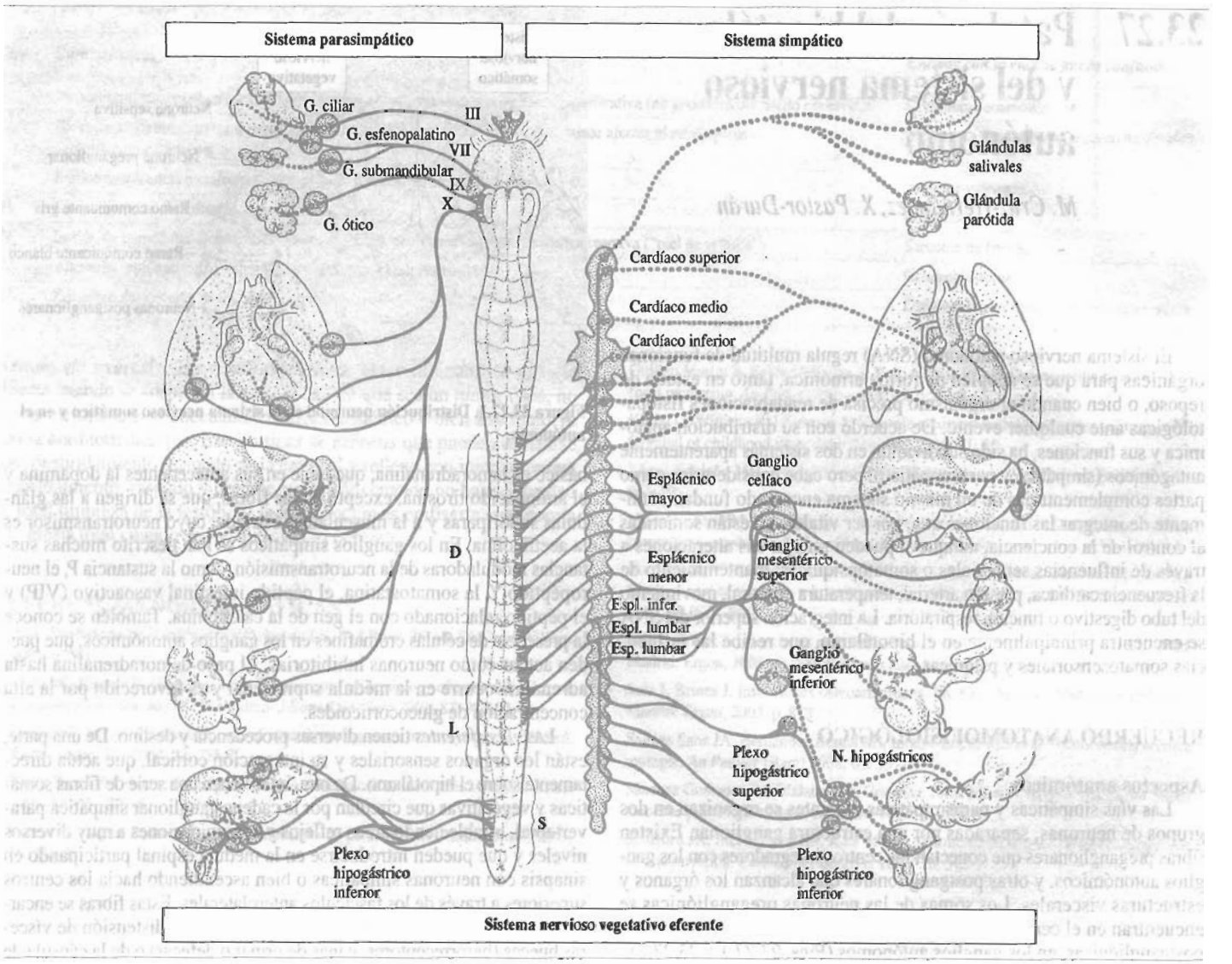


Figura 23.27.2. Esquema de la composición del sistema nervioso autónomo.

tante, facilitando la transmisión sináptica autonómica y posiblemente intervengan otros cotransmisores. La acción local de la noradrenalina en las terminaciones nerviosas es amplificada merced a la transformación que sufre en la médula suprarrenal. La conversión en adrenalina es efecto de la enzima fenil-etanol-amina-N-metil-transferasa. La secreción al torrente circulatorio generaliza su acción sobre todos los territorios de la economía. En el sistema parasimpático, el neurotransmisor es la *acetilcolina*. Sus receptores principales son de dos tipos: muscarínicos y nicotínicos. Los primeros se pueden encontrar en las células de la musculatura lisa, en los nódulos sinusal y auriculoventricular del corazón y en las glándulas de secreción exocrina. Los segundos están situados en los ganglios autonómicos parasimpáticos y en las placas motoras de la musculatura estriada esquelética. Los péptidos vasoactivos pueden actuar como cotransmisores de la acetilcolina.

A nivel hipotalámico intervienen una serie de sustancias que pueden modular la función neurotransmisora, además de las anteriormente citadas. Entre ellas cabe destacar la serotonina, la histamina, la sustancia P y todo el grupo de las neurohormonas (Cuadro 23.27.1). Es un terreno de continua evolución en la neurociencia. Por ejemplo, se conocen nuevas posibilidades de comunicación interneuronal, como es el sistema de los *endocannabinoides o cannabinoides endógenos*. Intervienen en el control del apetito y, por tanto, de la obesidad, en el vómito, dolor y ansiedad. Tienen la particularidad de operar, no desde la neurona presináptica a la postsináptica, sino al revés, por lo que inhiben la secreción de un neurotransmisor, como el GABA. Así como otros neurotransmisores antes citados son hidrosolubles y se almacenan en vesículas, los endocannabinoides son lípidos y no se almacenan sino que se sintetizan y liberan con gran rapidez. Es posible que un trastorno en la liberación de estos endocannabinoides o una deficiencia de sus receptores pueda explicar algunos tipos de dolor crónico y el síndrome de estrés postraumático. Un antagonista del CB1 parece eficaz en el control de la obesidad, lo mismo que los análogos del tetrahidrocannabinol alivian el dolor, los vómitos en oncología por la quimioterapia y la ansiedad. Hay relación con otros neurotransmisores, como glutamato, acetilcolina y dopamina, que producen liberación de endocannabinoides.

Cuadro 23.27.1. Neuromensajeros o neurotransmisores

Adrenalina. Noradrenalina. Acetilcolina
- Dopamina. Serotonina. Histamina. Octopamina. Feniletanolamina
- Aminoácidos: gaba, gabob, glutamato, aspartato, glicina, taurina

Opiomelanocortinas: hormona estimulante de los melanocitos*. Beta y gammalipotropina
Péptidos opioides endógenos: beta y alfa endorfina. Leucina-encefalina. Metionina-encefalinas. Dinorfinas A y B
Hormonas hipotalámicas: vasopresina. Somatostatina. Occitocina. TRH. LHRH

Otras hormonas: GH, prolactina, andrógenos, estrógenos, corticoides, etc.
Otros neuropéptidos: sustancia P, angiotensina II, neurotensina, bombesina, PIV o VIP, péptido delta inductor del sueño, gastrina-colecistocinina, bradicinina, glucagón, carnosina
Función pineal. Melatonina**
Otros aspectos: sistema purinérgico y nitrérgico. Endocannabinoides

*Las primeras son prohormonas que dan lugar a los péptidos opioides endógenos.
**Índice de la función adrenérgica, indicador de los efectos de la luz, inmunorregulación, acción antiestrés (modulador de la liberación de catecolaminas).

Desarrollo

El SNA deriva embriológicamente de la cresta neural con destacada intervención de algunos factores de transcripción (MASH1, PHOX) y el factor de crecimiento nervioso (NGF). Las células simpáticas ganglionares derivan de los neuroblastos y, al principio, de las simpatogonias o células simpáticas primitivas. Esta emigración convierte al SNA en un intermediario entre el SNC y la mayoría de órganos. Para lograr esta función precisa durante su desarrollo de una serie de condiciones. En primer lugar, es imprescindible la integridad de las fibras pre y postganglionares. La lesión de alguna de ellas conlleva el fracaso en su completo desarrollo. Para el sistema simpático es imprescindible la presencia del factor de crecimiento nervioso; sin embargo, las neuronas del sistema parasimpático parecen depender de otro tipo de factor proteico aún no bien conocido, segregado por células de estirpe epitelial. Algunas células primitivas forman los feocromoblastos, que dan lugar a las células cromafines y, a la larga, constituyen la médula suprarrenal. En el feto y lactante predomina el tejido cromafín extrasuprarrenal pero, más adelante, predominan la médula suprarrenal y ganglios.

Existen datos que hablan de la *inmadurez relacionada con la edad* del SNA: los embriones de 13 semanas tienen un corazón sensible a la acetilcolina y a la atropina, pero la intensidad de sus efectos no es tan llamativa como en la vida extrauterina; la bradicardia fetal, coincidente con la contracción uterina, puede ser debida a un estímulo vagal, ya que se revierte por acción de la atropina. Los RN prematuros, en buena parte por inmadurez del SNA, manifiestan arritmia cardíaca, apneas y dificultad para una termorregulación correcta. En ciertas enfermedades infantiles ocurren respuestas farmacológicas anómalas, como hipersensibilidad a la atropina (síndrome de Down) o respuesta exagerada a los adrenérgicos (fenilcetonuria).

EXAMEN FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

A pesar de toda la información de que se dispone sobre el SNA, no se cuenta actualmente con suficientes pruebas de laboratorio para valorar su función si bien, a propósito de la patología, se verá el interés del estudio de los principales *metabolitos de las catecolaminas*, el ácido homovanílico (procede de la dopamina) y el ácido metoxi-hidroximandélico, generado en el metabolismo de la noradrenalina y adrenalina. Por ello hay que recordar una serie de procedimientos clínicos o reflejos, un tanto olvidados, hasta que se difundan pruebas genéticas, como ya existen para la disautonomía familiar o las neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas.

Reflejos cardiovasculares

Maniobra de Valsalva. Consiste en colocar al paciente en decúbito supino o sentado y se le indica que realice una espiración forzada de 7 a 15 segundos contra resistencia tras una inspiración máxima. La respuesta puede valorarse clínicamente o mediante ECG durante un minuto. Se recomienda repetir la prueba dos o tres veces. Inicialmente aparece taquicardia y vasoconstricción periférica, seguida de una elevación de la presión arterial. Al cesar el estímulo, sobreviene una respuesta bradicárdica. Mediante el ECG, se define el índice de Valsalva como el cociente establecido entre el intervalo R-R más largo de la fase postesfuerzo, y el más corto durante la fase de espiración forzada.

Arritmia sinusal respiratoria. Es un fenómeno fisiológico que, en la patología vegetativa, puede acrecentarse. Consiste en una taquicardia durante la inspiración seguida de una bradicardia durante la espiración. Igual que en el caso anterior, el componente del SNA que interviene en este reflejo es casi exclusivamente parasimpático, ya que se bloquea por la acción de la atropina.

Índice 30:15. Se calcula a través de las variaciones de la longitud R-R del ECG que tienen lugar cuando el niño cambia de posición de decúbito al ortostatismo. Al incorporarse, se produce una aceleración de la frecuencia cardíaca, que tiene su máximo en el latido 15. A partir de ahí se produce un enlentecimiento que alcanza su máximo en el latido 30 y, posteriormente, la frecuencia cardíaca vuelve al valor basal. En este reflejo intervienen el parasimpático y simpático. El resultado se expresa en forma de cociente entre la longitud del intervalo R-R en el latido 30 y el mismo en el latido 15.

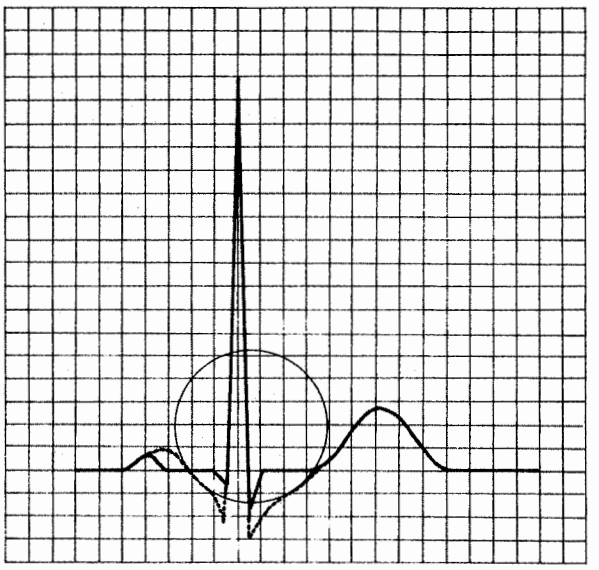


Figura 23.27.3. ECG ortostático. Nótese en línea punteada el descenso de los espacios ST y PR.

Variaciones posturales de la presión arterial. Tras la toma de TA, hay que tomarla de nuevo a los 2 minutos de la incorporación. Se valora la diferencia entre la presión en decúbito y la ortostática, siendo los valores, por lo general, negativos. Descensos de la presión sistólica superiores a 20-30 mmHg o de la presión diastólica superiores a 15 mmHg pueden considerarse anormales.

Valoración de la presión arterial tras un ejercicio isométrico. Por lo general, se utiliza un dinamómetro manual y, tras explorar la fuerza muscular máxima del niño, se le solicita que mantenga un 30% de dicha fuerza durante 3 a 5 minutos. Cada minuto se va determinando TA. La respuesta normal consiste en un incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca por efecto del simpático y parasimpático, respectivamente. Interesa anotar la diferencia entre la TA basal y la obtenida en ejercicio. El ECG puede mostrar alteraciones propias de ortostatismo: al incorporar al paciente, hay descenso de los espacios PR y ST, e incluso negatividad de la onda T (Fig. 23.27.3).

Reflejos vasomotores

Reflejos de actividad simpática. Al sumergir una mano en agua caliente y observar la mano contralateral, en ésta deberá aparecer una vasodilatación con un incremento del flujo sanguíneo. Al aplicar hielo en el cuello o en el brazo, la respuesta es una vasoconstricción con reducción del flujo sanguíneo en el antebrazo homolateral y un aumento de TA.

Inyección intradérmica de histamina. Debe producir, en condiciones normales, una respuesta de gran eritema doloroso en llamarada. La ausencia de dolor, piloerección y eritema, es típica de lesión autonómica.

Respuesta sudoral

Se realiza irradiando al paciente con un foco de calor hasta que se consigue un aumento de su temperatura central de un grado centígrado. Pincelando la piel con una solución de yodo-almidón, las zonas cutáneas con secreción sudoral aparecerán coloreadas (*test de Minor*). En las palmas de manos y plantas de los pies es mejor aplicar una solución de ninhidrina al 1%. Se pincelan éstas con la solución indicada y luego son apoyadas en un papel blanco, que se seca en una estufa a 110 °C, adquiriendo un color violeta (*prueba de la ninhidrina*). En casos patológicos aparecerán áreas de anhidrosis sin pigmentación, cuya distribución

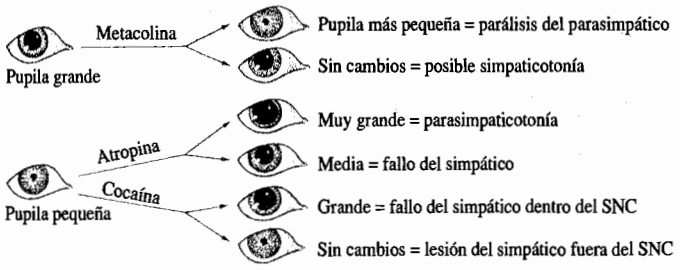


Figura 23.27.4. Semiología del tamaño pupilar.

puede ser de utilidad para la localización de las lesiones. Si la lesión simpática es postgangliónica, la inyección local en una zona anhidrótica de un agente colinérgico, como la pilocarpina, no producirá sudoración. Sin embargo, si la lesión es central o preganglionar, se producirá una diaforesis localizada en la zona de punción.

Reflejo de lacrimación

Sirve para estudiar la función parasimpática. Tras estimular la lacrimación debe empaparse en un período máximo de cinco minutos un área cuadrada de 12 mm de anchura de una tira de papel de filtro. Al mismo tiempo, suele existir una disminución de la secreción de saliva.

Reflejos pupilares

Están resumidos en la Figura 23.27.4.

Otros reflejos. La compresión ocular o el masaje carotídeo serviría también para explorar la función autonómica, pero su aplicación puede producir complicaciones, como un paro cardíaco reflejo, por lo que no es recomendable su uso. La función pilomotora puede ser estudiada mediante la estimulación por rascado (liberación autónoma de histamina) o por la aplicación de frío. La respuesta es exclusivamente de tipo simpático, apareciendo una piloerección ("piel de gallina"). Su ausencia indica lesión simpática y es de cierta utilidad para la determinación clínica de niveles medulares.

PATOLOGÍA AUTONÓMICA FUNCIONAL

Los síndromes autonómicos funcionales son frecuentes en el niño, ya que una de sus características es la labilidad del SNA aún inmaduro y su regulación. Aparecen signos de fracaso autonómico en el curso de diversas enfermedades, en especial nerviosas, alérgicas, nutricionales o infecciosas, en las que cada paciente responde de una manera distinta. El aspecto más frecuente, pero más delicado, es la interrelación con la patología psicosomática.

Patología psicosomática. Se admiten tres categorías de trastornos psicosomáticos: 1) trastornos somatomorfos con sintomatología somática, pero sin control consciente y ausencia de hallazgos clínicos que justifiquen el cuadro, comprendiendo la hipocondría, el trastorno de conversión o histeria, el trastorno dismórfico (considerar anormal su físico), trastorno de somatización y dolor somatomorfo. La presentación clínica posible es numerosa: dolor abdominal, algias torácicas funcionales, vómitos sin causa orgánica, potomanía, espasmo del llanto o sollozo, prurito, dermografismo muy acusado, erupciones diversas, alopecia, sudoración excesiva difusa, falta de medro, o bien, obesidad. 2) Trastornos psicofisiológicos debidos a que el conflicto psíquico complica la evolución de la enfermedad por su intensidad o recurrencia, como puede suceder en el eczema, asma o el llamado intestino irritable. 3) Patología falsa o facticia en donde los síntomas somáticos y psíquicos son controlados de manera consciente por el paciente, considerando tal vez que, al ser tratado como paciente puede tener alguna recompensa. El ejemplo más conocido es el síndrome de Münchausen.

Es difícil establecer las fronteras entre patología psicosomática y autonómica, lo mismo que con trastornos psicológicos diversos. La psiconeurobiología va comprendiendo mejor por qué se producen estos trastornos, en parte a través de modificaciones hormonales (psiconeuroendocrinología) e inmunológicas (psicoinmunología), como intenta resumir la Figura 23.27.5. A pesar de sus dificultades, el pediatra debe tener algunas nociones sobre el *cuidado de los niños y adolescentes con patología psicosomática*, que comprenden: ayuda al niño y su familia paras mantener una actividad normal, evitando que caiga en una invalidez; advertir a los padres sobre la verdadera naturaleza de los trastornos, requiriendo la colaboración del especialista en psicología o paidopsiquiatría si fuera precisa; no menospreciar su importancia y menos tratar al niño como un impostor; descartar cualquier tipo de patología somática o psicosocial, como puede ser el maltrato y el abuso sexual; indagar en la historia clínica completa si hay otros miembros de la familia con alteraciones similares, ya que la patología psicosomática suele repetir en determinadas familias; evitar el abuso de psicofármacos a no ser que dominen síntomas intensos de tipo depresivo o de ansiedad.

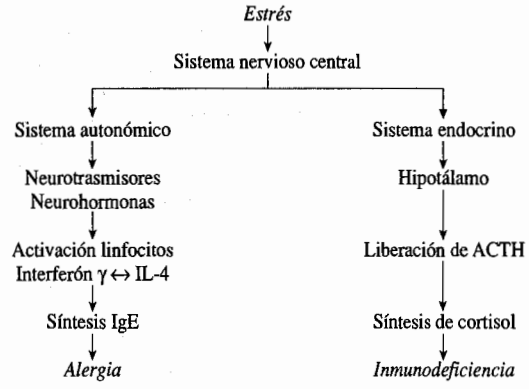


Figura 23.27.5. Justificación parcial de la cadena fisiopatológica que relaciona el SNC con la patología inmune. La secuencia patogénica en la alergia puede ser inhibida por los péptidos opioides endógenos.

Labilidad vegetativa. Es un término poco utilizado en la actualidad, entre otras razones porque "vegetativo" tiene otros significados, como cuando se aplica al coma irreversible o bien en inglés, donde los *vegetative disorders* abarcan la rumiación, la pica, la enuresis, la encopresis y los trastornos del sueño. Esta clásica labilidad del SNA se aprecia en todo caso en niños cuya anamnesis demuestra una mayor predisposición a fenómenos autonómicos y una respuesta exagerada frente a diversos estímulos. Son frecuentes en ellos las crisis de vómitos, diarrea y distermias.

Distonía autonómica. Estaría definida por la repetición frecuente de la citada sintomatología, conjuntamente con anomalías psicológicas. El desencadenante puede ser un simple foco infeccioso de vías altas o una intolerancia alimentaria, sobre un niño con un importante estrés psíquico, como puede ser una mala adaptación escolar. Las manifestaciones clínicas suelen ser mixtas, simpáticas y parasimpáticas, asociando, por ejemplo, crisis de dolor cólico abdominal con un cuadro de hipotensión ortostática.

Síncope. Entre otras causas, puede representar el grado máximo de disfunción autonómica, generalmente por predominio vagal, con una pérdida de conciencia de aparición aguda y curso transitorio, por lo general de corta duración (véase cap. 23.5). El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta todas las posibilidades, ya que su origen puede ser cardíaco por disritmia (taquicardia ventricular o bloqueo auriculoventricular completo), neurológico (epilepsia, espasmos del llanto), metabólico (hipoglucemia) o psiquiátrico (neurosis histérica) como se verá en otros capítulos. Es frecuente en adolescentes con hipotensión ortostática y se manifiesta especialmente tras un cambio brusco de posición. Por lo general, existe una clínica premonitoria con adinamia, palidez, sudoración, disforia y sensación de pérdida de visión. En su manifestación plena, el paciente suele desplomarse, apareciendo midriasis, trismus, hiperpnea y bradicardia con desconexión ambiental. En ocasiones existen unos pequeños movimientos clónicos que obligan a descartar, mediante EEG, una crisis comicial.

Síndrome de abstinencia neonatal a drogas. La clínica autonómica es típica: hiperpirexia, diaforesis, epifora, dermografismo, diarrea, apetito desmesurado, bostezos y estornudos.

Migraña. Se acompaña de un cortejo autonómico con fenómenos de vasoconstricción y vasodilatación de estructuras intra y extracraneales. Los beta bloqueantes, como el propranolol, han demostrado alguna eficacia en la prevención de los ataques de migraña (véase cap. 23.15).

Eritromelalgia. Aunque rara, puede verse en la infancia en forma de episodios de eritema doloroso recidivante de manos y, sobre todo, de pies con sensación de quemadura y desencadenados generalmente por el calor. En el lactante llama la atención el llanto persistente de causa inexplicable. Por lo general, no se encuentra la causa, siendo clasificada como un trastorno disautonómico idiopático pero, en ocasiones, se observa en procesos patológicos, tales como colagenosis, vasculitis y poliglobulias. En algunos casos la clínica regresa lentamente, mientras que en otros las molestias son continuas y progresivas. Las medidas generales incluyen la analgesia y evitar temperaturas extremas. Se ha propuesto el *tratamiento* con propranolol y nitroprusiato sódico. A veces es útil la carbamazepina.

Fenómeno de Raynaud. Tiene cierto parecido con la entidad anterior. Consiste en una vasoconstricción paroxística de las arteriolas de los dedos. Se desencadena con el frío o con las emociones (véanse caps. 4.12 y 17.13).

Síndrome del reflejo gustolacrimal. El paciente lagrimea y padece rinorrea a consecuencia de estímulos que normalmente inducen la salivación, como es la ingestión de alimentos. En la mayor parte de los casos se debe a una lesión del facial que, al regenerarse, unifica el trayecto de las fibras preganglionares que inervan la glándula lacrimal con las fibras parasimpáticas de las glándulas salivales.

Hiperhidrosis. En su forma idiopática (axilas, manos y pies, especialmente) es uno de los síndromes autonómicos más frecuentes, aunque deben ser descartadas otras numerosas etiologías, desde la ansiedad al hipertiroidismo. La *medicación* utilizada es numerosa, incluida la toxina botulínica. Puede requerir tratamiento quirúrgico sobre el simpático cervical.

PATOLOGÍA AUTONÓMICA CONGÉNITA

Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)

Es debida a una transmisión hereditaria de tipo AR (locus génico 3q31-q33) con marcado predominio en las etnias judías procedentes del Este de Europa. Se caracteriza por un fallo global de las funciones autonómicas, junto con alteraciones sensoriales periféricas, motoras y trastornos del comportamiento. Dado que en un 25% de los pacientes afectos se ha detectado la disminución de los niveles de catecolaminas y la ausencia de la dopamina-beta-hidroxilasa, enzima encargada de transformar la dopamina en noradrenalina, algunos la consideran como una metabolopatía.

Anatomía patológica. Los ganglios simpáticos son de menor tamaño y con escasas neuronas, que muestran un elevado contenido de tirosina hidroxilasa en su interior. En la lengua las neuronas y axones de la submucosa escasean y las papilas gustativas son muy rudimentarias. La biopsia de nervios periféricos muestra la disminución de fibras amielínicas (que transmiten el dolor, la temperatura y el gusto), aunque también pueden existir anomalías de las fibras aferentes mielínicas.

Sintomatología. Se comprueba disminución del lagrimeo, hiperhidrosis, frialdad acra, deficiente regulación de la TA con tendencia a la hipotensión ortostática, fases de diarrea y otras de estreñimiento, control deficiente de la temperatura y dermografismo. Las alteraciones sensoriales vienen definidas por la insensibilidad al dolor, anestesia corneal, disestesia y ageusia. Los signos motores se caracterizan por incoordinación motora, hipotonía, hiporreflexia, trastornos de la marcha, deglución dificultosa y disartria. Entre las alteraciones psicológicas destacan la presencia frecuente de espasmos afectivos respiratorios, inestabilidad emocional, trastornos de conducta y retraso mental en algunos casos.

Manifestaciones paroxísticas. Pueden ocurrir crisis autonómicas en forma de vómitos cíclicos, incoercibles durante 2-3 días o más, asociados incluso a hematemesis; dolor abdominal por distensión gástrica; sudoración profusa; hipertensión arterial y distrés respiratorio. Casi en la mitad de los pacientes existen convulsiones (a veces por hipertermia o por espasmo del sollozo). La hipertermia puede alternar con hipotermia.

Complicaciones. Parte de ellas son de tipo respiratorio. Existe una insensibilidad de los quimiorreceptores para detectar la hipoxia (en forma congénita y aislada es trastorno característico del *síndrome de Ondine*). Por ejemplo, ante una neumonía, cuesta ver la presencia de taquipnea y de auscultar estertores a causa de la escasa excursión ventilatoria, de forma que el paciente puede empeorar rápidamente sin una exploración llamativa de dificultad respiratoria. Los vómitos frecuentes y las dificultades para deglutir facilitan las neumonías por aspiración, cuya repetición va produciendo atelectasias y bronquiectasias; éstas abocan a una insuficiencia respiratoria crónica, que acostumbra a ser la causa final de muerte, a menudo antes de la pubertad. La hipotonía muscular posibilita la formación frecuente de escoliosis.

Diagnóstico. Es difícil y debe recordar las variaciones con la edad. Dos datos clínicos muy característicos son la ausencia de papilas gustativas, adquiriendo la lengua un aspecto liso, y la incapacidad de producir un llanto con abundantes lágrimas. Entre los *exámenes de laboratorio* destaca la prueba genética, la disminución de la enzima dopamina-beta-hidrolasa y la negatividad de las pruebas de la histamina y de la metacolina. En orina hay disminución de ácido vanilmandélico y aumento de ácido homovanílico. El EEG pone de manifiesto alteraciones inespecíficas. Las pruebas funcionales (metacolina, histamina) confirman la disfunción autonómica y la biopsia del nervio sural, las alteraciones anatomopatológicas características.

Tratamiento. Los procesos respiratorios y digestivos serán tratados de forma enérgica. Los vómitos suelen responder a la clorpromazina o al betanecol. Por lo que respecta a la anestesia, es muy importante normalizar el estado hidroelectrolítico el día antes de la intervención, ya que, por lo general, suele ser precario. Es conveniente evitar cualquier tensión psíquica, puesto que puede desencadenar una crisis. Se utilizarán benzodiazepinas con cuidado, evitando la premedicación con mórficos y narcóticos. Debe insistirse en el cuidado ocular, mediante pomadas de protección corneal o lágrimas artificiales, y en la prevención de accidentes dada la marcada insensibilidad al dolor. En algunos casos se ha comprobado una buena respuesta (normalización de TA y reflejos pupilares) con la administración de gammaglobulina EV. Se ha propuesto el tratamiento con GH (Kamboj, 2004).

Síndrome de Allgrove. Es considerado como una forma tardía, de aparición generalmente en la adolescencia, de disfunción autonómica familiar (locus en 12q13). La sintomatología está presidida por las 4 A: "adrenal insuficiencia, autonómica disfunción, acalasia y alácrima".

Acalasia. Se define como una anomalía en la *inervación parasimpática del esófago* con degeneración del plexo de Auerbach. Los pacientes muestran una dificultad progresiva a la deglución y vómitos recidivantes. Los niños mayores relatan en la anamnesis una disfagia inicial a líquidos que, posteriormente, se hace también a sólidos. La etiología es desconocida, pero se proponen también factores genéticos. El diagnóstico por la imagen demuestra unas contracciones esofágicas débiles, sin que el esfínter esofágico inferior se relaje. El esófago está ensanchado en su extremo proximal y se va estrechando a medida que desciende, finalizando antes del esfínter en una imagen "en punta de lápiz". La manometría indica un aumento de la presión intraesofágica basal. La biopsia en los niños no demuestra anomalías histológicas de los plexos nerviosos, pero aparecen posteriormente en la edad adulta. El tratamiento consiste en dilataciones. Un síndrome bien definido asocia "acalia, megaesófago, alacrimia e insuficiencia suprarrenal", como expresión de una

afectación del simpático, parasimpático y suprarrenales (déficit marcado de glucocorticoides y parcial de mineralocorticoides).

Cálasia. Situación contraria a la anterior, a causa de una atonía del esfínter cardioesofágico. La clínica se manifiesta con vómitos y regurgitaciones recidivantes que dan lugar a una esofagitis por reflujo. El componente autonómico se manifiesta por un hipoperistaltismo.

Megacolon aganglionico (enfermedad de Hirschsprung). Esta enfermedad tiene unas bases anatomo-fisiológicas similares a la acalasia. También existe un componente hereditario, ya que es más frecuente en hermanos de pacientes afectos. En este caso existe una marcada *hipoplasia del plexo mioentérico* y, consecuentemente, de las células ganglionares parasimpáticas, que facilitan su relajación (véase cap. 15.35). Hay un grupo de afecciones con trastornos similares por una detención de la migración cráneo-caudal de las células de la cresta neural o *neurocristopatías*, tales como: síndrome de Ondine por hipoventilación central, megacolon agangliónico, carcinoma medular de tiroides, neuroblastoma, feocromocitoma, neurofibromatosis.

Insensibilidad congénita al dolor. Forma parte de las *neuropatías autonómicas*, junto con la distrofia simpática refleja, la neuropatía del plexo mientérico (megacolon agangliónico) y la disautonomía familiar. Se ha descrito una mutación del receptor TrkA para el factor de crecimiento nervioso, NGF, con locus en 1q21-q22. Aunque este síntoma puede ser común con otros procesos y, en especial, con una serie de neuropatías desmielinizantes, puede aparecer como una entidad clínica aislada. Es hereditario, pero de transmisión variable o mal conocida, apareciendo ya en el lactante y con más frecuencia en niños que en las niñas. Se acompaña de anhidrosis (crisis de hipertermia) y, sobre todo, de las consecuencias de la insensibilidad a las sensaciones térmicas y dolorosas: traumatismos repetidos, quemaduras. El sustrato anatomopatológico es parecido al de la enfermedad de Riley-Day: disminución marcada o falta de fibras nerviosas amielínicas conductoras de los estímulos nociceptivos (calor, dolor), junto con las funciones autonómicas.

PATOLOGÍA AUTONÓMICA ADQUIRIDA

Distrofia neurovascular o simpática refleja. Suele ser adquirida generalmente por niñas en edad escolar tras sufrir un traumatismo, pero también puede verse en niños y el traumatismo puede faltar o pasar desapercibido, ya que puede ser una agresión mínima repetida, como en la práctica del ballet, o bien un choque psíquico con motivo del divorcio o desaparición de un familiar. Se caracteriza por dolor en las extremidades, en ocasiones muy intenso, con características de quemazón o causálgico, con tumefacción e impotencia funcional. En la misma zona dolorosa aparecen manifestaciones vegetativas en forma de piel moteada, fría y con exceso de sudoración, lo que ayuda a descartar una osteomielitis. La radiografía convencional y la gammagrafía muestran signos de osteoporosis. La termografía también es útil. Los exámenes de laboratorio son normales o negativos. El curso es prolongado, pudiendo dar lugar a una atrofia de la piel, de los tejidos blandos y contracturas, aunque con una terapéutica correcta suele regresar lentamente. *Tratamiento:* fisioterapia progresiva, explicando la causa y su pronóstico. A veces es necesaria una psicoterapia formal. Como recurso extremo se recurre al bloqueo simpático.

Síndrome de Shy-Drager. Corresponde a una disfunción autonómica en procesos degenerativos del SNC con afectación de ganglios simpáticos y astas laterales de la médula en zonas superiores. La sintomatología está presidida por la hipotensión ortostática, junto con alteraciones del tubo digestivo y de las pupilas.

Hipotensión neurogénica. Sería una forma paucisintomática de la anterior, asociándose con síndrome de fatiga crónica. Responde a la fluorocortisona.

Pandisautonomía idiopática aguda. Es una entidad rara descrita en niños y adultos que cursa con instauración de hipotensión ortostática, anomalías del tránsito digestivo, retención urinaria, alteración de los reflejos pupilares, hipohidrosis y disminución de la secreción salival. A diferencia de la enfermedad de Riley-Day, las funciones sensoriales y motoras se mantienen y, en la mayoría de casos, se presenta una tendencia a mejorar. En algunos casos se ha relacionado con alguna infección aguda (mononucleosis infecciosa), a modo de una polineuropatía autonómica pura. La terapéutica puede incluir la administración de metacolina y pilocarpina.

Disautonomía secundaria en enfermedades generales y neurológicas

La neuropatía autonómica debe tenerse en cuenta en los niños diabéticos, aunque es más rara que en el adulto. Un cortejo autonómico acompaña igualmente a algunas enfermedades de tipo inmunoalérgico.

Síndrome de Guillain-Barré. Asociado a la debilidad muscular e hiperalgesia, se puede encontrar sudoración, retención urinaria, taquicardia, hipotensión ortostática o hipertensión. En ciertas formas que afectan predominantemente a los pares craneales altos, como el *síndrome de Miller-Fisher*, aparecen trastornos de lacrimación y de la inervación pupilar con midriasis fija arreactiva (véase cap. 23.23).

Intoxicaciones. En algunas destaca el efecto atropínico que produce una inhibición parasimpática, especialmente de los receptores muscarínicos, pero en ocasiones se pueden afectar los receptores de tipo nicotínico. La causa puede deberse a la ingestión de plantas con derivados de la belladona o por gran número de fármacos con efectos anticolinérgicos.

Cardiomiopatía por vincristina. La toxicidad de este fármaco afecta también al SNA, donde provoca diversos síntomas, como los de tipo vagal: bradicardia y arritmia respiratoria sinusal.

Setas venenosas. Como la *Amanita pantherina*, producen bloqueo parasimpático con xerosis, midriasis arreactiva y visión borrosa por trastorno de la acomodación. Puede aparecer fiebre, taquicardia, náuseas, vómitos y un exantema escarlatiniforme muy tenue. A veces se asocian fenómenos de bloqueo nicotínico con debilidad muscular, disartria, disfagia y un estado confusional. El tratamiento de elección será neostigmina a dosis de 0,025 a 0,08 mg/kg/dosis. De existir un cuadro de agitación psicomotriz acompañante, es mejor la utilización de fisostigmina a dosis de 0,01 a 0,03 mg/kg/dosis por vía IM (véase cap. 25.7).

Encefalopatía neonatal. Las alteraciones autonómicas difieren según la gravedad del síndrome. En los cuadros leves, debido a la hipersecreción adrenérgica durante el parto, el neonato presentará actividad simpática aumentada: taquicardia, pupilas dilatadas, pero normorreactivas, y disminución de las secreciones mucosas orofaríngeas y braquiales. Si el cuadro es de intensidad moderada o grave, existe hiperactividad parasimpática: bradicardia, miosis, hipersecreción mucosa en vías respiratorias y boca e hipermotilidad intestinal (véase cap. 2.14).

Acrodinia. El mercurio afecta, en algunos niños predispuestos de forma predominante, al SNA dando lugar a una clínica característica de la intoxicación crónica, actualmente poco conocida: alteraciones generales, como fotofobia, anorexia, pérdida de peso, irritabilidad y debilidad muscular; síntomas cutáneos, con hiperhidrosis, sudamina y enrojecimiento de las partes acras (nariz, manos y pies), descamación y uñas quebradizas; síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipertensión arterial); síntomas neuromusculares (hipotonía, posturas abigarradas, dificultades para la deambulación, temblores, parálisis fláccidas y disminución o abolición de los reflejos); trastornos sensoriales y psicológicos, en especial dolores distales, de ahí su nombre, con parestesias, prurito y malhumor. El diagnóstico se basa en la determinación de mercurio en la orina. El tratamiento específico consistirá en aumentar la eliminación con el dimercaprol.

Infecciones. Pueden acompañarse de signos vegetativos manifiestos. Una de ellas es la *enfermedad de Chagas*, en la que el *Tripanosoma cruzi* destruye el plexo mioentérico (Meissner-Auerbach) y los ganglios parasimpáticos, lo que tiene como resultado la producción de dila-

Cuadro 23.27.2. Neurohormonas reguladoras directas

Neurohormona	*Lugar principal*	*Acción principal*
Corticoliberina (CRH)	Parte parvocelular del núcleo paraventricular	Estimula liberación de corticotropina (ACTH)
Gonadoliberina (LRH)	Región preóptico-septal	Estimula liberación de gonadotrofinas
Tiroliberina (TRH)	Área dorsal del núcleo supraquiasmático y otras	Estimula liberación de tirotropina (TSH) Aumenta prolactina
Somatoliberina (GRH)	Núcleo arcuato	Estimula secreción de somatotropina (GH)
Somatostatina (GHIF)	Núcleo periventricular	Inhibe secreción de GH (inhibe ACTH, TSH y otras)
Factor inhibidor de prolactina (PIF)	Núcleo arcuato	Inhibe secreción de prolactina
Factor liberador de prolactina (PRF)		Estimula secreción de prolactina

tación esofágica, bronquial, conductos salivales, uréteres y megacolon agangliónico, hasta en el 10% de los pacientes. El *tétanos* se caracteriza por hiperactividad simpática, que produce hipertensión, taquicardia, hiperhidrosis y labilidad en la regulación de la TA. El *botulismo* ofrece inicialmente un cuadro similar a la intoxicación atropínica con trastornos de acomodación, midriasis fija y ausencia de salivación y sudor. La toxina botulínica se prescribe en la hiperhidrosis rebelde. Como dato diferencial importante está la progresiva y grave afectación motora de los pares craneales (diplopía, ptosis, parálisis de la musculatura lingual) manteniendo un buen nivel de conciencia.

Traumatismos

Sean extrínsecos (por accidentes) o intrínsecos (por compresión de estructuras vecinas), pueden dar lugar a síndromes autonómicos:

Síndrome de Bernard-Horner. Por lesión del simpático cervical, cursa con ptosis palpebral debida a la debilidad del músculo elevador del párpado, miosis por afectación de las fibras dilatadoras de la pupila, enoftalmos y anhidrosis homolateral. Más raramente se asocian cambios de coloración, lagrimeo, hemiatrofia, alopecia unilateral y heterocromía del iris, siendo este último un hallazgo propio de las formas congénitas. Deben investigarse lesiones que se originen en la médula espinal cervical o torácica alta, mediastino posterior y cuello.

Síndrome de Adie. Asocia arreflexia rotuliana con midriasis muy poco reactiva a la luz, pero sí a la acomodación, siendo muy sensible a la instilación de parasimpaticomiméticos. En ocasiones se asocia anhidrosis del tronco. Al ser un trastorno benigno, no procede una búsqueda etiológica exhaustiva.

SÍNDROMES HIPOTALÁMICOS PEDIÁTRICOS

El hipotálamo por delante se relaciona con el quiasma óptico, la lámina terminal y el infundíbulo; por detrás con el tálamo, la fóvea interpeduncular y el *tuber cinereum*; a ambos lados la cápsula interna, la base de los pedúnculos y la sustancia innominada; por arriba, con el tercer ventrículo y, por debajo, con la hipófisis. Una gran cantidad de procesos congénitos o adquiridos pueden lesionar estas estructuras y, por extensión, al hipotálamo, dañando sus funciones. Una de ellas es la de regulador neurohormonal. Muchos factores estimuladores o inhibidores de la secreción de hormonas hipofisarias se sintetizan en las neuronas hipotalámicas, alcanzando su destino merced al sistema de vascularización sinusoidal (Cuadro 23.27.2). El otro grupo de funciones importantes son las relacionadas con el SNA: control de la temperatura corporal, regulación de la sed, hambre o saciedad (secundariamente, control de la ingesta calórica), funciones viscerales (cardiovascular, gastrointestinal y genital), la armonización del sueño y parte del control afectivo.

Malformaciones

La *displasia septo-óptica de Morsier* reúne trastornos oculares graves por hipoplasia del nervio óptico asociado a anomalías funcionales (estrabismo, nistagmus, etc.) con hipocrecimiento de causa hipotalámica. En la *agenesia de lóbulo olfatorio o síndrome de Maestre San Juan-Kallman*, coexiste anosmia por hipoplasia del bulbo olfatorio, hipocrecimiento por hipoplasia hipotálamo-hipofisaria y, en ocasiones, daltonismo y oligofrenia. El *síndrome de Wolfram* consiste en diabetes insípida unida a diabetes mellitus y atrofia del nervio óptico que conduce a la ceguera; con la edad se afecta también el VIII par, conduciendo al paciente a un auténtico aislamiento sensorial; suelen aparecer trastornos psicológicos. Se ha detectado una hipoplasia de los núcleos supraóptico y paraventricular.

Una serie de enfermedades neurocutáneas y heredodegenerativas, como la *neurofibromatosis*, la *esclerosis tuberosa*, el *síndrome de Marinesco-Sjögren* y ciertas *ataxias cerebelosas*, pueden afectar al hipotálamo. En los niños con *micro o megacefalia* se pueden observar manifestaciones propias de lesión hipotalámica, especialmente de tipo neuroendocrino. En la práctica no es raro ver casos de pubertad precoz. En el *síndrome de Rett* se asocian importantes trastornos autonómicos, con disregulación cardiorrespiratoria y frecuente muerte súbita, hasta en la cuarta parte de los pacientes. Igualmente en el *autismo* destacan estas alteraciones autonómicas, afectando al sueño, deposiciones (estreñimiento), micción (retención) y extremidades (frialdad).

Los *síndromes polimalformativos* se acompañan, a veces, de anomalías de la función hipotalámica, en las que el hipocrecimiento suele ser el denominador común: *síndromes de Seckel, Silver, Prader-Willi, Laurence-Moon, Sotos, Berardinelli-Seip-Lawrence, Klinefelter, Rieger, Rubinstein-Taybi* (véase cap. 3.10).

Alteraciones adquiridas

Destacan las *neoplásicas*, sean primitivas (glioma, hamartoma, pinealoma, craneofaringioma, adenoma hipofisario) o secundarias (leucemia, linfoma, histiocitosis). Toda noxa que dañe al encéfalo es capaz de producir como secuela una patología hipotalámica sea meningitis, encefalitis, hipoxia, hemorragia intracraneal o traumatismo craneoencefálico. Esta alteración puede manifestarse en forma de una secreción inadecuada de ADH reversible, o dar lugar a un síndrome hipotalámico complejo y permanente. Ciertos *fármacos* ejercen su acción sobre el hipotálamo. Tal es el caso de las fenotiazinas, la sulpirida o el haloperidol, que podrían inducir un síndrome de hipogonadismo con pubertad retrasada, ginecomastia y galactorrea. Se conocen los trastornos autonómicos en el *síndrome de fatiga crónica*, *vómitos cíclicos* y *dolor abdominal funcional*.

Síndromes hipotalámicos no hormonales. En la disregulación calórica, los pacientes pueden ofrecer un fenotipo obeso característico o, por el contrario un aspecto de malnutrición grave. El equilibrio de la ingesta calórica se desvía hacia la hiperfagia cuando la lesión, de la etiología que sea, asienta en los núcleos hipotalámicos mediales mientras que, si la localización de la zona dañada coincide con los núcleos laterales, el paciente entra en una fase de intensa anorexia.

Síndrome de Russell. El peso de nacimiento es correcto y los hábitos alimentarios son normales hasta los tres meses de edad, época en la que, a pesar de un apetito aparentemente normal, el lactante empieza una pérdida de peso progresiva, manteniendo el crecimiento longitudinal. En la edad preescolar aparece un aspecto de caquexia con una práctica ausencia de panículo adiposo y con una inteligencia y actividad normales para su edad. La facies, además del aspecto senil, ofrece signos de alerta y retracción de los párpados (*signo de Collier*) (Fig. 23.27.6). En bastantes casos se ha encontrado un glioma del quiasma que afecta a la porción anterior del hipotálamo. No se suelen detectar alteraciones hormonales. Sin embargo, lesiones con la misma localización en adolescentes o adultos dan lugar a una conducta hiperfágica, pubertad precoz, somnolencia y carácter irascible.

Obesidad hipotalámica. Además de la posible participación del hipotálamo en la obesidad esencial, se ha descrito un síndrome que asocia obesidad con crisis de hipodipsia, hipernatremia, hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hipoventilación de origen central (Hayek, Peake).

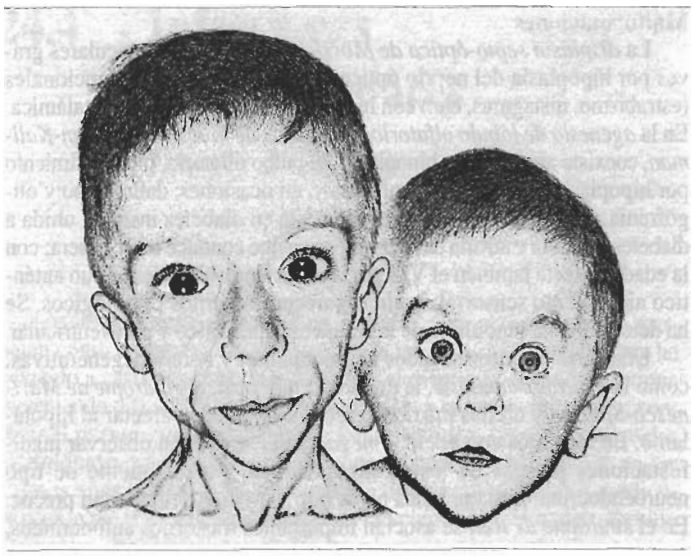


Figura 23.27.6. Facies en el síndrome de Russell por neoplasia hipotalámica.

Trastornos de la termorregulación. Es conocida la distermia fisiológica del RN y del lactante que se atribuye, entre otras razones, a una inmadurez hipotalámica. Son más frecuentes los síndromes hipotérmicos que los hipertérmicos. En el *síndrome de Shapiro*, la aparición de crisis de hipotermia y diaforesis señalan la anomalía de la termorregulación, con trastorno del metabolismo de la norepinefrina. Además hay alteraciones neurológicas por agenesia del cuerpo calloso: hipotonía, retraso mental y epilepsia.

Epilepsia diencefálica. Entraría dentro del gran grupo de las epilepsias con crisis parciales (véase cap. 23.4). Viene caracterizada por crisis de actividad vegetativa generalizada en forma de enrojecimiento (a veces con síndrome tipo Arlequín), modificaciones del ritmo cardíaco, hipertensión, lagrimeo, salivación, diaforesis, cambios del tamaño pupilar y respiración periódica. En alguna ocasión ha sido demostrada la presencia de lesiones expansivas en la región hipotalámica y, más a menudo, un aumento de la presión intracraneal. Más frecuente es la *epilepsia abdominal*, en la que es conocida la disfunción autonómica. Tiene numerosos puntos comunes con el cuadro anterior, ya que la cuarta parte de los pacientes presentan, asimismo: sudoración, cefaleas, crisis de taquicardia, cambios de coloración de la piel (palidez-enrojecimiento). Es más frecuente en la epilepsia temporal. Otra cuarta parte puede tener crisis comiciales francas pero, aproximadamente en la mitad, dominarán los episodios de dolor abdominal, a veces asociados a vómitos y, con frecuencia, seguidos de letargia. En todos los casos las anomalías intercríticas del EEG y las más frecuentes durante las crisis confirmarán el diagnóstico de convulsiones y epilepsia.

Gastritis y úlcera de estrés. Han sido relacionadas con lesiones hipotalámicas responsables de las fibras nerviosas vagales que inervan el estómago. Las lesiones consisten en erosiones hemorrágicas y úlceras profundas que pueden llegar a perforar la pared del estómago. Estas *úlceras de Cushing* se localizan en la curvatura mayor, o bien en cardias o antro pilórico, lo cual las diferencia de las úlceras pépticas. En experimentos con animales se ha observado una relación entre este tipo de lesiones y trastornos de los núcleos hipotalámicos mediales y posteriores, existiendo, posiblemente, en esta zona un centro parasimpático encargado del control de la secreción péptica de las zonas lesionadas. Para su diagnóstico diferencial, véase gastritis en el capítulo 15.13.

Trastornos del sueño. El hipotálamo está claramente implicado en la regulación de los mecanismos de sueño/vigilia, como lo demuestran enfermedades, tales como la encefalitis letárgica, que deja secuelas en las regiones periventriculares. Los datos experimentales permiten aceptar la existencia de un núcleo hipotalámico anterior encargado del control del sueño. Su función sería la de inhibir al sistema reticular activador y facilitar el sueño. La destrucción de esta región hipotalámica produce insomnio, mientras que la lesión de las regiones posteriores da lugar a hipersomnia (véase cap. 22.11).

Síndrome de Kleine-Levin. Está constituido por crisis periódicas de hipersomnia, polifagia y trastornos psíquicos. En ocasiones, en vez de polifagia, hay anorexia y, asimismo, pueden faltar algunos síntomas pero, al menos, deben existir dos de ellos. Las crisis suelen comenzar de forma repentina y terminar de igual manera, persistiendo días o semanas. Los períodos intercríticos oscilan entre varios días o varios meses y, a veces, años. Aunque la etiopatogenia no es conocida, en general, se piensa en un trastorno diencéfalo-hipotalámico (virus y otras agresiones), ya que se han encontrado lesiones en el tercer ventrículo cerebral. En algunos casos ha sido comprobada alteración de la secreción de las hormonas hipotálamo-hipofisarias (LH, GH, TSH, PRL), lo que apoyaría la hipótesis de una disminución del tono dopaminérgico hipotalámico durante las crisis. El *diagnóstico diferencial* debe ser establecido con trastornos psiquiátricos y encefalopatías orgánicas. El *tratamiento* de los episodios hipersómnicos con estimulantes no ha dado resultados satisfactorios. La prevención de las crisis mediante carbonato de litio ha sido útil en algunos pacientes. Cuando las crisis están relacionadas con la menstruación, parecen útiles los anovulatorios.

Hipoventilación central congénita. Mal llamada síndrome de Ondine, se presenta ya en el RN con cianosis durante el sueño, requiriendo ventilación asistida y estimulación diurna diafragmática, pero presenta numerosos trastornos autonómicos no respiratorios. Los pacientes son heterocigotos para una mutación del gen PHOX2B con locus en 4p12.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alger BE. Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission. *Progress Neurobiol* 2002; 68: 247-86.
- Axelrod FB. Genetic disorders as models to understand autonomic dysfunction. *Clin Auton Res* 2002; 12 (Supl. 1): 1.
- Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006; 118: 309-21.
- Costa Orvay JA, Pons Odena M. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 426-32.
- Cruz Hernández M. Aspectos neurobiológicos de la pediatría psicosomática. En: Callabed J et al. Las enfermedades psicosomáticas. Barcelona: Alertes, 1997, p.23.
- Cruz Hernández M, Pastor Duran. Patología del sistema nervioso autónomo y del hipotálamo. En: Cruz M, Tratado de Pediatría, 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1673 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Henkel A, Noachtar S, Pfänder M et al. The localizing value of the abdominal aura and its evolution. *Neurology* 2002; 58: 271-6.
- Kamboj MK, Axelrod FB, David R et al. Growth hormone treatment in children with familial dysautonomia. *J Pediatr* 2004; 144: 63-7.
- Martínez Orgado JA, Fernández López D, Bonet Serra B et al. El sistema cannabinoide y su importancia en el período perinatal. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 433-40.
- Murray CS et al. Morbidity in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Dis Child* 2000; 82: 231-3.
- Palencia Luaces R. Epilepsias con crisis parciales. En: Palencia R. Convulsiones y epilepsia en la infancia y adolescencia. Valladolid: Universidad de Valladolid, 2006. p. 215.
- Pawls RP. Controversies surrounding reflex sympathetic dystrophy: a review article. *Curr Rev Pain* 2000; 4: 259-67.
- Shorer Z, Moses SW, Hershkovitz E et al. Neurophysiologic studies in congenital insensitivity to pain with an hidrosis. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 397.
- Wilson RJ, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 2002; 296: 678-82.

SECCIÓN 24. PATOLOGÍA MUSCULAR, ÓSEA Y ARTICULAR

24.1 Desarrollo y exploración del aparato locomotor

R. Huguet-Carol

DESARROLLO DEL APARATO LOCOMOTOR

Entre la 4ª y la 8ª semanas de gestación se desarrollan todas las estructuras de los miembros, de manera que a las 8 semanas el embrión muestra una apariencia humana. El desarrollo es el resultado de los planes genéticos especificados en los cromosomas en interacción con factores ambientales. El primer esbozo de los miembros superiores aparece al final de la 4ª semana y, un poco más tarde, el de los miembros inferiores; se observan en forma de una pequeña elevación constituida por una masa de mesodermo recubierta por ectodermo. Estos esbozos contienen toda la información necesaria para llegar a transformarse en un brazo o una pierna, completos y funcionales. Cada miembro constará de un segmento proximal con un solo hueso (húmero/fémur), un segmento medio con dos huesos paralelos (cúbito-radio/tibia-peroné) y un segmento terminal con una serie de huesos cortos seguidos de huesos largos pequeños (mano/pie). Durante el desarrollo de las extremidades, la superior lleva siempre una ventaja de unos 2 días sobre la inferior. Hacia los 32 días para la primera, y 33-34 días para la segunda, aparece una condensación del ectodermo localizado en el extremo del esbozo, que constituirá la cresta apical ectodérmica (Fig. 24.1.1).

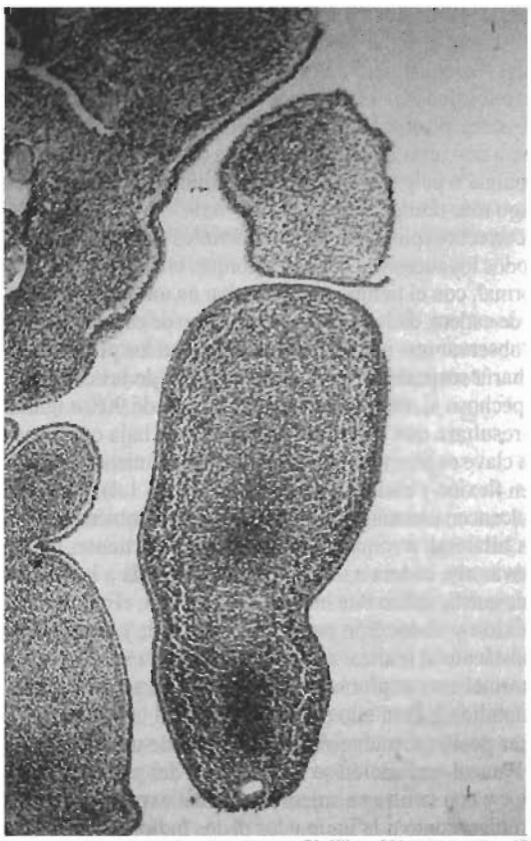


Figura 24.1.1. Esbozo del miembro superior en un embrión de unos 34 días. Se aprecia, en la parte más distal, el inicio de la cresta apical ectodérmica, y también la condensación del mesénquima, esbozo del esqueleto.

La muerte celular, genéticamente programada, dará lugar a la separación del cúbito y el radio, o de la tibia y el peroné, y también a la aparición de los espacios interdigitales. Al comienzo de la 7ª semana empiezan a distinguirse los radios de los dedos (primero los de la mano) y se marcan unos surcos interdigitales en la cresta apical, que se deprimen, de manera que entre la 7ª y la 8ª semanas los dedos están ya separados.

El *esqueleto* es el primero de los tejidos que muestra signos de una clara diferenciación y así al final de la 5ª semana del desarrollo en el miembro superior, y la 6ª semana en el miembro inferior, aparece un primer esbozo en forma de una condensación del mesénquima en el centro de la parte proximal de los miembros, y que se va extendiendo en sentido próximo-distal. Al final de la 5ª semana, las células miogénicas empiezan a fusionarse en dos masas musculares comunes: una será la precursora de los músculos flexores y, la otra, de los músculos extensores, que se pueden ya identificar en la 8ª semana del desarrollo. Al iniciarse el período fetal, los músculos son ya capaces de contraerse. En la 8ª semana del desarrollo, tanto el miembro superior como el inferior han alcanzado prácticamente su forma definitiva y, durante el período fetal, se produce un *crecimiento de las estructuras ya formadas* y se termina la formación de los espacios articulares.

Pero el niño, después de nacer, sigue creciendo; los huesos crecen y los músculos se adaptan a este crecimiento. Hay también un desarrollo en grosor de los huesos, relativamente poco evidente, del que es responsable el periostio que, en los niños, presenta un espesor considerable. Sin embargo, es más notable el crecimiento en longitud, que tiene un indiscutible protagonista: el *cartílago de crecimiento fisario o fisis*. En realidad, la fisis sólo queda constituida de manera visible, una vez se ha producido la osificación del núcleo epifisario; permanece como una estructura interpuesta entre el núcleo de osificación primitivo, que constituye la diáfisis, y el núcleo óseo secundario, que aparece en las epífisis. Está dotada, mecánicamente, del justo equilibrio entre una blandura suficiente para permitir el crecimiento, y una dureza capaz de formar parte del esqueleto. En el proceso de aparición y desaparición de la fisis, al terminar el crecimiento, ejerce un papel fundamental la *vascularización del hueso*. En el lactante la arteria nutricia del hueso, a través de sus ramificaciones distales, atraviesa la zona del futuro cartílago de crecimiento fisario y termina en plena epífisis, formando unos pequeños lagos sanguíneos (Fig. 24.1.2A). Pero, entre los 8 a 12 meses de edad, una vez han aparecido los núcleos de osificación epifisarios, se va perfilando la estructura de la fisis. En este momento las ramificaciones de la arteria nutricia encuentran un claro impedimento para atravesar la zona fisaria y así, al llegar los vasos a la fisis, retroceden a modo de horquilla para, finalmente, desembocar en el sistema de grandes sinusoides venosos, situado en la metáfisis (Fig. 24.1.2B).

En la *pubertad*, cuando va finalizando ya el crecimiento óseo, los vasos van paulatinamente atravesando la línea fisaria, introduciéndose nuevamente en la epífisis, por medio de amplias anastomosis, con lo cual, de modo semejante a como primitivamente había sucedido en el lactante, la arteria nutricia vuelve a penetrar hasta la epífisis. La fisis desaparece completamente y el crecimiento del hueso ha terminado. Tiene mucho interés considerar esta evolución porque explica el distinto comportamiento de los huesos, según la edad del niño, frente a fracturas, osteomielitis o artritis. Sin embargo, aparte del proceso puramente histológico, que está bien estudiado, hay otros factores que influyen en el crecimiento óseo y hay que reconocer que muchos aspectos permanecen aun desconocidos. Es sorprendente, por ejemplo, la *desigualdad en el ritmo de crecimiento de distintas fisis* que tanto radiográfica como histológicamente son iguales y, sin embargo, se desarrollan con una marcada desproporción. ¿Por qué, por ejemplo, la fisis de la cabeza femoral hace crecer tan

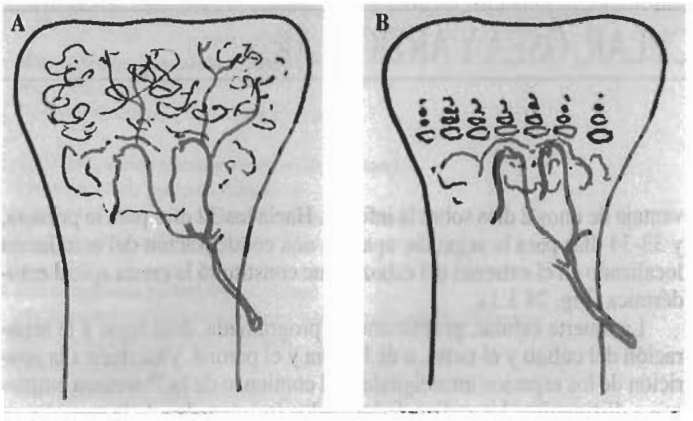


Figura 24.1.2. A) Esquema de la penetración de la arteria nutricia hasta plena epífisis, en el lactante. B) En el niño, la arteria nutricia no puede atravesar la fisis.

Figura 24.1.3. Exploración de la columna vertebral con el niño en decúbito prono.

poco el cuello y, por otro lado, influye en el crecimiento longitudinal del fémur? La fisis no se puede interpretar radiográficamente hasta después de la aparición de los núcleos de osificación secundarios. El espesor de la fisis varía según la edad y según el hueso; en un principio es amplia y mal definida; luego, su trazado se va concretando y se va definiendo mejor como placa fisaria y, al finalizar el crecimiento, la fisis ha desaparecido.

Hay también que considerar, en un niño en crecimiento, el influjo del desarrollo de su *actividad psicomotora*, que se evidencia en la progresiva adquisición de diferentes funciones (véase cap. 13.3.). Antes del año de edad, no suele haber en el niño una preferencia en el uso de una extremidad superior, no es ni diestro ni zurdo; así, la preferencia en la utilización de una mano, o del movimiento de un brazo, puede hacer sospechar, o sugerir, la posibilidad de una lesión nerviosa, aunque leve. En las primeras semanas, el niño muestra una actividad global de sus miembros. Hacia los 3 meses, empuja con los pies y tiende a ponerse las manos en la boca. A los 4 meses, inicia la bimanualidad, es decir, la capacidad de agarrar un objeto con las dos manos, o cogerse al cuello de su madre, o levantar a la vez los miembros superiores para que le tomen en brazos. Como es sabido, entre el 6º y el 8º mes, empieza a sentarse solo. Alrededor de los 9 meses empieza a mantenerse de pie apoyado, entre los 10 y 12 meses intenta ponerse de pie solo y, alrededor del año de edad, suele empezar a caminar. Todo esto, ya conocido, tiene su repercusión en el desarrollo del aparato locomotor, lo mismo que el crecimiento continuo durante la edad pediátrica. Hay un brote importante de crecimiento al iniciarse la pubertad, al que no son ajenos algunos trastornos, como la escoliosis. Se recuerda que es más precoz en las niñas, pero también termina antes. En los niños, la pubertad se inicia más tardíamente, pero el crecimiento dura más tiempo que en las niñas. Este crecimiento puberal presenta un importante componente hormonal que influye, no sólo en la altura del niño, sino también en otros aspectos diferenciales entre niños y niñas como, por ejemplo, que las niñas desarrollan una pelvis más ancha que los niños y recuerda su interés en la patología del aparato locomotor (véase cap. 13.4).

Este esquema global del desarrollo del niño puede ayudar a captar la presencia de alguna anomalía, junto a una correcta exploración en las revisiones clínicas habituales.

EXPLORACIÓN DEL APARATO LOCOMOTOR

Exploración en el recién nacido y en el lactante

En la primera exploración del RN (véase cap. 2.1) hay que descartar la presencia de malformaciones o deformidades, respectivamente, una anomalía aparecida durante el período embrionario en los elementos constitutivos del aparato locomotor y una posición anómala de una extremidad, o de un pie, por ejemplo, que anatómicamente se había formado bien, pero durante el crecimiento fetal, por la causa que sea no ha tenido la oportunidad de desarrollarse adecuadamente y, al nacer aparecerá deformado. Las exploraciones deberán repetirse porque algunos procesos no quedan claramente manifiestos en el RN, de aquí la importancia de realizar un control periódico. Hay que descartar una asimetría en la musculatura del cuello, que haga adoptar al niño una posición de la cabeza en inclinación lateral, un tortícolis, que no siempre se hace evidente con sólo la observación. Es necesario movilizar la cabeza del niño, manteniendo el tronco sujeto al borde de la cama, a fin de poder comprobar con facilidad unos movimientos correctos de inclinación y rotación de la cabeza.

Con el *niño en decúbito prono* (Fig. 24.1.3), obsérvese si adopta una inclinación del tronco, repetidamente hacia el mismo lado, que haría sospechar una escoliosis posiblemente postural, si por manipulación se consigue corregir, o por una malformación vertebral cuando persiste una curva rígida. Si, inclinando el niño en posición contraria a la adoptada, al soltarlo, a modo de muelle, recupera rápidamente la posición inicial, habría que descartar una escoliosis del lactante, que podría precisar tratamiento. Es importante comprobar que haya una movilidad simétrica de los miembros superiores, inicialmente de modo pasivo, pero dando preferencia a la movilidad activa a medida que el niño crezca y manifieste una actividad espontánea. Si el parto ha sido difícil, no hay que olvidar explorar, en este RN, el relieve de las clavículas, descartando posibles crujidos o engrosamientos, indicadores de una fractura obstétrica y extremar también la exploración de los miembros superiores, estimulando su movimiento activo para descartar una posible lesión del plexo braquial.

El niño suele mantener las manos cerradas, pero es importante desplegar bien los dedos para comprobar que no hay malformaciones y ver también que sea posible la extensión completa de los dedos, inicialmente pasiva, para descartar que no hubiera una camptodactilia; la más común es la del pulgar o pulgar en resorte o en gatillo, aunque suele ser de observación algo más tardía.

Una correcta exploración de las *caderas* es fundamental, y debe repetirse en todos los sucesivos controles porque, una exploración que se considera normal, con el tiempo podría acabar en una subluxación o incluso luxación de cadera, dado el carácter evolutivo de esta entidad patológica. Hay que observar que no haya una asimetría en los pliegues de los muslos, que haría sospechar una distinta posición de las caderas. También sería sospechoso si, con las caderas en flexión de 90º, e igualmente las rodillas, resultara que una rodilla aparece más baja que la opuesta. La maniobra clave es observar una simetría de movimiento al colocar ambas caderas en flexión y abducción máximas (Fig. 24.1.4), y que estos movimientos alcancen una magnitud normal, porque también podría haber una anomalía bilateral, aunque no es demasiado frecuente. La imposibilidad de llevar una cadera a una abducción parecida a la opuesta, es sospechosa de que la cadera esté luxada. Sin embargo, el colocar ambas caderas en flexión y abducción puede que sea fácil, y tampoco se aprecie ningún obstáculo al realizar rotaciones interna y externa pero, para considerar normal esta exploración de las caderas, se debe antes comprobar su estabilidad. Para ello es de gran utilidad la *maniobra de Barlow* que, de ser positiva, traduciría la existencia de una cadera inestable o luxable. Para su realización se fija la pelvis del niño con una mano del explorador y con la otra se sujeta el muslo a explorar en flexión, colocando el pulgar junto a la ingle y los dedos índice y medio sobre el trocánter mayor; alternando la presión de los dedos, se puede apreciar si la cabeza femoral sale y entra en el cotilo, y con qué facilidad lo hace. Otra posibilidad en la exploración de las caderas es que, estando flexionadas,

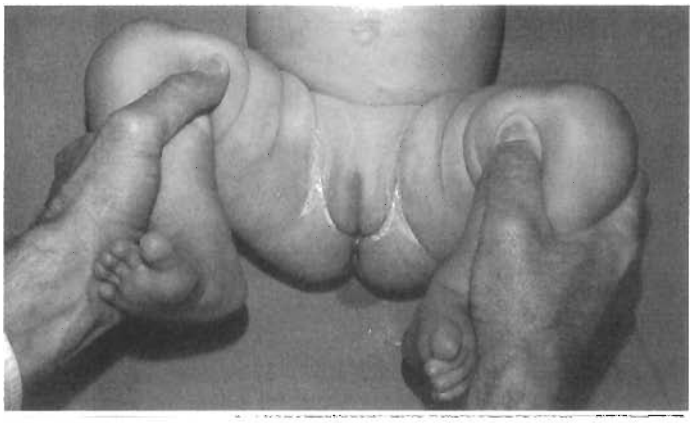


Figura 24.1.4. Exploración de las caderas para comprobar la amplitud y simetría normal.

al forzar algo la abducción, y a veces empujando a la vez sobre el trocánter mayor, se produzca un resalte característico de la reducción de la cadera, y con ello se consigue una abducción simétrica. Sería una *maniobra de Ortolani positiva*, que significa que la cadera estaba luxada y con la maniobra se ha reducido. Ante la más mínima duda de la normalidad de las caderas, es aconsejable recurrir a una *ecografía*. Se ha propuesto un cribado por US semiuniversal en niñas y varones con factor de riesgo (véase cap. 24.2). En líneas generales, lo fundamental en una ecografía realizada para descubrir una posible displasia de la cadera es valorar el ángulo alfa, que refleja la cobertura ósea que el cotilo ofrece a la cabeza femoral (cuyo valor normal es de 60º o superior) y el ángulo beta, que orienta sobre su cobertura cartilaginosa (cuyo valor debe ser de 55º o inferior).

Siguiendo con los *miembros inferiores*, éstos deben observarse bien alineados y, al menos *de visu*, de igual longitud. Sin embargo, un discreto genu varo o, especialmente, una tibia vara, deben considerarse normales tanto en el RN como en el lactante. La movilidad de las rodillas debe ser completa. Hay que observar los pies, que los dedos estén bien diferenciados, y la movilidad del tobillo ofrezca una completa flexión/extensión, y el talón del pie, la posibilidad de una inclinación lateral interna/externa. No debe ofrecer una resistencia asimétrica a estos movimientos.

Exploración en el niño

Las exploraciones del aparato locomotor en el niño deben proseguir en ocasión de las revisiones pediátricas periódicas, pero aquí se suelen añadir las revisiones, no previstas, provocadas por la aparición de algún síntoma que han apreciado los padres. Hay que continuar el control de la alineación de los miembros inferiores, valorando la desviación de los ejes, que pueden conducir a un *genu valgo* (Fig. 24.1.5) o a un *genu varo* (Fig. 24.1.6), y que habrá que considerar hasta qué punto pueden encasillarse dentro de unos parámetros fisiológicos. A veces preocupa a los padres la sospecha de que el niño tenga unos pies planos. Aparte de valorar el apoyo de los pies y si mantiene o no la bóveda longitudinal, es útil hacerle poner de puntillas, con lo que, por lo general, hipercorrige su posición: aparece la bóveda plantar, y se rectifica la inclinación lateral del relieve del tendón de Aquiles, todo lo cual sugiere una situación normal de los pies. Habrá que explorar que no sea un niño laxo. Una cierta laxitud articular entra dentro de unos parámetros normales, pero un niño hiperlaxo puede presentar algunos problemas, especialmente en el tipo de marcha y, sobre todo, cuando corre. Son niños que fácilmente hiperextienden los dedos y la muñeca que, al flexionarla, el pulgar puede llegar a contactar con el antebrazo. En modo alguno ello debe comportar un déficit muscular, en cuyo caso habría que sospechar la presencia de una miopatía.

Con el *niño de pie*, las piernas juntas y las rodillas en extensión, hay que observar el *nivel de las crestas ilíacas* que, de ser asimétrico, pondría de manifiesto una diferencia de longitud de los miembros inferiores. En este caso, se aprecia también una asimetría en la profundidad de los flancos que, de presentarse con unas crestas ilíacas niveladas, haría sospechar la presencia de una escoliosis, relativamente poco frecuente antes de la época pre-puberal.

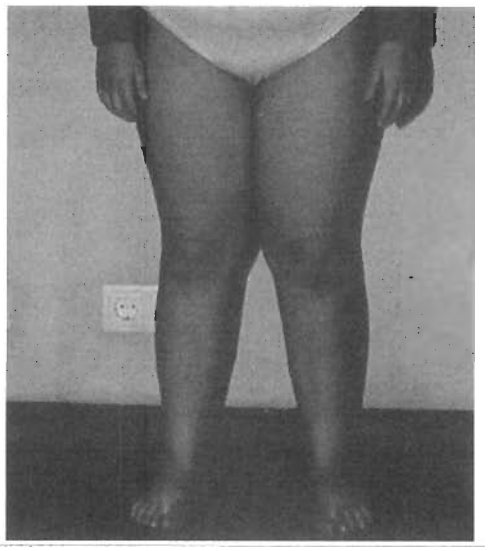


Figura 24.1.5. Genu valgo.

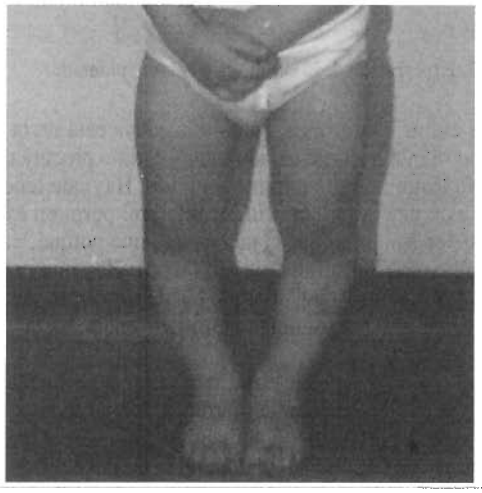


Figura 24.1.6. Genu varo

Es importante la *exploración de las caderas*, valorando la amplitud de todos sus movimientos y comparando ambos lados. A veces, es difícil detectar una limitación del movimiento de extensión de la cadera, que da lugar a una contractura en flexión, para lo cual es de gran utilidad la *maniobra de Thomas*: con el niño en decúbito supino, se flexiona al máximo la cadera sana, para bloquear la pelvis e impedir una lordosis lumbar que podría compensar la falta de extensión; en esta posición, la cadera a explorar debería permanecer en extensión completa pero, si se mantiene flexionada, pone de manifiesto una contractura en flexión, o falta de extensión completa, de la que habrá que dilucidar cuál puede ser la causa. Una exagerada rotación interna de las caderas, junto con una limitación de la rotación externa, puede ser signo de una *anteversión de la cabeza femoral*. Se aprecia mejor con el niño en decúbito prono; flexionando 90º las rodillas, se llevan las piernas hacia afuera (con lo que se produce una rotación interna de las caderas) y luego hacia adentro hasta cruzarse (con lo que se puede valorar la rotación externa). Si bien una anteversión de las caderas es normal en el RN, se va corrigiendo progresivamente y no debería ya existir en el niño.

Un motivo de consulta puede ser porque el niño cojea. La *cojera* es, en realidad, una marcha asimétrica; en el acto de caminar, la función o comportamiento de un miembro inferior debe ser igual al del otro y, si se rompe esta simetría, se produce cojera. El motivo de una cojera puede ser por dolor o por alguna alteración mecánica, cuya causa habrá que investigar. La localización del dolor influye en el tipo; así, cuando la causa está en la cadera, al apoyar este miembro el niño inclina el tronco hacia este lado con el fin de centrar mejor la cabeza femoral dentro del cotilo, con lo que el peso se reparte mejor, y cambia rápidamente de

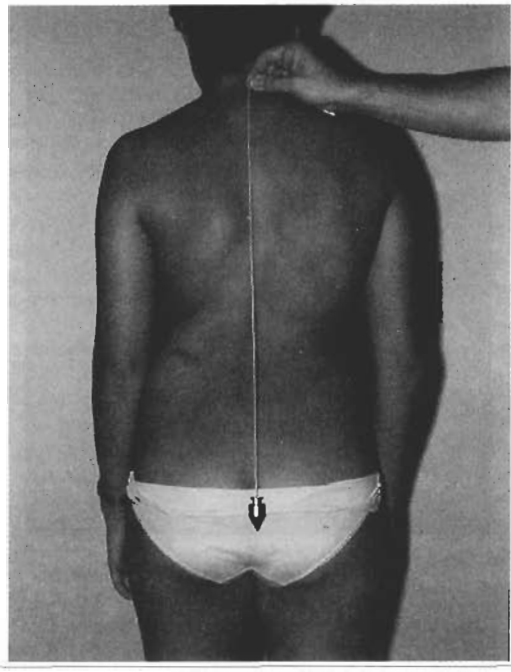


Figura 24.1.7. Exploración de la escoliosis mediante plomada.

pierna para evitar sobrecarga; cuando la causa está en la rodilla o el pie, el tronco se inclina hacia el lado sano y el niño procura que el apoyo sobre el lado lesionado sea mínimo y rápido. Hay que tener en cuenta que la causa de una cojera podría ser bilateral pero, en este caso, los padres no suelen acudir porque el niño cojea, sino porque "camina mal"; no suele utilizarse el término cojera bilateral. Hay que prestar mucha atención a este "caminar mal", porque puede significar, desde una simple torsión tibial interna, sin ninguna trascendencia, hasta una luxación bilateral de caderas.

Durante la *marcha*, hay que observar si los pies se orientan hacia adelante, o en ligera rotación externa (normal al iniciar la marcha) o, por el contrario, tienden a la rotación interna, pudiendo causar tropiezos. Una torsión tibial puede dar este síntoma pero, si también miran hacia adentro las rodillas, hay que pensar en una anteversión de las caderas.

Exploración del adolescente

La problemática referida al aparato locomotor (véase cap. 13.4) que se presenta en el adolescente es diferente; son menos las revisiones rutinarias, y se acude al pediatra, por lo general, por problemas concretos. Sin embargo, hay que aprovechar siempre esta circunstancia para realizar una exploración general, aparte de estudiar el problema concreto que motiva la consulta. En la adolescencia suele aumentar el porcentaje de aparición de *escoliosis* que, en muchas ocasiones, si no se van a buscar, pueden pasar desapercibidas durante mucho tiempo, y llamar la atención de los padres cuando se ha alcanzado ya una curva de grado considerable. Con el *paciente de pie*, las piernas juntas y las rodillas en extensión, se valorará si la columna está compensada, utilizando una simple *plomada* que, apoyado el cordel en la prominencia de la espinosa de la 7ª vértebra cervical, debería pasar por el pliegue interglúteo (Fig. 24.1.7). Hay que mirar el nivel de las crestas ilíacas, si se aprecia algún tipo de curva, siguiendo la prominencia de las apófisis espinosas, si hay asimetría en la profundidad de los flancos, si la movilidad de la columna es completa o presenta limitaciones y, muy importante, hacer flexionar el tronco y observar, mejor desde delante del paciente, si aparece una mayor prominencia de uno de los hemitórax (Fig. 24.1.8), o de uno de los lados de la musculatura paravertebral lumbar, que sería la traducción de un componente de rotación de la columna vertebral, que haría pensar en la existencia de una escoliosis verdadera.

En la *posición de perfil*, hay que mirar que no haya un aumento, o disminución, tanto de la cifosis dorsal, como de la lordosis lumbar. Una tendencia a aumentar la cifosis puede ser debida a un factor postural,

Figura 24.1.8. Inspección de la escoliosis después de flexión del tronco.

influido por una mala postura durante el estudio o, simplemente, una actitud de desgana, pasiva; en las niñas puede ser un recurso para, en cierto modo, esconder la prominencia de sus mamas, que se están desarrollando en esta época. Una rigidez de la postura en cifosis debe descartar el factor funcional o posicional, y estudiar la posibilidad de una patología vertebral. Una cifosis dorsal aumentada puede conducir a un aumento de la lordosis lumbar compensadora, pero la desaparición persistente de la lordosis lumbar fisiológica requerirá un estudio más profundo.

No debe olvidarse la exploración de la *movilidad de las caderas*, aprovechando para explorar también la posible existencia de una retracción de la musculatura isquiotibial, presente a veces como consecuencia de alguna lesión lumbo-sacra, aunque en otras ocasiones se presenta sin otra patología evidente. Con el paciente en decúbito, se flexiona hasta 90º la cadera a explorar y se valora el ángulo que falta para, en esta posición, extender completamente la rodilla; es normal aunque falten unos 15-20º.

Un *defecto en la alineación de los miembros inferiores* tiene una mayor importancia en el adolescente, porque probablemente será una situación ya definitiva, con el consiguiente riesgo de aparición precoz de una artrosis de rodilla, dependiendo del grado de deformidad que presente. Dado que el crecimiento óseo no está aún agotado, algunos de estos pacientes podrían aún beneficiarse de un tratamiento ortopédico. Un *pie plano* que persiste en la adolescencia merece una especial atención, explorando la movilidad del pie: un pie plano rígido justifica descartar la presencia de una sinostosis del tarso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arazi M, Ogun TC, Memik R. Normal development of the tibiofemoral angle in children. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 264-7.
- Davids JR, Blackhurst DW, Allen BL. Radiographic evaluation of bowed legs in children. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 257-63.
- Díaz Martínez A, Díaz Buschman C. Estudio ecográfico de la cadera en el neonato y en el lactante. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58: 157-63.
- Esparza J, González Alfageme A, García Mata S et al. Cribado por ultrasonidos de la displasia de desarrollo de la cadera: experiencia aplicando un programa semi-universal. *Rev Esp Pediatr* 2006; 62: 137-42.
- Kim MK, Karpas A. The limping child. *Clin Pediatr Emerg Med* 2002; 3: 129-37.
- Kogan M, Smith J. Simplified approach to toe-walking. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 790-1.
- McGuirk CK, Westgate MN, Holmes LB. Limb deficiencies in newborn infants. *Pediatrics* 2001; 108: E64.
- Morales L, Rovira J, Sancho MA. Ortopedia pediátrica. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 855.
- Morales L, Rovira J, Sancho MA. Ortopedia pediátrica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1849 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Thompson GH. Gait disturbances. En: Kliegman RM. Practical Strategies in pediatric diagnosis and Therapy. 2ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 2003.
- Vitale MG, Skaggs DL. Developmental dysplasia of the hip from six months to four years of age. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9: 401-18.

24.2 Ortopedia pediátrica

R. Huguet-Carol, L. Morales-Fochs

El conocimiento de la patología ortopédica que puede presentar el niño es de gran importancia para el pediatra, no porque deba asumir su tratamiento, que precisa de un enfoque especializado, sino porque el diagnóstico, o la sospecha diagnóstica, de algunas entidades por parte del pediatra es un factor fundamental para que se pueda iniciar un adecuado tratamiento precoz, asumido por el especialista. No se puede resumir toda la patología ortopédica en un capítulo, por lo que se procurará concretar a los procesos que con mayor frecuencia aparecen en las diferentes épocas.

PATOLOGÍA ORTOPÉDICA DEL RECIÉN NACIDO

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Son alteraciones anatómicas originadas durante el período embrionario del desarrollo. Su frecuencia es escasa, apareciendo alrededor de 3 casos de malformación en las extremidades por cada 1.000 nacimientos. Es importante consultar precozmente con un especialista en el tipo de malformación que presente el niño; probablemente no se iniciará de inmediato el tratamiento, pero se podrá suavizar el impacto que sufren los padres del niño con una malformación, a los que se les presentan múltiples interrogantes. La etiología de una malformación puede ser atribuida a factores genéticos o a factores ambientales teratógenos que, para que produzcan una malformación en las extremidades, deberían actuar entre la 4ª y la 8ª semanas del desarrollo embrionario.

La ecografía puede diagnosticar algunas de estas malformaciones en los primeros meses de embarazo; sin embargo, algunas de las malformaciones son difíciles de observar y, en realidad, hay que ir a buscarlas más que esperar encontrarlas, y es por ello que algunas malformaciones pueden pasar desapercibidas a una exploración ecográfica rutinaria. Cuando una malformación precisa tratamiento quirúrgico, debe realizarse en el momento adecuado, que está en relación con el desarrollo psicomotor del niño. En líneas generales hay que operar los pies antes del año, para facilitar la marcha, y las manos entre los 6 y los 18 meses, según los casos, teniendo en cuenta que los niños a los 4 meses inician la bimanualidad, a los 7 meses, la oposición del pulgar y, al año de edad, la mano se considera completamente integrada.

Malformaciones por falta de desarrollo

Falta de desarrollo transversal o amputaciones congénitas. En el miembro superior es fundamental que el niño adquiera la función de bimanualidad (o capacidad de asir un objeto con ambas manos a la vez), por este motivo, si la amputación está por encima del 1/3 medio del antebrazo habrá que colocarle una prótesis de prolongación muy precozmente, hacia los 3-4 meses de edad, que es cuando normalmente se adquiere esta función. En las amputaciones más distales, a nivel del carpo o de los metacarpianos (Fig. 24.2.1), se puede plantear la posibilidad de trasplantar alguna falange del pie para mejorar o proporcionar una función de pinza. Cuando hay pulgar o restos del primer metacarpiano móvil, puede obtenerse una función muy aceptable. A nivel del miembro inferior, el tratamiento se limita a colocar una prótesis convencional al iniciar la marcha, y pueden hacer una vida prácticamente normal si la amputación es distal al 1/3 medio del muslo.

Falta de desarrollo intermedio o focomelias. En el miembro superior no tienen tratamiento. En el miembro inferior la más frecuente es la *aplasia proximal del fémur*, que tiene tratamiento ortopédico, mediante una prótesis para compensar el gran acortamiento. Las posibles actuaciones quirúrgicas están en función de mejorar la estabilidad de la prótesis.

Figura 24.2.1. Mano metacarpiana. Tiene un pulgar normal, pero faltan los demás dedos, presentando sólo unos muñones carnosos.

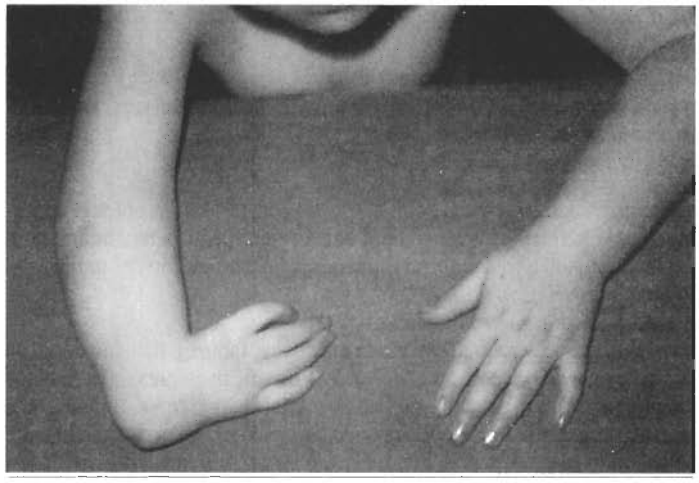


Figura 24.2.2. Mano zamba radial derecha. Ausencia del radio y, en este caso, también del pulgar.

Falta de desarrollo longitudinal. Comporta una ausencia longitudinal donde hay dos o más huesos paralelos: el antebrazo, la pierna o los radios de la mano o el pie. En la *mano zamba radial*, falta el radio y puede estar también afectado el pulgar (Fig. 24.2.2). Hacia el año de edad se procede a la alineación quirúrgica de la mano al cúbito, implantando el extremo distal del cúbito al carpo. En la ausencia del cúbito o *mano zamba cubital*, el radio suele estar curvado y luxado a nivel del codo y en la mano pueden faltar dedos o estar en sindactilia. Poco se puede hacer en el antebrazo, y el tratamiento se limita a resolver los problemas de la mano para que pueda alcanzar una función útil.

En el miembro inferior se puede observar la ausencia del *peroné*, siendo frecuente la presencia de una tibia hipoplásica y a veces curvada (Fig. 24.2.3). Con frecuencia, el pie presenta también anomalías y, si no ofrece una suficiente plataforma de apoyo, lo más aconsejable es la amputación y colocar una prótesis. Si el pie es aceptable, se procura estabilizar su posición al extremo distal de la tibia. Es menos frecuente la *aplasia de tibia*; el pie puede también estar deformado y es muy inestable, situado al lado del peroné. En la aplasia total, el tratamiento suele ser la amputación. Cuando se conserva un fragmento proximal, se puede implantar el peroné a los restos de la tibia y el pie, al extremo distal del peroné. Tanto la aplasia del peroné como, la hipoplasia de la tibia, dependiendo del grado de acortamiento, pueden precisar de un alargamiento de la pierna en uno o dos tiempos quirúrgicos. A largo plazo, suelen ser malformaciones problemáticas, y muchas veces acaban en amputación y adaptación de una prótesis.

Una falta de desarrollo longitudinal, tanto en la mano como en el pie, si la ausencia es de un radio central, constituye la *mano o el pie hendido*, que pueden combinarse con una sindactilia, especialmente de los dedos

Figura 24.2.3. Ausencia del peroné. La tibia está curvada y en el pie faltan dos radios completos.

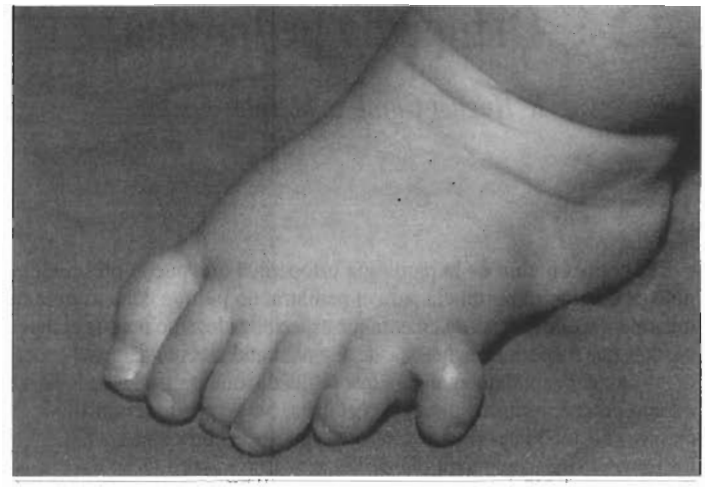


Figura 24.2.4. Polidactilia del pie. Presencia de un 6º dedo.

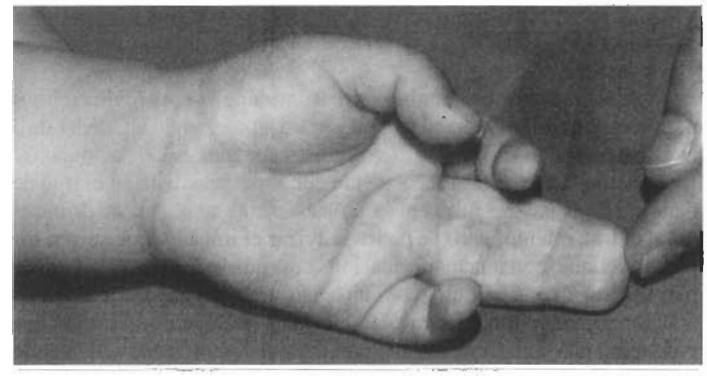


Figura 24.2.5. Sindactilia de la mano entre los dedos tercero y cuarto.

extremos y que, si afecta al pulgar, puede constituir un problema importante para la mano. El tratamiento consiste en cerrar la hendidura, pero en la mano hay que asegurar también una buena función del pulgar.

Malformaciones por duplicación

Son las *polidactilias*, que pueden aparecer tanto en la mano como en el pie (Fig. 24.2.4). Según su situación se clasifican en preaxiales, cuando afectan al pulgar o al dedo gordo; postaxiales, si afectan al meñique o al 5º dedo, y centrales, cuando el dedo supernumerario está ubicado entre el segundo y cuarto dedos. Aunque cada grupo tiene sus peculiaridades, el tratamiento, en todos, es la extirpación del dedo o radio supernumerario; sin embargo, en la polidactilia preaxial de la mano, el tratamiento comporta preservar la musculatura tenar del pulgar radial, que es el que habitualmente se extirpa, y reinsertarla en el pulgar, que se conserva, a fin de mantener una correcta función de oposición.

Malformaciones por falta de diferenciación

Se incluyen en este apartado las sinostosis y las sindactilias, o sea la unión entre dos o más huesos, o cutánea, entre dos o más dedos (Fig. 24.2.5). En el miembro superior puede aparecer una *sinostosis radiocubital superior*, que fija la pronosupinación del antebrazo, generalmente en una posición intermedia que, al permitir una buena función, no suele precisar tratamiento. Las sinostosis de los huesos de la mano suelen combinarse con otras malformaciones y, entre las del pie, tienen un especial interés las *sinostosis del tarso posterior*, cuya manifestación clínica suele ser tardía, hacia la pubertad, en forma de un pie plano contracto.

La *sindactilia*, en algunos casos, puede combinarse con una unión ósea, llamándose entonces sindactilia mixta. Las sindactilias que afectan al pulgar deben tratarse precozmente, antes del año de edad, dada su importancia funcional. Para separar las sindactilias se precisa de un colgajo para crear una comisura y generalmente hay que completar con injertos de piel libre la cobertura de la cara lateral de los dedos. Salvo en raras ocasiones, no hay que tratar las sindactilias del pie.

Dentro de este mismo grupo de malformaciones se incluyen la deformidad en flexión de un dedo o *camptodactilia*, y la inclinación lateral o *clinodactilia*. Cabe destacar, por su frecuencia, el pulgar en resorte y la sobreposición del 5º dedo del pie. En el *pulgar en resorte* se ha producido un engrosamiento en el tendón del flexor largo del pulgar, que impide su correcto deslizamiento dentro de su vaina; se puede palpar un nódulo en la cara palmar de la articulación metacarpofalángica. Puede presentarse en forma de "resorte", que se produce cada vez que el engrosamiento sobrepasa la vaina, o "en gatillo", cuando el engrosamiento aumenta y el tendón queda bloqueado a la entrada de la vaina. Si bien se trata de una malformación, el diagnóstico puede tardar meses en hacerse debido a la tendencia del niño pequeño a mantener la mano cerrada. El tratamiento es quirúrgico y consiste en abrir longitudinalmente la vaina flexora. El *quintus varus*, o sobreposición del 5º dedo del pie, puede apreciarse ya al nacimiento, y consiste en la inclinación del 5º dedo hacia adentro, combinada con una extensión y ligera rotación externa. Un esparadrapo puede mantener el dedo corregido, aunque a la larga sólo unos pocos casos mantienen la corrección y, si la deformidad molesta, hay que recurrir al tratamiento quirúrgico.

Malformaciones por hiperplasia o gigantismos

Hay que distinguir la *macrodactilia*, que es una malformación, más bien rara, de otras hiperplasias más globales, provocadas por síndromes de origen vascular o neurológico. El aspecto que ofrece una macrodactilia es muy poco estético, y puede interferir en la normal función de la mano. Es difícil de tratar; puede limitarse la progresión del anormal crecimiento mediante epifisiodesis aunque, en los casos graves y si la afectación es única, lo mejor es la amputación de todo el radio. En el pie, dado que el factor estético es menos importante, el objetivo del tratamiento es conseguir que el pie se pueda calzar.

Malformaciones por bridas amnióticas

En general se consideran las producidas por el efecto compresor de unas bridas del amnios, sobre una mano, un pie o una extremidad previamente bien desarrollados. Las lesiones se manifiestan en forma de surcos, amputaciones (cuando la constricción fue más intensa) y fusiones entre los dedos, por las ulceraciones consecutivas al trastorno vascular. El tratamiento es complejo, ya que se combinan varios tipos de lesiones y debe plantearse de modo individualizado.

Se podrían incluir aquí síndromes malformativos, como el *síndrome de Poland*, que combina una ausencia del músculo pectoral con una malformación de la mano del mismo lado, y que precisa resolver esta mal-

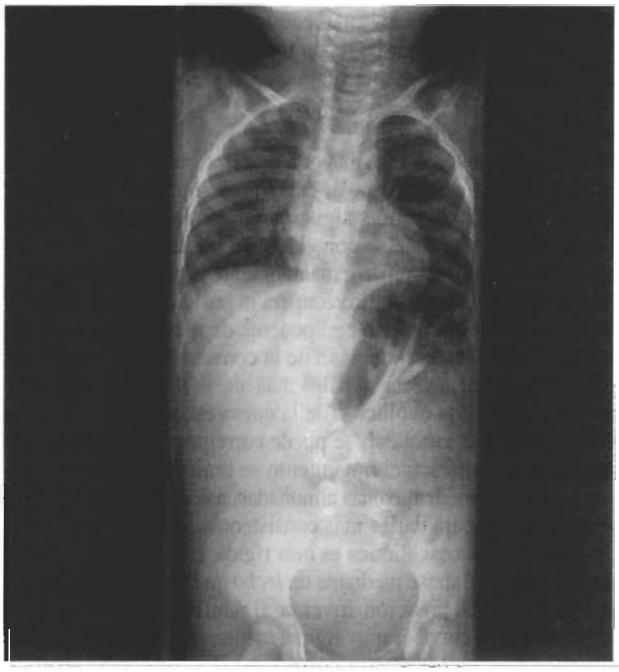


Figura 24.2.6. Escoliosis por hemivértebras, cuyo acuñamiento provoca la inclinación de la columna vertebral lumbar.

formación, de presentación muy diversa. En las niñas puede presentarse un problema estético importante cuando a la ausencia del pectoral se añade la de la glándula mamaria (véase cap. 13.15). El *síndrome de Apert* comporta diversas malformaciones en manos y pies y malformaciones craneales, con no muy buenos resultados, tanto funcionales como estéticos (véase cap. 23.2).

Malformaciones vertebrales

Suelen ser difíciles de apreciar en el RN, fuera de los casos extremos. Pueden afectar al cuerpo vertebral, al arco posterior o a ambos y ello, en muchos casos, repercute en la constitución de la caja torácica. Hay que descartar siempre la posible coexistencia con malformaciones medulares o viscerales, especialmente renales y cardíacas. Llama la atención la presencia de un tronco corto o un cuello corto con limitación de la movilidad de la cabeza y, en ocasiones, una asimetría en el nivel de los hombros. Puede apreciarse una escoliosis, una cifosis o ambas; sin embargo, en ocasiones, puede presentarse una combinación alternante de malformaciones que no dan ninguna apariencia externa de deformidad. En general las *hemivértebras* dan escoliosis (Fig. 24.2.6), las fusiones anteriores de los cuerpos vertebrales, cifosis, y las fusiones posteriores, lordosis. Es importante observar la evolución, y el tratamiento depende de si la columna vertebral queda o no compensada. En escoliosis graves puede estar indicada la resección de una hemivértebra, que hay que procurar hacer precozmente, o técnicas de artrodesis anterior, posterior o ambas, para equilibrar el crecimiento de la columna vertebral.

DEFORMIDADES CONGÉNITAS

En la deformidad se aprecia siempre una integridad anatómica, y es en el período fetal cuando se produce una alteración en la evolución de unas estructuras ya formadas.

Pie equinovaro

Es la deformidad más frecuente y consiste en una posición del pie en equinismo y varo con rotación interna combinado con un metatarso también varo (Fig. 24.2.7). Hay que diferenciarlo de posiciones semejantes del pie consecutivas a una artrogriposis, un mielomeningocele y otras neuropatías o miopatías. Esta distinción es importante porque el planteamiento terapéutico es distinto. El problema esencial del pie equinovaro radica en la relación entre el astrágalo y el calcáneo; normalmente, el astrágalo se apoya sobre el calcáneo, pero un poco cruzado en dos planos, de manera que los ejes de ambos huesos, en una proyección de frente, mantienen la forma de una X, pero también, aunque menor, en una visión de perfil (Fig. 24.2.8). En el pie equinovaro el antepié, junto con el calcáneo, sufren una rotación hacia adentro, con lo que los ejes del astrágalo y calcáneo quedan paralelos, uno encima del otro pero, para sobreponerse, es necesario corregir también el pequeño cruzamiento lateral que presentan, con lo que el calcáneo queda colocado en varo. Debido a esta misma rotación, el escafoides llega a contactar con el maléolo tibial; al acentuarse la rotación, el metatarso se deforma en varo y cavo.

Figura 24.2.7. Pie equinovaro unilateral. Es evidente el componente de varo, rotación interna y metatarso varo.

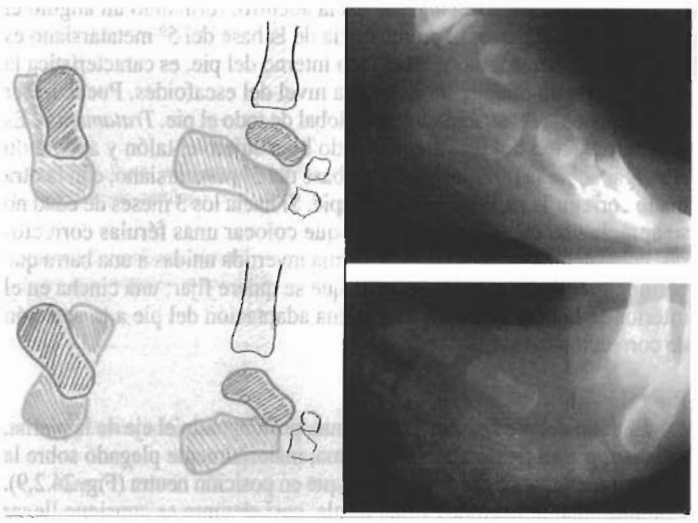


Figura 24.2.8. Radiografía y esquema de la relación entre el astrágalo y el calcáneo en un pie equinovaro y en el pie normal. Los ejes del astrágalo y del calcáneo se hacen paralelos en el pie equinovaro, tanto en una visión de frente como de perfil.

Tratamiento. Consiste en reponer el pie a su posición normal lo antes posible, a fin de evitar una mayor retracción y rigidez de las estructuras que mantienen esta posición anómala del pie. La *corrección de las deformidades* debe hacerse por manipulación, fijando luego, con un vendaje de yeso, la posición de corrección obtenida. El vendaje de yeso debe llegar hasta la raíz del muslo, manteniendo la rodilla en flexión de 90º, con el fin de poder controlar el componente de rotación, y se cambiará cada 8 días, previa manipulación y hasta conseguir una corrección completa. Las maniobras de corrección, según Ponseti, que es quien propuso este tratamiento, deben seguir un cierto orden: 1) corregir el componente del cavo; 2) el metatarso varo, alineando el antepié al postpié; 3) corregir el varo del pie; y 4) finalmente se intentará corregir el equinismo, o proceder a una tenotomía del tendón de Aquiles, si ofrece resistencia. A los 3 meses hay que considerar el resultado del tratamiento, tanto clínica como radiográficamente. Si la corrección no es completa, hay que recurrir a la reducción quirúrgica, hacia los 8 meses de edad. Este procedimiento de yesos sucesivos, bien realizado, suele dar excelentes resultados y ha reducido el número de métodos quirúrgicos.

Figura 24.2.9. Pies talos. Debido a la gran flexión dorsal, el antepié contacta con la pierna.

Pie metatarso varo

Es la inclinación del antepié hacia adentro, formando un ángulo el tarso con el metatarso; la prominencia de la base del 5º metatarsiano es el vértice de este ángulo y, en el lado interno del pie, es característica la presencia de un pliegue transversal a nivel del escafoides. Puede haber un componente de rotación interna global de todo el pie. *Tratamiento.* Es la manipulación del pie: manteniendo bien sujeto el talón y apoyando el pulgar sobre la prominencia de la base del 5º metatarsiano, con la otra mano corregir la inclinación del antepié. Si hacia los 3 meses de edad no se aprecia una clara mejoría, habrá que colocar unas férulas correctoras, consistentes en unas botas de forma invertida unidas a una barra que permite graduar la rotación externa que se quiere fijar; una cincha en el interior de la bota mantiene una buena adaptación del pie a la posición de corrección.

Pie talo valgo

El talón del pie aparece prominente, prolongando el eje de la pierna, y todo el pie en flexión dorsal máxima, materialmente plegado sobre la pierna; raramente se puede colocar el pie en posición neutra (Fig. 24.2.9). Con unas manipulaciones y una férula, casi siempre se consigue llevar el pie en flexión plantar y, con el tiempo, suele equilibrarse la potencia muscular, manteniendo el pie corregido.

Pie convexo

También se conoce como pie en balancín o astrágalo vertical. La cabeza del astrágalo hace prominencia en la planta del pie; la parte posterior del pie está en flexión plantar o equinismo y el antepié, en flexión dorsal. La manipulación precoz de estos pies, seguida de yeso, puede conseguir una mejoría de la posición; de otro modo hay que recurrir al tratamiento quirúrgico.

Tortícolis

Se trata de una deformidad producida por la contractura o acortamiento del músculo esternocleidomastoideo (ECM) y se manifiesta por una inclinación de la cabeza hacia el lado afectado, con un componente de rotación, de manera que la barbilla del niño se dirige hacia el lado opuesto. Hay una clara limitación del movimiento de la cabeza y es frecuente la presencia palpable, y a veces también visible, de una tumoración en el músculo ECM. Se ha atribuido la retracción muscular, y también el engrosamiento, a un hematoma por una brusca distensión durante el parto, aunque parece más aceptable pensar en una malposición fetal. Un tortícolis puede también tener una etiología neurológica, o haberse producido como consecuencia de una malformación cervical.

Tratamiento. Se iniciará precozmente una manipulación suave, para ir distendiendo progresivamente el músculo ECM retraído; los resultados suelen ser buenos. Si persiste la deformidad, hay que recurrir al tratamiento quirúrgico ya que, debido a la posición anómala de la cabeza, se va alterando el desarrollo del cráneo y se deforma, de modo que la línea biocular y la del pliegue de los labios cerrados, que normalmente son paralelas, aparecen convergentes, y no siempre se corrige espontáneamente esta deformidad si el tratamiento quirúrgico es tardío. Para la elongación quirúrgica del ECM, generalmente se secciona, proximalmente, el fascículo esternal y, distalmente, el clavicular, con lo que se conserva el relieve muscular en el cuello y no perjudica, o muy poco, su estética. La aparición tardía de un tortícolis debe hacer pensar en un problema neurológico o en una anomalía del enfoque visual.

Escoliosis del lactante

Son poco aparentes y, en la mayoría de casos, no se diagnostican antes de los 2-3 meses de edad. El tipo de curva predominante es dorsal de convexidad izquierda, y el primer signo que llama la atención es una tendencia del niño a mantenerse con el tronco inclinado siempre hacia a un mismo lado; puede cambiarse manualmente la posición del niño pero, a modo de un muelle, al soltarlo recupera la posición inicial. Estas escoliosis suelen mostrar un cierto componente de rotación, con una mayor prominencia paravertebral del lado de la convexidad de la curva con el niño bocabajo, y que a veces se palpa más que se ve. Cabe distinguir dos grupos, en cuanto a la evolución de la curva escoliótica: 1) una *forma resolutiva*, en que la escoliosis se puede corregir con facilidad, y tiende a la curación espontánea; el tratamiento se limita a mantener una posición de corrección mediante unas almohadas, a veces reforzadas con unos saquitos de arena, para darles más consistencia; y 2) una *forma progresiva*, en que la curva escoliótica es más rígida y va aumentando progresivamente; precisa tratarse mediante un *lecho de Denis-Browne*, que mantiene al niño en la posición inversa al sentido de su escoliosis o, especialmente si la curva es muy rígida, mediante la sucesiva colocación, bajo anestesia general, de yesos correctores. La corrección insuficiente de estos casos puede llevar, a la larga, a escoliosis graves que, en un alto porcentaje, comportan un tratamiento quirúrgico.

DISPLASIA DEL DESARROLLO DE LA CADERA (LUXACIÓN CONGÉNITA DE CADERA)

Tiende actualmente a llamarse displasia evolutiva o del desarrollo porque, si bien la exploración inicial de una cadera puede que sea normal, no hay que olvidar nuevas exploraciones en los sucesivos controles pediátricos porque, en ocasiones, una cadera aparentemente normal puede evolucionar hacia una subluxación, o una verdadera luxación de cadera. Es importante una correcta exploración del RN. Una *maniobra de Barlow* positiva pondrá de manifiesto una cadera inestable: manteniendo las caderas en flexión y abducción, se coloca el pulgar de la mano que explora, en la cara interna del muslo, por debajo de la ingle, y los dedos índice y medio apoyados sobre el trocánter mayor; cuando la cadera es luxable, la presión del pulgar proyecta el trocánter mayor contra los dedos, subluxando la cadera, y la presión de éstos reintroduce la cabeza femoral. La *maniobra de Ortolani* pone de manifiesto la presencia de una cadera luxada: con ambas caderas en flexión y abducción de 90º, si una cadera está luxada, la abducción está limitada, y será la presión de los dedos sobre el trocánter y el forzar suavemente la abducción lo que reducirá la cadera; al soltar la posición, la luxación se reproduce. Esta simple exploración determina los diferentes tipos de cadera patológica en el RN: 1) cadera inestable, con Barlow positivo; 2) cadera luxada reducible, con Ortolani positivo; y 3) cadera luxada irreductible, si la maniobra de Ortolani no consigue, sin forzar, la reducción. Sin embargo, estas maniobras sólo tienen valor durante los primeros días después del nacimiento, y hay que valorar también una asimetría en la abducción de las caderas, la presencia de unos pliegues del muslo asimétricos (Fig. 24.2.10) o una asimetría del relieve de la parte inferior de la nalga.

La luxación de la cadera se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, y son *factores de riesgo*, un exceso de peso al nacer, antecedentes familiares, deformidades ortopédicas y un parto de nalgas. Ante la más mínima duda, hay que proceder a una exploración mediante *ecografía*, que puede orientar sobre la relación entre la cabeza femoral y el cotilo, pudiendo valorar el más mínimo grado de subluxación. A partir de las 6-8 semanas, empieza a tener interés la *exploración radiográfica*, que debe ser realizada correctamente para poder valorar, de modo fiable, los signos que puede proporcionar. Quizás el más fiable sea la *línea de Perkins*, que es la perpendicular a la línea que une los cartílagos en Y de ambas caderas, trazada al nivel del borde más externo del cotilo y que, en una cadera normal, debe cortar la metáfisis femoral. Es interesante poder seguir la evolución del ángulo acetabular, y la presencia de

Figura 24.2.10. La cadera izquierda está luxada. Se aprecia una clara limitación de la abducción y una evidente asimetría de los pliegues del muslo.

un *arco de Shenton* íntegro (formado por la curva inferior del cuello femoral, que debe continuar con la curva superior del agujero obturador), pero estos signos pueden quedar falseados si la proyección radiográfica no es correcta, y realmente no es fácil hacer una buena radiografía a los niños pequeños (Fig. 24.2.11).

Tratamiento. Los objetivos son conseguir una reducción concéntrica y estable de la cadera, y resolver la displasia residual, sin cuyo requisito la cabeza femoral tendería a una progresiva subluxación. Ante una *cadera inestable*, es decir, con un Barlow positivo, en algunos casos un triple pañal puede conseguir estabilizarla, entendiendo el triple pañal en el sentido de que debe conseguir mantener las caderas en una abducción cercana a los 90º: el pañal debe alcanzar de rodilla a rodilla, con los muslos flexionados. Si en 2-3 semanas persiste la inestabilidad, hay que pasar a un *arnés de Pavlik* hasta conseguir una cadera estable, y que se demuestre la ausencia de una displasia acetabular.

Para tratar una *cadera luxada reducible* (Ortolani positivo), hay que colocar ya de entrada un arnés de Pavlik. Este arnés mantiene las caderas en una posición de reducción (flexión de más de 90º y abducción de unos 60º), permitiendo un cierto movimiento, lo cual es importante, ya que el peligro de una inmovilización rígida es que provoque un trastorno vascular local, con las posibles consecuencias de necrosis que es en realidad, el peligro del tratamiento de la luxación de cadera (una osteocondritis de la cabeza femoral) y que, fundamentalmente, es debida a una posición rígida forzada; en algún caso se ha observado una osteocondritis en la cadera sana, incluida también en la inmovilización. Si en 3 semanas de tratamiento no se consigue una reducción estable, hay que recurrir a una posición de reducción más rígida, mediante un yeso, para mantener la reducción aunque, una vez establecida, se puede seguir con un Pavlik hasta corregir la displasia acetabular. Sin embargo, llega un momento en que el niño supera la resistencia de las cintas del Pavlik, que mantienen la posición, en cuyo caso es prudente pasar a un *arnés de Denis-Browne* más sólido.

Si se trata de una *cadera irreductible*, y hasta un máximo de 5-6 meses de edad, está justificado colocar un arnés de Pavlik, pero no más de 2-3 semanas y, si no se consigue la reducción, pasar a una tracción continua, en abducción progresiva y, una vez descendida la cabeza femoral a nivel del cotilo, proceder a una reducción manual, bajo anestesia general, y vendaje de yeso en posición de rana. Una revisión de 70 casos tratados ortopédicamente, hace ya unos años, hace proponer la vigencia de un tratamiento ortopédico con esta orientación y, si el diagnóstico se hace precozmente, habrá muy pocas indicaciones de reducción quirúrgica.

Ante la falta de reducción o inestabilidad de la cadera, a pesar de un tratamiento ortopédico correcto, hay que proponer una *reducción quirúrgica*, menos traumática para la cabeza femoral, que una reducción manual forzada. Sin embargo, actualmente las indicaciones de cirugía están más orientadas a corregir displasias residuales que no a reducciones, ya que el diagnóstico o la sospecha, por parte de los pediatras, suele ser más precoz. La cirugía de la displasia acetabular puede completar una

Figura 24.2.11. Radiografía de caderas. Subluxación de la cadera izquierda, con displasia acetabular. El arco que en la cadera derecha forman la parte superior del agujero obturador y el cuello femoral (arco de Shenton), en la cadera izquierda está claramente roto; una línea vertical desde el borde del acetábulo izquierdo, no cortaría la metáfisis femoral.

reducción quirúrgica tardía o, simplemente, corregir una secuela. Suele consistir en algún tipo de osteotomía pélvica, para ampliar la cavidad acetabular o modificar su orientación para adaptarla mejor a las necesidades funcionales de la cadera.

PATOLOGÍA ORTOPÉDICA EN LA INFANCIA

Sinovitis inespecífica de la cadera

También llamada *sinovitis transitoria*, es una causa frecuente de cojera en el niño, que aparece entre los 3 y los 8 años de edad. Generalmente la cojera es el primer síntoma, aunque aparece también dolor, que refieren por encima la rodilla y cara anterior del muslo. A la exploración clínica se aprecia una limitación del movimiento de la cadera, especialmente la rotación interna, y el muslo permanece en una cierta flexión, posición que pone de manifiesto la *maniobra de Thomas* (con la flexión completa de la cadera sana, la afectada queda flexionada y se resiste a la extensión). La radiología es normal, aunque en ocasiones puede mostrar un cierto ensanchamiento del espacio articular debido a la presencia de líquido en la cadera. La evolución es a la resolución espontánea en una o dos semanas, con un simple reposo en cama. La persistencia del dolor y limitación de la movilidad pueden justificar una tracción continua.

Ante una sinovitis de cadera hay que descartar que no se esté iniciando una artritis séptica; en la sinovitis las pruebas de laboratorio dan, a lo sumo, un aumento discreto de la VSG. La persistencia o repetición de la sintomatología debe hacer pensar en el comienzo de una enfermedad de Perthes, a pesar de que radiográficamente no se aprecien aún lesiones.

Enfermedad de Perthes

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es la *osteocondritis de la epífisis femoral superior*, consecuencia de un trastorno en el aporte vascular. Aparece especialmente en niños varones, entre los 3 y los 9 años de edad, y la cojera es el síntoma predominante; el dolor se le puede asociar, aunque es inconstante. Dado que la sintomatología inicialmente suele ser banal, el diagnóstico se puede retrasar confundiéndose a veces con una sinovitis. A la exploración clínica se aprecia una limitación de la movilidad de la cadera y, de modo especial, las rotaciones, más la interna, y la abducción; suele haber también una contractura en flexión, que pondrá de manifiesto una maniobra de Thomas. El estado general del niño es bueno. La radiografía debe ser en dos proyecciones, una de frente de

Figura 24.2.12. Radiografía de caderas en proyección de frente y axial. La cadera izquierda muestra una enfermedad de Perthes, con una evidente densificación y ya fragmentación de la epífisis superior del fémur; en este caso está también afectada la metáfisis.

ambas caderas y una axial o posición de rana (Fig. 24.2.12). Si la sintomatología es reciente, no es infrecuente que la imagen radiográfica sea de normalidad. Para una correcta interpretación de las radiografías, hay que tener en cuenta la evolución de la lesión en tres fases: 1) la isquemia provoca una necrosis y el hueso necrosado se hace más denso a la radiografía, sería la 1ª fase o de densificación; 2) el intento de revascularización de la zona necrosada provoca una reabsorción lenta y progresiva de este hueso, lo que radiográficamente aparece como una destrucción del núcleo cefálico del fémur, sería la 2ª fase o de fragmentación; y 3) una vez eliminado el hueso necrosado, empieza a aparecer el hueso nuevo, vascularizado, constituyendo la 3ª fase o de reconstrucción. La duración global del proceso está en alrededor del año y medio.

Pronóstico. Depende fundamentalmente del grado de afectación de la parte más externa o pilar externo de la epífisis femoral y el resultado será tanto peor cuanto más destruida aparezca esta parte de la cabeza femoral. Son también signos de mal pronóstico la exteriorización progresiva o subluxación de la cabeza femoral, la observación de lesiones en la fisis (para lo cual es de gran valor la resonancia magnética) y la edad de comienzo de la enfermedad aunque, si bien es cierto que los niños mayores tienen un peor pronóstico no lo es que, por debajo de los 5 años todos los Perthes curen bien.

Tratamiento. Aparte de resolver la sintomatología (dolor, cojera), tiene por objetivo evitar la exteriorización de la cabeza femoral, conservando una correcta relación entre el cotilo y la cabeza femoral, con lo que se pretende conservar la máxima esfericidad de la cabeza y, como consecuencia, la mejor movilidad articular. En las fases de dolor o contractura, el niño deberá hacer reposo en cama, a veces con tracción continua y, para mantener un adecuado centraje de la cabeza femoral, se pueden utilizar diversos procedimientos: reposo en cama con tracción en abducción, yesos en abducción (tipo Petrie), férulas de abducción, como la de Atlanta, o conseguir la cobertura de la cabeza femoral mediante procedimientos quirúrgicos: una osteotomía femoral, para introducir mejor la cabeza del fémur dentro del cotilo, o una osteotomía de la pelvis para cubrirla mejor. Todos los procedimientos son aceptables y, estudiando los resultados hasta la maduración esquelética, no se han apreciado diferencias notables entre la utilización de uno u otro procedimiento, aunque cabe señalar que el objetivo de estos tratamientos es conseguir una buena cobertura de la cabeza femoral con el fin de preservar al máximo la congruencia articular, pero no hay ningún tratamiento que influya sobre la revascularización de la zona lesionada.

Otras osteocondritis

Si bien la enfermedad de Perthes es la osteocondritis más conocida, el déficit vascular que provoca una necrosis puede localizarse en otros huesos.

Enfermedad de Osgood-Schlatter. Es la osteocondritis de la tuberosidad anterior de la tibia, punto de inserción del tendón rotuliano, que transmite a la tibia la potente contracción del músculo cuádriceps. Clínicamente se aprecia una mayor prominencia de esta tuberosidad y dolor a la presión local y, a veces, también a la extensión de la rodilla contra resistencia. Provoca dolor la sobrecarga, por ejemplo, el salto, fútbol, bicicleta y todo lo que comporte una contracción excesiva del músculo cuádriceps. Radiográficamente se aprecia una fragmentación de la tuberosidad anterior de la tibia. La evolución espontánea es hacia la curación, que se consigue al desaparecer el tejido de crecimiento superior de la tibia. Puede mejorar las molestias algún antiinflamatorio local y, en ocasiones, hay que reducir, o suspender, la actividad deportiva del niño.

Enfermedad de Köhler. Es la osteocondritis del escafoides tarsiano, que algunos consideran provocada por la sobrecarga mecánica que comporta el que el escafoides esté localizado en el ápex del arco longitudinal del pie. Aparece entre los 3 y los 7 años de edad y, especialmente, en el sexo masculino. Suelen quejarse del pie y a veces cojean ligeramente al intentar evitar el apoyo sobre el lado interno del pie. La afectación suele ser bilateral, aunque puede que dé sintomatología sólo uno de los lados. Radiográficamente se aprecia el escafoides como una pastilla condensada, o fragmentada, según el estadio de evolución de la enfermedad; es aconsejable hacer una radiografía comparativa de ambos pies en proyección de frente y perfil. La evolución es también hacia la curación espontánea y no suele precisar tratamiento excepto en los casos en que persiste el dolor, en que se puede colocar una plantilla semiblanda para mantener apoyado el arco longitudinal del pie.

Enfermedad de Sever. Es la osteocondritis de la tuberosidad mayor del calcáneo, aunque algunos dudan que se trate de una osteocondritis y lo consideran una imagen normal del crecimiento del calcáneo. Se manifiesta en forma de molestias al apoyo del talón del pie y radiográficamente aparece una densificación y fragmentación de la epífisis, imágenes típicas de una osteocondritis. Suele mejorar con un antiinflamatorio local y suavizar el apoyo del talón mediante una talonera blanda. En algunos casos hay que limitar la actividad del niño.

Trastornos que influyen en el apoyo de los miembros inferiores

Unos producen una rotación anómala del miembro inferior, como la anteversión de la cadera y la torsión tibial interna. Otras anomalías modifican el eje longitudinal del miembro inferior, provocando desviaciones laterales, como el genu valgo y el genu varo y, por último, hay unos trastornos que afectan al apoyo del pie, diminuyendo o aumentando el arco longitudinal (pie plano o pie cavo) o dando una inclinación del apoyo del pie en valgo o en varo. Habría que considerar, previamente a la descripción de estos trastornos, que muchas de estas desviaciones de los ejes o del apoyo son una exageración o la falta de corrección de situaciones que, en edades precoces, son normales o fisiológicas. Los niños, al nacer, presentan una anteversión femoral que es normal, influida por la posición fetal y, por lo general, se va corrigiendo espontáneamente lo suficiente para no dar trastornos al iniciar la marcha. En cuanto a las angulaciones a nivel de las rodillas, genu valgo o genu varo, habría que concretar que el *valgo* es una desviación lateral que provoca un ángulo de vértice interno, y el *varo*, de vértice externo. Es también importante conocer que el niño hace una evolución fisiológica del varo al valgo, que hay

Figura 24.2.13. Niña sentada en W, postura típica en una anteversión de las caderas.

que tener en cuenta antes de considerar patológica una de estas desviaciones. Es interesante un estudio de la evolución del ángulo femorotibial radiográfico en niños normales que llegó a la conclusión de que el genu varo que presentan muchos lactantes va disminuyendo al iniciarse la marcha, hasta convertirse en valgo hacia los 2 años de edad, llegando a un punto de máximo valgo entre los 3 y 4 años y, a partir de aquí, se va corrigiendo el valgo hasta estabilizarse hacia los 6 años de edad.

Anteversión de las caderas. El niño camina con ambos miembros inferiores en rotación interna; es fundamental observar que, durante la marcha, las rótulas miran hacia adentro, al igual que los pies. Dada esta rotación global del miembro, al avanzar el paso lo hará hacia adelante, pero también hacia adentro, con la posibilidad de cruzar algo las piernas cuando va deprisa, pudiendo así tropezar con frecuencia. Los padres dicen que, al correr, el niño lanza los pies hacia los lados; debido a la rotación interna, mirando el niño de frente, al flexionar la rodilla para avanzar el paso, la pierna no sigue el mismo eje que el muslo, sino que se proyecta lateralmente, dando la impresión de que lanza las piernas hacia los lados. Todo ello da la impresión de que, cuando el niño corre, se mueve mucho pero avanza poco. Estos niños suelen sentarse en W, es decir, con las caderas flexionadas y en rotación interna de 90º, y las rodillas flexionadas, quedando las piernas hacia afuera (Fig. 24.2.13).

Clínica. Se aprecia un aumento de la rotación interna de las caderas, que puede incluso exceder los 90º, y una rotación externa limitada; con ello, la posición neutra, o media, de la rotación de las caderas de estos niños, sin forzar la postura, es en rotación interna, posición en la que la cabeza femoral queda bien encajada dentro del cotilo, y así es como caminan. Si se considera la posición neutra de estos niños con la rótula mirando hacia el frente, la cabeza femoral se orientaría hacia adelante, en anteversión, en lugar de quedar introducida completamente dentro del cotilo; sería una posición forzada semejante a si, con unas caderas normales, se pretende caminar con los miembros inferiores en rotación externa, situación francamente incómoda. Es por este motivo que los padres cuentan que cuando insisten, consiguen que el niño camine bien (pero muy incómodamente), pero al poco vuelve a colocar las piernas hacia adentro. Radiográficamente, con los miembros inferiores en posición neutra (rótulas mirando al cénit) aparece una coxa valga con una mayor prominencia del trocánter menor, signo evidente de que el fémur está en rotación externa.

Tratamiento. Dado que la causa está en la cadera, no sirven unas férulas desrotatorias, que antes desrotarían el pie y la tibia antes de ejercer una acción de torsión sobre la cadera. Es conveniente evitar que el niño se siente en W que, evidentemente, fuerza la posición en anteversión de la cadera, y favorecer más bien el sentarse en cuclillas, que favorece la posición contraria. Con el tiempo puede corregirse algo la anteversión, pero generalmente son niños algo patosos, aunque ello se hace menos evidente cuando, por la edad, van perdiendo la necesidad de correr, que es cuando se pone más de manifiesto el defecto. No está indicada, en general, una corrección quirúrgica.

Torsión tibial interna. Durante la marcha, el niño apoya el pie, o los pies, en rotación interna pero, observando las rodillas, se aprecia que la rótula mira claramente hacia adelante. La rotación interna se produce en la tibia, y es frecuente la combinación de una torsión tibial interna con una tibia vara, que no tiene por qué ser importante. La costumbre de algunos niños de dormir bocabajo, con los pies en rotación hacia adentro, favorece la aparición o la persistencia de esta deformidad. La exploración clínica muestra que, colocando la rodilla fija en extensión y con la rótula mirando al cénit, el pie se mantiene en una clara rotación interna.

A veces la torsión tibial se corrige espontáneamente pero, si la rotación es marcada, no tiende a corregirse y, especialmente, si entorpece la marcha provocando frecuentes tropiezos, se pueden colocar unas férulas desrotatorias nocturnas, consistentes en unas botas unidas por una barra que permite controlar el grado de rotación externa, que se va aumentando progresivamente. Con ello se consigue desrotar la tibia y mantener el pie en buena posición. No hay que confundir una torsión tibial con un pie en metatarso varo, que también comporta una marcha con el pie en rotación interna, pero por un problema en el pie; puede tratarse de una deformidad residual de un metatarso varo del RN, y el tratamiento será el mismo, pero con unas botas de forma invertida en las férulas.

Genu valgo. El ángulo que forman el fémur y la tibia aparece aumentado, con vértice interno, de manera que las rodillas quedan juntas y los tobillos y pies separados. En casos extremos, las rodillas aparecen más prominentes en su lado interno y, durante la marcha, la pierna que avanza describe un cierto contorneo para evitar chocar con la rodilla opuesta; es una marcha patosa que puede incluso provocar tropezones y poca agilidad cuando el niño corre. La obesidad tiende a aumentar el genu valgo, por el exceso de peso, y también porque unos muslos gruesos obligan a separar aún más los pies.

Clínica. Es importante valorar el grado de deformidad; con el niño tendido boca arriba, se mantienen juntas las rodillas, con una discreta presión, y se mide la distancia, en centímetros, entre ambos maléolos internos. Hay que tener en cuenta la evolución fisiológica del ángulo femorotibial, que se había comentado anteriormente, de modo que, salvo casos excepcionales (el niño camina mal, tropieza con frecuencia, etc.), sólo a partir de los 6 años de edad hay que plantearse la idoneidad de un tratamiento ortopédico.

Tratamiento. Si bien con unas férulas nocturnas el genu valgo mejora con cierta rapidez, también es verdad que, al quitarlas, generalmente vuelven a empeorar. Es por este motivo que, dentro de lo posible, se espere colocar unas férulas en la pre-pubertad y deberán mantenerse hasta terminado el crecimiento. Es importante escoger las férulas adecuadas; si bien probablemente las férulas tipo "sirena" sean las más incómodas de llevar, son las únicas que impiden también la flexión de la rodilla, que si se produce, la férula pierde toda su efectividad. Salvo casos excepcionales, debe descartarse el tratamiento quirúrgico, tanto las grapas fisarias como la osteotomía femoral. Es frecuente que, al quedar los tobillos más separados, los pies apoyen en valgo, creándose, en cierto modo, un círculo vicioso: cuanto más genu valgo, más apoyo en valgo del pie pero, cuanto más valgo del pie, más favorecerá el valgo de la rodilla. Por este motivo, en estos casos de combinación del genu valgo con un pie valgo, es aconsejable colocar una pequeña cuña (de unos 5 mm) en el borde interno de los tacones de los zapatos, con el fin de compensar la inclinación en valgo del pie y, a la vez, intentar mejorar el valgo de la rodilla.

Genu varo. Tibia vara. El genu varo es una modificación del ángulo femorotibial del vértice externo, quedando las rodillas separadas al mantener los pies juntos. Si bien en los niños suele ser más un problema estético que funcional, de persistir la deformidad, facilita en el adulto la aparición de artrosis, por sobrecarga del compartimento interno de las rodillas. El grado de deformidad se valora midiendo, en centímetros, la separación entre los cóndilos femorales internos, con el niño en decúbito, las rodillas en extensión y ambos tobillos en contacto. Suele tratarse de un problema de la tibia, es la tibia vara la que provoca el genu varo, aunque también puede aparecer una tibia vara sin genu varo. El genu varo suele ser la consecuencia de una falta de corrección del varo fisiológico inicial.

La *tibia vara* comporta, generalmente, un componente de torsión tibial interna, y la curvatura de la tibia da lugar a una presentación oblicua de la cara articular para el pie que, para compensar la inclinación y apoyar plano sobre el suelo, se coloca en valgo, pero que no hay que intentar corregir, ya que ello favorecería la curvatura de la tibia. Ante la afectación de una sola tibia, hay que sospechar algún otro proceso patológico, y está indicado realizar un estudio radiográfico para descartar otras lesiones, como una enfermedad de Blount o una incurvación congénita de la tibia, evidentemente de pronóstico muy diferente.

Pie plano. Valorado durante el apoyo, el pie plano comporta una disminución o anulación del arco longitudinal del pie, generalmente combinada con una inclinación del pie en valgo, de aquí la frecuente denominación de pie plano-valgo; se produce también una mayor prominencia interna de la cabeza del astrágalo, al quedar subluxado el escafoides tarsiano. Observando el pie por su parte posterior, la inclinación del relieve del tendón de Aquiles permite valorar el grado de valgo que presenta; si al ponerse el niño de puntillas se corrige la inclinación del tendón de Aquiles, o se invierte, y también aparece marcada la bóveda longitudinal del pie, todo ello constata que, dada la posibilidad de una corrección activa, el pronóstico de este pie será favorable. Hay que ser cauto a la hora de considerar un pie patológico, ya que la normalidad tiene un amplio margen y, sólo en los extremos de este margen, un pie será diagnosticado de plano, es decir, con bóveda longitudinal insuficiente, o cavo, con una bóveda exageradamente marcada.

Pie plano laxo. Es importante tener en cuenta que los niños nacen con un pie laxo, y el arco longitudinal se va desarrollando en el transcurso de la primera década de la vida. Sin embargo, algunos niños mantienen una cierta laxitud, o son constitucionalmente laxos. La presentación de un pie laxo está en relación con un peculiar desarrollo general del niño, que incluye una laxitud articular generalizada y un rendimiento pobre en cuanto a su actividad física, ya que el problema no se reduce a la alineación estática del tobillo y del pie, sino que el trastorno funcional puede afectar a la dinámica de los miembros inferiores. Es esto último lo que suele preocupar a los padres, que ven al niño patoso, que corre mal, que tiene los pies planos, pero no advierten que la laxitud es general y que, por ejemplo, llevando los dedos de la mano en hiperextensión pueden casi contactar con el antebrazo.

Raramente estos pies dan molestias, y el diagnóstico es clínico, no precisando otras exploraciones especiales; la podoscopia puede ser útil para valorar la evolución. La mejoría espontánea del arco longitudinal en los pies laxos se advierte con la edad ya que, con el crecimiento, mejora su laxitud articular. Por este motivo no suelen precisar tratamiento, aunque puede ser adecuado colocar, no antes de los 4-5 años, una *cuña interna* en el tacón de los zapatos para, al modificar el valgo, mejorar el apoyo del pie. La evolución es benigna y estadísticamente no se ha visto ninguna diferencia entre los pies tratados y los que no lo fueron.

Pies planos verdaderos. Están anatómicamente más estructurados, y es más difícil que corrijan activamente; al hacer puntillas, no acaban de marcar la bóveda ni hipercorrigen el valgo. Ante un pie plano rígido, hay que descartar la posibilidad de presentar una sinostosis del tarso. El *tratamiento* consiste en colocar unas plantillas semiblandas, aunque no antes de los 4 años de edad, que proporcionen un apoyo adecuado del pie, al corregir la bóveda longitudinal y el valgo. Es muy importante favorecer un desarrollo equilibrado de la musculatura que controla el pie, mediante ejercicios realizados diariamente, ya que es lo que realmente ayudará a mantener activamente una buena posición del pie, que las plantillas sólo sostienen. Raramente está indicado el tratamiento quirúrgico y, en casos extremos, se podrá realizar, aunque procurando evitar la utilización de técnicas que bloqueen definitivamente la articulación subastragalina.

Pie cavo. Es un pie con un arco longitudinal plantar exagerado, que se mantiene por una fascia plantar retraída y que se palpa tirante, a modo de cuerda de arco; el dorso del pie queda elevado, a veces prominente, y el primer metatarsiano aparece, en general, caído en flexión plantar. Al apoyar, debido a la exagerada curvatura de la bóveda plantar, el calcáneo queda verticalizado, de manera que se reduce, o incluso puede desaparecer, la "cola" normal del talón; el apoyo de la parte anterior del pie se reduce a las cabezas de los metatarsianos. El aumento del arco longitudinal plantar se realiza a expensas del antepié, que presenta un evidente equinismo, en relación al postpié; apoyando sólo el talón de los pies en el borde de un taburete, el postpié adopta un aspecto normal, y el antepié queda caído en equinismo, colgando por el borde del taburete. En el sentido lateral, el apoyo del pie suele hacerse en varo, especialmente si el primer metatarsiano está en flexión plantar; otras veces puede mantener un apoyo neutro y, muy rara vez, en valgo.

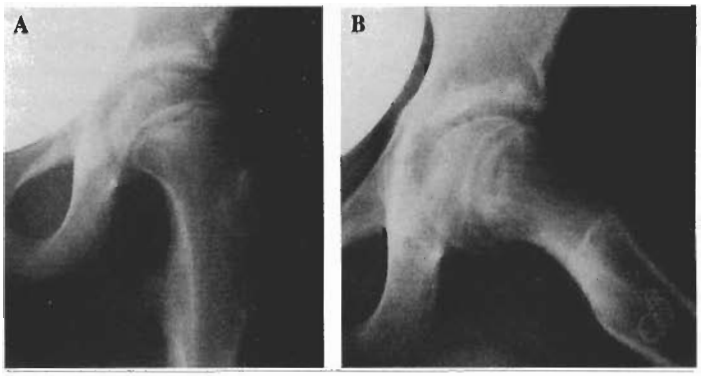


Figura 24.2.14. Epifisiólisis femoral del adolescente. El desplazamiento de la epífisis es casi imperceptible en la proyección de frente (A), pero se hace evidente en la proyección axial de la cadera (B).

En todo pie cavo, especialmente si la deformidad se aprecia progresiva, hay que descartar la posibilidad de que tenga una causa neurológica que, de confirmarse, empeoraría el pronóstico.

Tratamiento ortopédico. Es puramente sintomático, para distender la aponeurosis plantar colocando una almohadilla metatarsal, con lo que también se evitan las molestias por sobrecarga, y una cuña externa para corregir el varo del pie. Si, a pesar de todo, el cavo progresa, habrá que plantearse un tratamiento quirúrgico: desinserción de la aponeurosis plantar, trasplantes tendinosos para evitar el equinismo del antepié, osteotomía del primer metatarsiano para corregir su posición en flexión plantar; en los casos graves, una osteotomía dorsal cuneiforme, que podría combinarse con la resección de una cuña externa en la articulación subastragalina, para corregir el varo de la parte posterior del pie.

PATOLOGÍA ORTOPÉDICA DEL ADOLESCENTE

Epifisiólisis femoral del adolescente

En la epifisiólisis femoral superior, se produce un desplazamiento de la epífisis sobre el cuello femoral a nivel del tejido de crecimiento o fisis. Es un proceso de evolución lenta, aunque una caída puede dar lugar a un aumento brusco del desplazamiento, con dolor agudo y apariencia de fractura pero, sorprendentemente, causada por un traumatismo banal; se habría producido una agudización del proceso. Predomina, con mucho, en el sexo masculino, y aparece a una edad alrededor de la pubertad. Suelen ser niños algo obesos, lo que ha contribuido a pensar en una etiología de tipo hormonal, como desencadenante del proceso.

Clínica. El niño se queja de dolor, que refiere a la ingle y hacia el muslo; el dolor se acentúa con el cansancio. Camina con una cierta cojera y el miembro inferior afectado adopta una actitud en rotación externa. Pueden afectarse ambas caderas, aunque raramente a la vez. A la exploración se aprecia una limitación de la movilidad de la cadera, especialmente de la rotación interna, que puede estar abolida; también la abducción suele estar limitada y molesta al forzarla. La exploración radiográfica debe constar de una proyección de frente y es fundamental una proyección axial (Fig. 24.2.14); pone de manifiesto un desplazamiento de la epífisis sobre el cuello femoral, que inicialmente puede que sólo se observe en la proyección axial, que a veces es difícil de conseguir por la limitación del movimiento de la cadera.

Tratamiento. Es siempre quirúrgico, y tiene por objetivo fijar la epífisis mediante unas agujas o tornillos para evitar que progrese su desplazamiento. En lo posible, no es aconsejable la reducción de la epifisiólisis, debido a la frecuencia con que se producen lesiones vasculares, y osteonecrosis como consecuencia. En los casos con gran desplazamiento, se puede reorientar la cabeza femoral dentro del cotilo mediante una osteotomía intertrocantérea.

Escoliosis

La observación de una escápula más prominente o de un hombro más elevado suele ser signo que llama la atención a los padres de un niño que presenta una escoliosis pero, cuando estos síntomas son evidentes, por lo general, la escoliosis es ya importante. En la exploración rutinaria de un niño, por parte del pediatra, no debe olvidarse la columna vertebral ante la posibilidad de una escoliosis.

Clínica. Hay que explorar al paciente de pie, con los pies juntos y las rodillas en extensión, y comprobar si los hombros y las escápulas están a un mismo nivel, si una escápula es más prominente que la opuesta, si, en la cintura, uno de los flancos es más pronunciado, es decir, si son asimétricos, y si las crestas ilíacas se palpan al mismo nivel. Con una plomada, y fijando el extremo de la cuerda en la prominencia de la apófisis espinosa de la séptima vértebra cervical, la línea que representa la cuerda normalmente pasa por el pliegue interglúteo; cualquier lateralización demostraría una descompensación de esta columna vertebral (véase cap. 24.1). Se explorará si hay evidencia de una curva en la columna vertebral, observando o resiguiendo con el dedo la prominencia de las apófisis espinosas. Es muy importante hacer flexionar hacia adelante el tronco del paciente: una mayor prominencia de la parte posterior de un hemitórax es signo evidente de que hay una escoliosis, ya que demuestra la existencia de una rotación vertebral, que provoca una deformidad costal; una escoliosis no es sólo una inclinación o incurvación lateral de la columna vertebral, sino una curva con rotación; en otro caso, sería una postura escoliótica, corregible cambiando de posición, pero no una escoliosis verdadera. Una dismetría de los miembros inferiores, por ejemplo, puede provocar una postura escoliótica, en cuyo caso, para mantener el tronco compensado, espontáneamente el niño lo inclina un poco. Es importante no sobrevalorar una discreta dismetría y hacer de ello un gran problema; una dismetría de hasta unos 2 cm no hay ni que compensarla, aunque sí hay que valorar una dismetría progresiva provocada por lesiones en la fisis, o por alteraciones congénitas, que hagan pensar en un acortamiento progresivo hasta el final del crecimiento, y que representa un problema distinto, con pronóstico y tratamiento también diferentes.

Observando el paciente de perfil, se puede valorar si la cifosis torácica y la lordosis lumbar son normales. En las escoliosis importantes, hay siempre una rectificación de la curva de cifosis torácica e incluso una verdadera lordosis torácica, que comporta una reducción de la distancia anteroposterior del tórax, con la posibilidad, a largo plazo, de presentar problemas respiratorios.

Radiografía. Se valora el grado de la curva escoliótica mediante una radiografía con el paciente de pie (Fig. 24.2.15), y se mide el ángulo que forman el entrecruzamiento de la línea perpendicular a la cara superior de la vértebra que inicia la curva (el espacio interarticular será paralelo), con la perpendicular a la vértebra inferior. Esta misma radiografía podrá orientar sobre el grado de rotación relacionado con la asimetría en la proyección sobre el cuerpo vertebral de la imagen de los pedículos vertebrales. El grado de maduración esquelética lo muestra la llamada *línea de Risser*, que corresponde a la apófisis de la cresta ilíaca, cuya aparición se inicia en la parte más externa y va avanzando hasta terminar en el borde interno, junto al sacro; cuando se fusiona al ala ilíaca (Risser 5), ha terminado el crecimiento de la columna vertebral.

Dejando aparte la existencia de escoliosis de origen neurógeno, con una problemática algo diferente, en la *escoliosis idiopática* no se conoce bien la etiología. Si bien hay una escoliosis juvenil, que se observa antes de los 10 años de edad, no suele ser grave, su evolución es lenta y, por lo general, se mantiene dentro de unos límites tolerables; sin embargo, algunos casos empeoran notablemente al iniciarse la pubertad, y entran dentro los parámetros de la *escoliosis del adolescente*, que es la más frecuente. Suele aparecer en niñas hacia los 10-11 años de edad y, salvo excepciones, suele ser progresiva, con un ritmo de crecimiento de las curvas que se acelera alrededor del momento de la menarquia. Se identifica una escoliosis por la situación de la curva más estructurada, más rígida. Siempre, o casi, hay una curva principal, más o menos rígida, y unas curvas secundarias de compensación superior e inferior, que son flexibles, pero con tendencia a estructurarse con el tiempo. Así, ante una escoliosis dorsal o torácica, debe interpretarse que la curva estructurada está situada a nivel del tórax, y habrá una curva lumbar compensadora y, dependiendo del nivel y la amplitud, también otra curva compensadora torácica alta. El sentido de la curva se identifica por el lado de la convexidad; la escoliosis más frecuente es la torácica o dorsal derecha, es decir, de convexidad en el lado derecho.

Figura 24.2.15. Escoliosis dorsal donde se aprecia el componente de rotación, por la proyección asimétrica de los pedículos sobre el cuerpo vertebral.

Tratamiento. Depende de la edad al diagnóstico, del grado de la curva y de su evolución. Se recomiendan ejercicios para reforzar la musculatura que sostiene la columna vertebral; puede estar indicado un corsé, o un tratamiento quirúrgico si el grado de la curva es notable, o si su progresión es acelerada, antes de que llegue a una curva importante.

Enfermedad de Scheuermann

Es una alteración en el crecimiento de la apófisis anular del cuerpo vertebral, que da lugar a un acuñamiento de éste, de manera que su parte anterior es de menor altura que la posterior; como consecuencia aparece un aumento de la cifosis torácica, o una desaparición de la lordosis lumbar. Algunos la consideran una *osteocondritis de la columna vertebral.* Aparece a partir de los 12 años de edad, y es más frecuente en el sexo masculino.

Clínica. Se aprecia un dorso redondeado, en hipercifosis, que se puede modificar algo, pero no corregir, ni activa ni pasivamente. Hay que explorar que no haya una retracción de los músculos pectorales, que podría favorecer la cifosis torácica. Cuando se localiza en la columna lumbar, se aprecia reducida o abolida la lordosis lumbar fisiológica. Si bien el motivo de consulta en la localización lumbar suele ser el dolor, en la dorsal o torácica es la deformidad del tronco, aunque también puede haber molestias o sensación de cansancio precoz.

Radiografía. Se aprecian lesiones en las vértebras del ápex de la curva, consistentes en una irregularidad en la parte anterior de los cuerpos vertebrales, especialmente en la zona correspondiente a la apófisis anular. El perfil de la vértebra es trapezoidal, en lugar de rectangular. En ocasiones existen también algunas lesiones laterales, que darían lugar a un componente de escoliosis. Para que se considere una verdadera enfermedad de Scheuermann, las lesiones deben afectar a un mínimo de tres vértebras.

Tratamiento. La sintomatología se mantiene hasta que se agote el crecimiento de la columna vertebral pero, de no tratarse, va a persistir la deformidad, que favorecerá la aparición de una artrosis vertebral a la edad adulta. Es importante reforzar la musculatura de la columna vertebral para intentar conseguir una corrección activa de la posición anómala pero, en algunos casos, hay que ayudar con algún tipo de corsé. Sólo si la deformidad es muy importante, se recurrirá al tratamiento quirúrgico.

Espondilolisis. Espondilolistesis

Es la causa más frecuente de la aparición de un dolor referido a la columna lumbar. La lumbalgia en el niño o en el adolescente raramente debe atribuirse a una postura deficiente o a un esfuerzo, circunstancia frecuente en el adulto, y que se puede prolongar incluso meses. Un *dolor lumbar* en un adolescente que sobrepase los 15 días de duración justifica una exploración radiográfica orientada a descartar la presencia de una espondilolisis-listesis. Actividades como la gimnasia intensiva, o saltos con torsión del tronco, o hiperextensión lumbar, podrían provocar una fractura por sobrecarga de la *pars interarticularis* del arco posterior vertebral, pero en ocasiones una fractura o lisis en esta zona puede estar presente sin ninguno de estos antecedentes, a veces combinándose con una espina bífida.

Clínica. Las molestias suelen aparecer en la adolescencia, raramente en la infancia. El dolor se refiere en la zona lumbar baja y, en ocasiones, irradiado hacia la nalga, por la posibilidad de que se produzca una irritación de las raíces nerviosas. Es frecuente encontrar una retracción de los músculos isquiotibiales: con la cadera en flexión de 90º, las rodillas quedan flexionadas, faltando de 20 a 30º,o más, para su extensión completa. En la exploración radiográfica, a veces ya en el perfil se aprecia un fallo a nivel de la *pars interarticularis*, aunque es frecuente que sea necesaria una proyección oblicua para ponerla de manifiesto; esto sería una espondilolisis. En algunos casos, este fallo posterior en la estructura de la vértebra comporta también un desplazamiento del cuerpo vertebral hacia adelante, en relación a la vértebra inferior, en cuyo caso se trataría de una espondilolistesis. La localización más frecuente de la lesión es a nivel de L5, o también L4. En casos de duda, una TC puede evidenciar la lesión.

Tratamiento. Por lo general las molestias ceden al reducir la actividad y procurando reforzar, mediante ejercicios, la musculatura de la columna vertebral. De persistir el dolor, puede ayudar algún tipo de corsé que proteja la zona lumbar baja. La progresión del desplazamiento vertebral o listesis no es frecuente o está poco marcada y, sólo en los casos más graves, en que persiste el dolor o progresa el desplazamiento, estará indicada la cirugía. A largo plazo, los resultados son globalmente buenos.

TRAUMATISMOS EN LOS NIÑOS

Los traumatismos ortopédicos no son una patología que suele ver el pediatra, pero hay dos temas que sí merecen su atención: la pronación dolorosa que, al no ser consecuencia de un traumatismo evidente, puede que se consulte al pediatra, y las características peculiares que presentan las fracturas de los niños, que les hacen diferentes de la problemática que presentan estas mismas fracturas en el adulto. Una vez más, "los niños no son un adulto pequeño".

Pronación dolorosa

Aparece en los niños a partir de la edad en que se inicia la marcha, y hasta los 4 años de edad. Se presenta un niño que no quiere mover el brazo afectado, suele sostenerse el antebrazo con la mano sana, mantiene el codo en ligera flexión y el antebrazo en pronación. El intento de moverle la muñeca para observar la palma de la mano (que es, en realidad, hacer supinación del antebrazo) el niño se queja y no se deja tocar. En la pronación dolorosa, la lesión se produce en el codo. Es típico que el niño pasee dando la mano y tropiece; para que no se caiga, su madre tira del brazo y el niño sufre una rotación, quedando delante de ella. Debido a esta brusca pronación del antebrazo, que se produce bajo tracción, el ligamento anular del radio se luxa entre el cóndilo humeral y la cabeza del radio, quedando con ello el antebrazo bloqueado en pronación y el codo en ligera flexión. Hay que conocer bien esta patología porque la exploración radiográfica es normal, y no debe interpretarse este dolor, en consecuencia, como una simple contusión que se resolverá sola.

Tratamiento. Debe aplicarse cuanto antes, y consiste en invertir el mecanismo de producción de la lesión: haciendo una suave tracción del antebrazo, cogido por la muñeca, se coloca el pulgar de la otra mano sobre la cara anterior de la cabeza radial y se lleva el antebrazo en supinación, a la vez que se flexiona el codo; se nota un claro resalte de la cabeza radial. Se recupera la movilidad del codo y desaparece el dolor, siempre que la lesión sea reciente. Si han pasado unas horas, el resalte de reducción es menos evidente y pueden persistir molestias al mover el codo; en estos casos es aconsejable colocar una férula de yeso, para 2-3 días, con el codo en flexión de 90º y el antebrazo en supinación completa.

Características de las fracturas de los niños

Estas peculiaridades, que las diferencian de las fracturas de los adultos, vienen determinadas por su anatomía, la biomecánica y la fisiología.

Diferencias anatómicas. La más importante es la presencia del cartílago de crecimiento, o fisis que, además, determina un tipo especial de fractura: la fractura fisaria con afectación, en mayor o menor grado (según el tipo), del cartílago de crecimiento. Otra característica es que los huesos del niño tienen un periostio grueso y fuerte, que condiciona algunos tipos de fractura, pero también favorece una rápida consolidación, con abundante callo.

Diferencias biomecánicas. El hueso del niño es más poroso, tiene una menor densidad y la cortical es más delgada. Todo ello favorece la aparición de distintos tipos de fractura:

- Fractura por compresión o en rodete, que aparece cerca de la metáfisis, donde la porosidad del hueso es mayor y se produce un aplastamiento óseo más que una fractura.
- Fractura por incurvación, que aparece en huesos largos, y donde puede no apreciarse una línea de fractura a la exploración radiográfica.
- Fractura en tallo verde, en la que el hueso se angula, una cortical se rompe pero la otra sólo se curva.
- Fractura completa, que aparece en los niños con unas características semejantes a las del adulto, excepto en que raramente son conminutas.

Diferencias fisiológicas. En los niños hay una remodelación por el crecimiento, que permite que una fractura consolidada con una cierta angulación, se corrija con el tiempo, debido al crecimiento y al estímulo de la función.

Después de una fractura diafisaria, hay un sobrecrecimiento del hueso; probablemente se estimula la nutrición del cartílago de crecimiento, debido a la hiperemia asociada a la curación de la fractura. Ello permite aceptar la reducción de una fractura con una cierta sobreposición de los fragmentos, porque una inicial discreta pérdida de longitud luego se compensará. Las fracturas en los niños curan rápidamente, lo cual obliga a no retrasar la corrección de los desplazamientos, ya que al poco tiempo serán irreductibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beguiristain JL, Díaz de Rada P. Spondylolisthesis in pre-school children. *J Pediatr Orthop* 2004. 13: 225-30.
- Díaz Martínez A, Díaz Buschman C. Estudio ecográfico de la cadera en el neonato y lactante. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58: 157-63.

- Grzegorzewski A, Bowen JR, Guille JT et al. Treatment of the collapsed femoral head by containment in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 2003; 23: 15-9.
- Hosie S, Sitkiewicz T, Petersen C et al. Minimally invasive repair of pectus excavatum - the nuss procedure. A European multicentre experience. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 235-8.
- Huguet R, De Sena L, Torner F. Cadera dolorosa infantil. En: Cáceres E et al. Manual SECOT de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Madrid: Panamericana, 2003. p. 617-25.
- Huguet R. La cadera en crecimiento. En: Nolla JM, Rodríguez C. Monografías médico-quirúrgicas del AL. Barcelona: Masson, 2002.
- Lin ChJ, Lai KA, Kuan T et al. Correlating factors and clinical significance of flexible flatfoot in preschool children. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 378-82.
- López Menchero C, Adrián J, Echevarría MT et al. Pectus excavatum y patrón radiológico torácico anormal. *Acta Pediatr Esp* 2006; 64: 35-6.
- Minguella J. Conceptos básicos de ortopedia infantil. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2001.
- Minguella J. Malformaciones de las extremidades. Información a los padres. Barcelona: Masson, 2004.
- Morales L, Rovira J, Sancho Vendrell MA. Ortopedia pediátrica. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 855.
- Morales L, Rovira J, Sancho Vendrell MA. Ortopedia pediátrica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1849 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Morcuende JA, Dolan LA, Dietz FR, Ponseti IV. Radical reduction in the rate of extensive corrective surgery for clubfoot using the Ponseti method. *Pediatrics* 2004; 113: 376-80.
- Sharpe P, Mulpuri K, Chan A et al. Differences in risk factors between early and late diagnosed developmental dysplasia of the hip. *Arch Dis Child* 2006; 91: F158-62.
- Wright N. Imaging in scoliosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 38-48.

24.3 Displasias esqueléticas

M. Bueno-Sánchez, F.J. Ramos-Fuentes

Las displasias óseas o esqueléticas son anomalías primarias del hueso y cartílago. En el comienzo de esta centuria sólo se reconocían cuatro entidades: acondroplasia, exóstosis cartilaginosa múltiple, osteogénesis imperfecta y osteopetrosis. Con posterioridad fue surgiendo una nomenclatura cada vez más confusa basada, unas veces en el nombre de los autores que hacían la primera descripción, otras veces según los datos clínicos y radiológicos. Un número importante de estas entidades han recibido su denominación de acuerdo con vocablos griegos que recuerdan sus datos más sobresalientes. Así, *tanatofórico* significa conducente a la muerte y se utiliza para diferenciar esta forma letal de otras displasias incluidas en el grupo acondroplasia; *metatrópico* significa cambiante y hace alusión a las proporciones corporales de estos pacientes, que cambian con la edad; *campomélico* recuerda la pronunciada incurvación de huesos tubulares; *diastrófico* significa tortuoso o retorcido; *atelosteogénesis* alude a la deficiente osificación distal de húmeros y fémures; *opsismodisplasia* destaca el retraso de la maduración ósea. En otras ocasiones, la denominación recuerda el idioma en el que se realizó la primera descripción, como es el caso de la displasia *schneckenbecken* que, en alemán, significa caracol y alude a la deformidad de la pelvis de estos pacientes; o la displasia *esponástrime*, acróstico del inglés (espóndilo-nasoestrías metafisarias).

Actualmente hay 206 displasias esqueléticas reconocidas, clasificadas de acuerdo a su genotipo y fenotipo. La tabla de Nosología y Clasificación de las *Osteocondrodisplasias*, actualmente en vigor (1998) (Cuadro 24.3.1), está basada principalmente en hallazgos clínico-radiológicos, pero la rápida acumulación de conocimientos sobre los genes y proteínas relacionados con estas enfermedades ha hecho necesaria una clasificación adicional (no sustitutoria por el momento) basada en mecanismos patogénicos moleculares responsables de cada uno de los cuadros clínicos, muchos de los cuales no son sino manifestaciones diferentes relacionadas con mutaciones en un mismo gen. Dicha clasificación se incluye en el Cuadro 24.3.2.

CONCEPTO

Las displasias esqueléticas constituyen un grupo heterogéneo de entidades asociadas con anomalías en el tamaño y forma de extremidades, tronco y cráneo, que habitualmente dan lugar a una estatura corta desproporcionada. La idea conceptual de clasificarlas como "familias de displasias óseas" fue propuesta por Spranger. Se basaba en la hipótesis según la cual aquellas displasias óseas que presentan características similares clinicorradiológicas, están relacionadas patogenéticamente. Este concepto se ha correlacionado con los progresos en el diagnóstico molecular, lo que ha permitido reconocer grupos bien delimitados como son el caso de las mutaciones del receptor del factor del crecimiento de fibroblastos-3, que origina la acondroplasia, displasia tanatofórica e hipocondroplasia; o el grupo de las mutaciones del colágeno tipo II responsable de acondrogénesis, hipocondrogénesis y ciertas formas de displasia espondiloepifisaria y espondilometafisaria.

BASES MOLECULARES

El *colágeno* corresponde a los 2/3 del peso en seco del cartílago articular del hombre adulto. Las moléculas del colágeno forman una familia de proteínas que incluyen 3 cadenas de polipéptidos entrelazados en una estructura helicoidal triple. Existe un residuo de glicina cada 3 aminoácidos de la cadena, en la que los más abundantes son prolina e hidroxiprolina. La triple hélice del colágeno puede estar compuesta por 3 cadenas idénticas (homotrímeros) o diferentes (heterotrímeros).

El colágeno está ampliamente distribuido por el organismo. Hoy día se conocen más de 40 genes que expresan de forma específica proteínas del colágeno, dando lugar a más de 20 formas de colágeno trihelicoidal. El colágeno más abundante es el de tipo fibrilar, presente en los colágenos tipos I, II, III, V y XI, que tiene una trama con muchos entrecruzamientos, proporcionando la fuerza mecánica requerida por un tejido sometido a importantes fuerzas de tensión como es el cartílago, el hueso y la piel. Otro tipo de colágeno es el asociado a fibrillas con interrupción de la triple hélice, en los colágenos tipo IX, XII, XIV y XVI, que interactúan con los colágenos fibrilares y con otras moléculas de la matriz extracelular. Los colágenos tipo VIII y X tienen una cadena corta y no son fibrilares, siendo este último el componente más abundante de la matriz extracelular.

Los tipos de colágeno más abundantes en el cartílago articular son el II, IX y XI (fibrilares y el tipo X, no fibrilar). En el cartílago en desarrollo el núcleo de la red fibrilar es un copolímero entrecruzado de colágenos de tipo II, IX y XI. El colágeno tipo X está limitado a la zona hipertrófica del cartílago. La Figura 24.3.1 muestra la correlación entre estructura y función en el cartílago de crecimiento. Las mutaciones en los genes de estos tipos de colágeno y en los genes que sintetizan otras proteínas de la matriz extracelular dan lugar a diferentes fenotipos de *condrodisplasias*, demostrando la gran importancia de estas moléculas en el desarrollo esquelético. La aparente heterogeneidad clínica de la osteogénesis imperfecta (OI) se explica actualmente por mutaciones diferentes de dos genes no sinténicos, el COL1A1 (cromosoma 17) y el COL1A2 (cromosoma 7) que, respectivamente, codifican las cadenas de procolágeno (véase más adelante en Osteogénesis imperfecta).

Las mutaciones del gen COL2A1 (12q13.11) que codifica el colágeno tipo II dan lugar a distintas formas clínicas, que cursan clínicamente

Cuadro 24.3.1. Clasificación molecular-patológica de las displasias esqueléticas

Fenotipo clínico	*Herencia*	*Gen/proteína*
Grupo 1. Defecto en proteínas estructurales extracelulares		
Osteogénesis imperfecta	AD	COLA1A1, COL1A2/colágeno 1 COL2A1/colágeno 2
Acondrogénesis 2 Hipocondrogénesis Displasia espondiloepifisaria congénita Displasia de Kniest Síndrome de Stickler Osteoartritis familiar	AD	COL2A1/colágeno 2
Displasia epifisaria múltiple	AD	COL9A1, A2, A3/colágeno 9
Displasia metafisaria de Schmid	AD	COL10A/colágeno 10
Displasia oto-espóndilo-megaepifisaria	AR	COL11A1, COL11A2/colágeno 11
Síndrome de Marshall Síndrome de Stickler (variante)	AD	
Pseudoacondroplasia Displasia epifisaria múltiple	AD	COMP/proteína matriz oligomérica del cartílago
Displasia epifisaria múltiple (variante)	AD	MATN3/matrilina 3
Síndrome de Schwartz-Jampel	AR	Perlecan
Displasia disegmentaria	AR	Perlecan
Grupo 2. Defectos en las vías metabólicas (enzimas, canales iónicos, transportadores)		
Hipofosfatasia (varias formas)	AD, AR	TNSALP/fosfatasa alcalina no específica tisular
Displasia craneometafisaria	AD	ANKH/transportador pirofosfato
Acondrogénesis 1B Atelosteogénesis 2 Displasia diastrófica Displasia epifisaria múltiple AR	AR	DTDS, SLC26A2/transportador de sulfatos
Displasia espóndilo-epi-metafisaria Tipo pakistaní	AR	PAPSS2/sintasa de fosfoadenosina fosfosulfato
Osteopetrosis infantil grave	AR	TCIRGI/subunidad de la bomba de protones osteoblástica
Osteopetrosis grave	AR	CIC-7/canal del cloro 7
Osteopetrosis con calcificaciones intracraneales y acidosis tubular renal	AR	Anhidrasa carbónica II
Condrodisplasia punctata con defectos de la coagulación vitamina K-dependiente	AR	Complejo vitamina K-epóxido reductasa
Síndrome de Keutel (estenosis pulmonar, braquitelefalangia, calcificaciones en cartílago y baja talla)	AR	MGP/proteína matriz G1A
Condrodisplasia punctata ligada al X	RLX	ARSE/arilsulfatasa E
Síndrome CHILD	DLX	Deshidrogenasa 3-β-OH-esteroide
Condrodisplasia punctata tipo Conradi-Hünermann Síndrome CHILD	DLX	Isomerasa 3-β-OHesteroideΔ(8)Δ(7)
Condrodisplasia punctata rizomélica 1	AR	PEX7/importador-receptor lisosomal
Condrodisplasia punctata rizomélica 2	AR	DHAPAT/aciltransferasa di-hidroxi-acetonfosfato (peroxisomal)
Condrodisplasia punctata rizomélica 3	AR	AGPS/sintasa alquil-di-hidroxi-diacetonfosfato (peroxisomal)
Grupo 3. Defectos en el pegamiento y degradación de macromoléculas		
Displasia espondiloepifisaria ligada a X	RLX	Sedlina (proteína del retículo endoplásmico de función no conocida)
Picnodisostosis	AR	Cathepsina K (proteinasa lisosomal)
Enfermedades lisosomales • Mucopolisacaridosis • Oligosacaridosis • Glicoproteinosis	AR, RLX	Hidrolasas ácidas lisosomales y transportadores (sulfatasas, glicosidasas, translocasas, etc.)
Mucolipidosis II (enfermedad células I) Mucolipidosis III	AR	Sistema diana de enzimas lisosoma-(fosfotransferasa GlcNAc-1-)
Osteólisis tipo Torg (artropatía nodular y osteólisis)	AR	MMP2/metaloproteinasa 2 de matriz
Grupo 4. Defectos en hormonas y mecanismos de señalización de la transducción		
Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1	AR	25-alfa hidroxicolecalciferol-1 hidroxilasa
Raquitismo vitamina D-resistente con falta de respuesta del órgano diana a la vitamina D_3	AR	Receptor 1,25-alfa-dihidroxi-vitamina D_3
Hiperparatiroidismo grave neonatal con enfermedad ósea Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	AD	CASR/receptor del sensor de calcio
Displasia metafisaria de Jansen	AD (mutaciones activadoras)	PTH/receptor PTHrP
Displasia letal de Blomstrand	AR (mutaciones inactivadoras)	
Pseudohipoparatiroidismo (osteodistrofia hereditaria de Albright y variantes) con mutaciones constitucionales de haploinsuficiencia Síndrome de McCune-Albright con mosaicismo somático para mutaciones activadoras	AD	GNAS1/proteína Gs-alfa estimuladora de la adenil ciclasa
Raquitismo hipofosfatémico tipo semidominante ligado a X	RLX	Proteinasa PEX
Raquitismo hipofosfatémico tipo autosómico dominante	AD	FGFR23/receptor del factor de crecimiento fibroblástico 23
Síndromes con craneosinostosis (tipo Pfeiffer y otros)	AD	FGFR1/receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1
Síndromes con craneosinostosis (Apert, Crouzon, Pfeiffer)	AD	FGFR2/receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2
Displasia tanatofórica Acondroplasia Hipocondroplasia Síndrome SADDAN Síndromes con craneosinostosis (Crouzon con acantosis nigricans, Muenke)	AD	FGFR3/receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3
Síndrome de Robinow Braquidactilia tipo B	AR AD	ROR-2/receptor huérfano de la tirosín-cinasa
Osteólisis expansible familiar		TNFRSF111A/receptor del activador del factor nuclear kB –RANK–
Displasia diafisaria (Camurati-Engelmann)	AD	TGFβ1
Displasia acromesomélica de Grebe-Hunter-Thompson Braquidactilia tipo C	AR AD	CDMP1/proteína morfogénica derivada del cartílago
Síndrome con sinostosis múltiple Síndrome sinfalangismo con hipoacusia	AD	Noggin/factor de crecimiento antagonista del TGF
Disostosis espóndilo-costal	AD	DLL3/proteína similar a delta 3 (señalización intercelular)
Braquidactilia A1	AD	IHH/molécula señalizante de la proteína "erizo indio" (*indian hedgehog*)
Aqueiropodia	AR	C7orf2/receptor huérfano
Esclerosteosis (enfermedad de van Buchem)	AR	SOST/esclerostina (proteína secretada por nudo de cistina)
Síndrome osteoporosis-pseudoglioma	AR	LRP5/proteína relacionada con receptor 5
Displasia progresiva pseudoreumatoide	AR	WISP3/factor regulador, factor de crecimiento
Grupo 5. Defectos en las proteínas nucleares y factores de transcripción		
Displasia campomélica	AD	SOX9/proteína afín al ADN tipo HMG, factor de transcripción
Cefalopolisindactilia de Greig Polidactilia tipo A Síndrome de Pallister-Hall	AD	GLI3/gen "dedo de cinc"

Cuadro 24.3.1. Clasificación molecular-patológica de las displasias esqueléticas (*continuación*)

Fenotipo clínico	*Herencia*	*Gen/proteína*
Síndrome trico-rino-falángico tipos 1, 2 y 3	AD	TRPS1/gen "dedo de cinc"
Displasia condroectodérmica (síndrome de Ellis van Creveld)	AR	EVC/gen "cremallera de leucina"
Síndrome de Saethre-Chotzen	AD	TWIST/factor de transcripción "hélice-asa-hélice"
Síndrome EEC (ectodérmico-ectrodactilia-fisura palatina) Síndrome de Hay-Wells Síndrome miembro-mamario Malformación mano-pie dividido (algunas formas)	AD	P63/factor de transcripción relacionado con p53
Displasia cleidocraneal	AD	CBFA-1/factor de unión al núcleo A1 (factor de transcripción tipo ¿?)
Síndrome uña-rótula	AD	LXM1B/proteína de homedomino LIM
Síndrome trico-dento-óseo	AD	DLX3/gen *homeobox* menos-distal 3
Simpolidactilia	AD	HOXD13/gen *homeobox*
Craneosinostosis tipo Boston	AD (ganancia de función)	MSX2/gen *homeobox*
Síndrome foraminas parietales	AD (pérdida de función)	
Síndrome foraminas parietales-cráneo bífido	AD	ALX4/gen *homeobox*
Discondrosteosis de Léri-Weill Baja talla idiopática	Pseudo-autosómico	SHOX/gen *homebox*-baja talla
Síndrome lunar-mamario	AD	TBX3/caja-T 3, factor de transcripción
Síndrome de Holt-Oram	AD	TBX5/caja-T 5, factor de transcripción
Síndrome de Wolcott-Rallison (diabetes mellitus neonatal con displasia espondiloepifisaria)	AR	EIF2AK3/cinasa de factor iniciador de la transcripción
Síndrome OLEDAID (osteopetrosis con linfedema, displasia ectodérmica e inmunodeficiencia	RLX	NEMO/modulador esencial del NFkB (actividad cinasa)
Grupo 6. Defectos en oncogenes y genes supresores de tumores		
Exostosis múltiples tipos 1 y 2	AD	EXT1 y 2/exostosinas 1 y 2 (polimerasas de heparán-sulfato)
Querubismo	AD	SH3BP2/proteína de unión al gen c-Abl
Grupo 7. Defectos en el procesamiento y metabolismo del ARN y ADN		
Hipoplasia pelo-cartílago	AR	Componente MRP-ARN de ARNasa
Inmunodeficiencia combinada grave con anomalías metafisarias	AR	ADA/adenosín-deaminasa

Modificada de Superti-Furga et al. 2001.

Cuadro 24.3.2. Mutaciones en humanos y en ratones que originan displasias esqueléticas y síndromes malformativos

Clasificación	*Enfermedad humana*	*Gen*	*Patogenia*	*Ratón*
Moléculas estructurales	Osteogénesis imperfecta (I-IV)	COL 1A1, COL A2	Dominante negativo	MOV 13, *oim*
	Acondrogénesis II	COL 2A1	Dominante negativo	Transgénico
	Hipocondrogénesis	COL 2A1	Dominante negativo	
	SED	COL 2A1	Dominante negativo	
	SEMD	COL 2A1	Dominante negativo	
	D. Kniest	COL 2A1	Dominante negativo	
	S. Stickler I	COL 2A1	Dominante negativo	
	D. epifisaria múltiple	COL 2A1	Pérdida función	*dmn*
	D. metafisaria tipo Schmid	COL 9A2, COMP	Dominante negativo	Transgénico
	D. tipo Stickler II	COL 10A1	Pérdida función	Transgénico, KO
	D. otoespondilomegaepifisaria	COL 11A1	Dominante negativo	*cho*
	Pseudoacondroplasia	COMP	Dominante negativo	Transgénico
	D. epifisaria múltiple	COMP	Dominante negativo	
Procesamiento postranslacional y transporte	Displasia diastrófica	DTDST	Pérdida función	
	Acondrogénesis IB	DTDST	Pérdida función	
	Atelosteogénesis II	DTDST	Pérdida función	
	Displasia punctata lig-X	ARSE	Pérdida función	
	C. punctata AR	PEX7	Pérdida función	
	Picnodisostosis	Catepsina K	Pérdida función	
	Mucopolisacaridosis	Múltiples glucosidasas	Pérdida función	KO: α-iduronidasa
		y sulfatasas	Pérdida función	arilsulfatasa B
	SEMD	SK2	Pérdida función	
Factores de transcripción	Síndrome mano-pie-genitales	HOXA 13	Haploinsuficiencia	*Hd* (hipodactilia)
	Polisindactilia	HOXD 13	Ganancia función?	KO
	D. camptomélica	SOX 9	Haploinsuficiencia?	
	Discondrosteosis	SHOX	Haploinsuficiencia	
	Cefalopolisindactilia (Greig)	GLI 3	Haploinsuficiencia	*Xt, add, bph, pdn*
	S. Pallister	GLI 3	Haploinsuficiencia?	
	Polidactilia postaxial tipo A	GLI 3	Haploinsuficiencia?	
	D. cleidocraneal	CBFA 1	Haploinsuficiencia	*ccd*, KO
	S. ulnar-mamario	TBX 3	Haploinsuficiencia	
	S. Holt-Oram	YBX 5	Haploinsuficiencia	
	S. Saethre-Chotzen	TWIST	Haploinsuficiencia	
	S. Townes-Brocks	SALL 1	Haploinsuficiencia?	
	S. uña-rodilla	LMX 1B	Haploinsuficiencia	KO

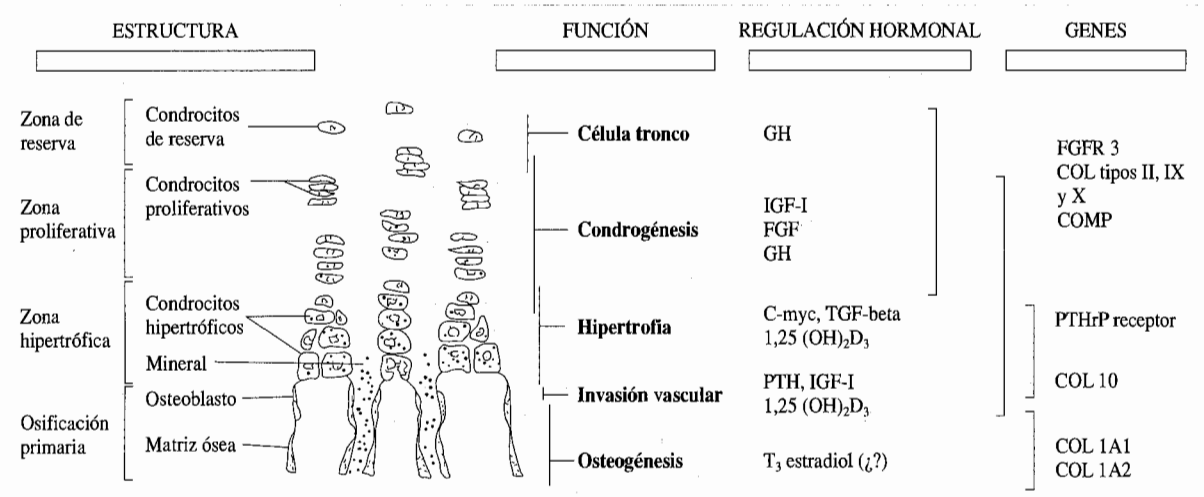


Figura 24.3.1. Esquema del cartílago de crecimiento: correlación entre estructura y función.

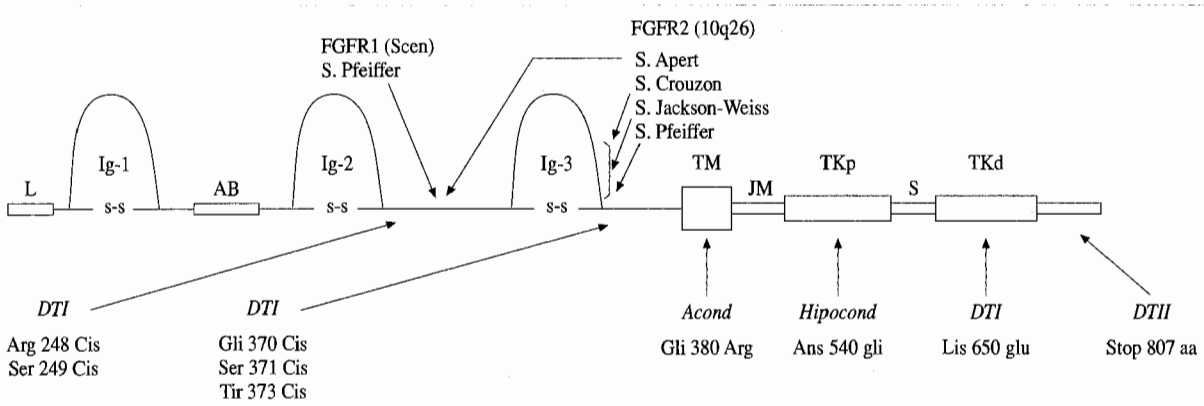


Figura 24.3.2. Modelo esquematizado de un gen FGFR (*Fibroblast Growth Factor Receptor*), con la localización de las mutaciones en algunas displasias esqueléticas. La estrutuctura de los genes FGFR (1, 2 y 3) es similar en las distintas localizaciones cromosómicas. DTI: *displasia tanatofórica I*; DTII: *displasia tanatofórica II*; Acond: *acondroplasia*; Hipocond: *hipocondroplasia*; AB: caja ácida; TM: dominio transmembrana; TKp: dominio proximal de tirosina-cinasa; TKd: dominio distal tirosina-cinasa; Ig I, II y III: dominios de pseudoinmunoglobulinas I, II y III.

con afectación de huesos de columna vertebral, epífisis de los huesos tubulares y anomalías del cartílago hialino y del humor vítreo. Pertenecen a este grupo la acondrogénesis tipo II, hipocondrogénesis, displasia espondiloepifisaria congénita, displasia de Kniest y displasia de Stickler. Las mutaciones de los genes COL9A2 (1p33-p32.3), COL10A1 (6q21-q22) y COL11A2 (6p21.3) originan, respectivamente, la displasia epifisaria de Fairbanks, displasia metafisaria de Schmid y displasia otoespondilomegaepifisaria (OSMED).

Otro gen que codifica proteínas de la matriz extracelular del cartílago es el COMP (19p12-13.1) o gen de la proteína matriz oligomérica del cartílago. Sus mutaciones son responsables de la pseudoacondroplasia y displasia epifisaria múltiple. También son conocidas las mutaciones del SOX9, PTHrP (displasia metafisaria tipo Jansen) y otras. El conjunto de errores innatos del metabolismo, que agrupa mucopolisacaridosis y mucolipidosis, constituye otro apartado bien estudiado (véase cap. 12.19).

Aproximadamente, el 75% de los pacientes XY con displasia camptomélica presenta un fenotipo con caracteres sexuales femeninos. Los análisis moleculares han demostrado que está involucrada en estos casos la región cromosómica 17q24.1-q25.1.

La acondroplasia es la displasia ósea más frecuente y mejor conocida. Se caracteriza por presentar estatura corta desproporcionada y diferentes anomalías esqueléticas secundarias a un defecto de la maduración de los condrocitos. Las mutaciones del gen FGFR3, situado en el cromosoma 4 (4p16.3), son responsables de esta entidad, así como de la displasia tanatofórica (tipos I y II) y de la hipocondroplasia (Fig. 24.3.2).

CUADROS CLÍNICOS

Dado el número de displasias esqueléticas identificadas en el momento actual, no es posible el estudio detallado de cada una de ellas en este capítulo. Para más datos, véanse obras especializadas citadas en la bibliografía.

Grupo acondroplasia

Acondroplasia. Es la causa más frecuente de enanismo de miembros cortos (Fig. 24.3.3). Su prevalencia actual se estima en 1:15.000-1:77.000. Las manifestaciones clínicas clásicas incluyen macrocefalia con hipoplasia frontal y mediofacial, raíz nasal deprimida, acortamiento rizomélico de miembros, *genu varum*, configuración de la mano en tridente y lordosis lumbar. Los datos radiológicos más característicos son el estrechamiento caudal de la distancia interpedicular vertebral, ilíacos, anchos y pequeños, y ensanchamiento metafisario (Fig. 24.3.4).

Hipocondroplasia. Tiene un fenotipo variable y, habitualmente, menos evidente que la acondroplasia. El dato clínico más distintivo es la ausencia del "estirón estatural" durante la pubertad. Las formas más intensas presentan la mutación Asn540Lys.

Displasia tanatofórica. Es la forma más grave de este grupo. Actualmente se distinguen los tipos I y II. Estos neonatos presentan marcada micromelia. Los huesos largos están acortados y arqueados, tomando el fémur una apariencia en forma de "auricular de teléfono" (Fig. 24.3.5). El tipo II presenta, además, cráneo en trébol.

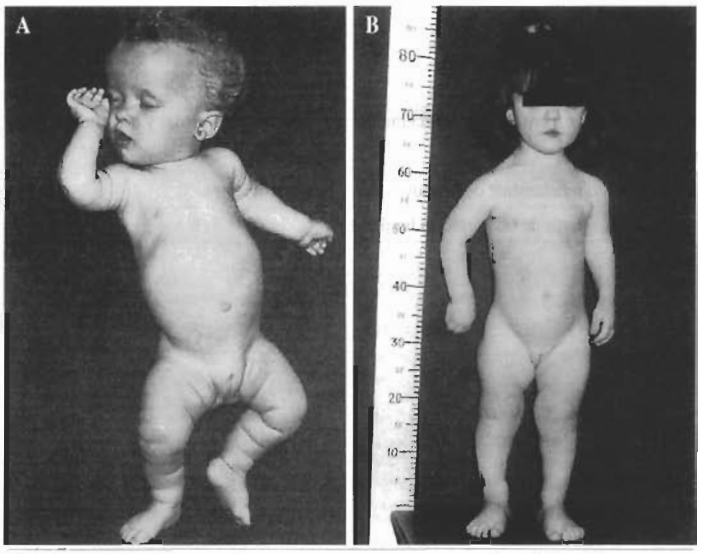


Figura 24.3.3. Fenotipo característico de la acondroplasia. A) En el lactante. B) En el escolar.

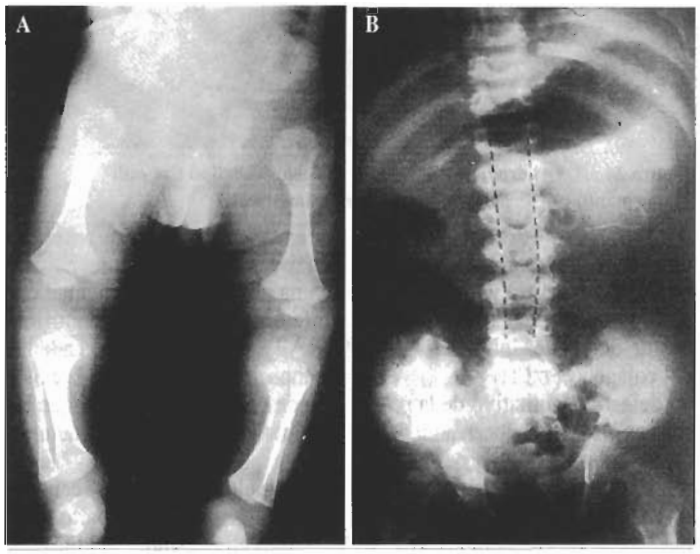


Figura 24.3.4. Alteraciones radiológicas de la acondroplasia. A) Ensanchamiento metafisario. B) Estrechamiento caudal de la distancia interpedicular vertebral.

Figura 24.3.5. Displasia tanatofórica: fémur acortado.

Figura 24.3.6. Displasia diastrófica: morfología de los huesos en el pie.

Grupo atelosteogénesis-omodisplasia

El término atelosteogénesis hace alusión a la deficiente osificación de zonas distales de fémures, húmeros, manos y pies.

Atelosteogénesis tipo I. Cursa con cara aplanada, fisura palatina, micrognatia, tórax estrecho y acortamiento rizomélico intenso de extremidades. Estos niños fallecen durante el período neonatal por distrés respiratorio. Radiológicamente, los peronés faltan, existe osificación disarmónica de los huesos cortos de manos y pies y platispondilia con hendiduras coronales.

Grupo displasia diastrófica

Displasia diastrófica. Es una osteocondrodisplasia que cursa con acortamiento de la talla, "pie zambo", escoliosis progresiva y anomalías características en manos y pabellones auriculares. En un importante número de pacientes se asocia paladar hendido, micrognatia y subluxaciones articulares. Radiológicamente, los huesos tubulares están acortados (Fig. 24.3.6), presentando metáfisis ensanchadas. Durante el período neonatal existe riesgo de evolución letal por distrés respiratorio.

Acondrogénesis tipo 1B. Esta forma suele ser letal y cursa con macrocefalia, grave micromelia y abdomen prominente. En los Cuadros 24.3.2 y 24.3.3 se diferencian los dos tipos de acondrogénesis (I y II).

Atelosteogénesis tipo II. Cursa con tórax estrecho, costillas cortas, múltiples luxaciones y una expresión radiológica con fémures y húmeros cortos en forma de pesas y deficiente osificación.

Grupo de la displasia epifisaria

Displasia epifisaria tipo Fairbanks. Presenta dolor y tumefacción de rodillas, caderas y codos. El estudio radiológico evidencia una alteración universal de las epífisis que muestra osificación irregular (Fig. 24.3.7). Esta displasia se transmite de forma AD por mutación del gen COMP, localizado en 19p12-13.1.

Tipo Ribbing. Se diferencia de la forma anterior porque la afectación epifisaria no es tan universal; además, cursa con una grave osteoartropatía de caderas.

Grupo de la condrodistrofia calcificante congénita

Tipo Conradi-Hünermann. Se transmite de forma dominante ligada al cromosoma X. Estos pacientes presentan facies aplanada, acortamiento asimétrico de extremidades, cataratas y punteado calcificante asimétrico en epífisis y área isquiopubiana (Fig. 24.3.8).

Tipo rizomélico. Se transmite de forma AR y actualmente se incluye dentro del grupo de enfermedades peroxisomales (véase cap. 12.16). Cursa con fémures y húmeros cortos y simétricos y el punteado calcificante aparece en epífisis y áreas periarticulares.

Cuadro 24.3.3. Acondrogénesis

	Tipo I	*Tipo II*
Extremidades	Acortamiento grosero e irregular; osículos rudimentarios	Alteraciones menos groseras, pero intenso acortamiento con metáfisis ensachadas y en forma de copa
Tórax	Costillas delgadas con final anterior acampanado, fracturas	Costillas cortas y rechonchas
Pelvis	Pobremente osificados los ilíacos; sacro y pubis ausentes	Ilíacos pequeños, pero moderadamente osificados: sacro y pubis deficientes
Columna	Deficiente osificación generalizada de los centros	Ausencia de osificación a partir de las vértebras lumbares
Cráneo	Grado variable de deficiente osificación	Buena osificación

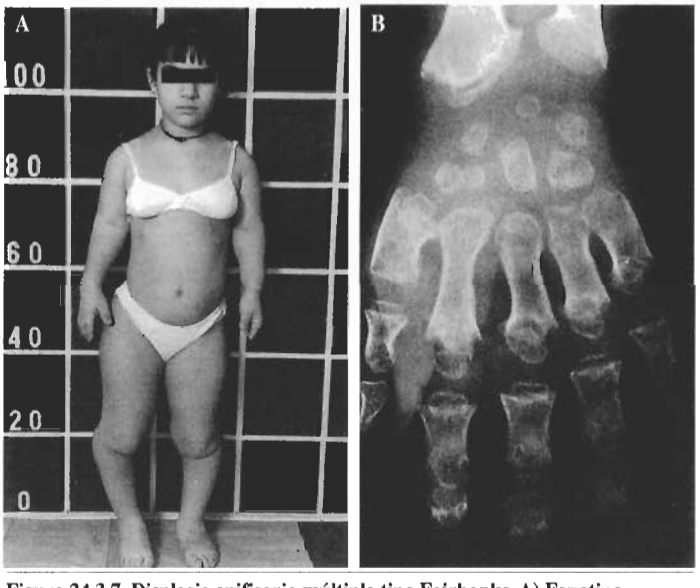


Figura 24.3.7. Displasia epifisaria múltiple tipo Fairbanks. A) Fenotipo. B) Anomalías radiológicas.

Figura 24.3.8. Condrodisplasia calcificante congénita tipo Conradi-Hünermann: calcificaciones puntiformes asimétricas.

Grupo otras displasias espondiloepi-(meta)-fisarias

Opsismodisplasia. Es una entidad que se transmite de forma AR y se caracteriza por marcado enanismo rizomélico, importante retraso de la maduración ósea y dismorfia facial. Los recién nacidos afectados son hipotónicos y presentan problemas respiratorios graves que, en un plazo no superior a los 1-2 años, evolucionan de forma letal. El estudio radiológico comprueba el notable retraso de la maduración ósea, además de evidenciar una platispondilia acentuada, huesos tubulares cortos, especialmente en manos y pies.

Displasias metafisarias

Tipo Jansen. Se relaciona con una mutación del gen PTHR. Los pacientes presentan anomalías clínicas y radiológicas que recuerdan las formas de raquitismo vitamino-D resistente. El Cuadro 24.3.4 ilustra sobre los datos clinicorradiológicos diferenciales entre las principales entidades que se incluyen en este grupo.

Displasias con densidad ósea disminuida

Osteogénesis imperfecta. Es el principal representante de este grupo. La OI es un desorden genético de las células mesenquimales que origina osteopenia generalizada, deformidades óseas, fragilidad esquelética y estatura corta. Esta anomalía presenta una notable heterogeneidad clínica, actualmente explicable por las diferentes mutaciones identificadas de dos genes, el COL1A1 y COL1A2, que codifican las cadenas del colágeno I α1 (I) y α2 (I). En las menos graves de OI (tipo I) existe un defecto cuantitativo de la producción de colágeno I, en tanto que las formas graves obedecen a un defecto cualitativo (colágeno I estructuralmente anormal) (Cuadro 24.3.5).

El tipo II es letal perinatal, presentando múltiples fracturas secundarias a la posición intraútero o al período expulsivo durante el parto vaginal. Todas las alteraciones son muy evidentes en el estudio radiológico, así como durante el período prenatal (Fig. 24.3.9).

El tipo I presenta la clásica *tríada de Van der Hoeve*, consistente en fragilidad ósea, escleróticas azuladas y sordera por osteoesclerosis. Las fracturas son menos numerosas y surgen como consecuencia de traumas mínimos o inaparentes. Cuando son recidivantes, dan lugar a deformidades óseas que, secundariamente, condicionan talla baja. La dentinogénesis imperfecta se presenta en los tipos III y IV, con alteración del color de los dientes.

Osteopetrosis. Esta enfermedad osteocondensante reconoce una forma precoz (enfermedad de los huesos marmóreos, osteosclerosis, forma maligna) y una tardía (*enfermedad de Albers-Schönberg*), forma benigna, tipo adulto de osteosclerosis, además de un posible cuadro transitorio y

Cuadro 24.3.4. Condrodisplasias metafisarias

Tipo	*Herencia*	*Datos clínicos*	*Datos radiológicos*
Jansen	AD	Hipoplasia frontonasal. Afectación articular. Hipercalcemia. Talla adulta, 125 cm	Desmineralización generalizada. Cambios raquitiformes metafisarios. Acortamientos graves e incurvación de huesos
Schmid	AD	Incurvación de extremidades. Marcha balanceante. Talla adulta, 130-160 cm	Acortamiento huesos tubulares. Afectación intensa metafisaria. Coxa vara
McKusick	AR	Cabellos hipoplásicos (hipoplasia cartílago-cabello). Laxitud articular. Inmunodeficiencia	Afectación metafisaria predominante de rodillas. Peroné desproporcionado. Vértebras grandes
Shwachman	AR	Malabsorción. Infecciones respiratorias. Neutropenia cíclica. Insuficiencia pancreática exocrina	Irregularidad moderada metafisaria, fundamentalmente en regiones proximales de fémures. Coxa vara

Cuadro 24.3.5. Heterogeneidad clínica y defectos bioquímicos en la osteogénesis imperfecta

Tipo	*Clínica*	*Herencia*	*Defecto bioquímico*
I	*Dominante con escleróticas azules* Estatura normal, poca o ninguna deformidad, escleróticas azules, sordera en el 50%; dentinogénesis imperfecta poco frecuente y puede diferenciar un subtipo (IG)	AD	Producción disminuida de procolágeno I; sustitución por residuos distintos a glicina en la triple hélice de α_1 (I)
II	*Letal perinatal* Letal en el período neonatal; mínima osificación de bóveda craneal, fémures comprimidos, deformidades en huesos tubulares, platidispondilia, costillas fracturadas	AD (mutación de novo)	Reagrupamientos en los genes de COL 1A1 y COL 1A2 Sustitución por residuos de glicina en la triple hélice de α_1 (I) o α_2 (I)
		AR (rara)	Microdeleción en la cadena α_2 (I) sobre la base de un alelo nulo
III	*Neonatal no letal* Deformidades óseas progresivas, aunque en el nacimiento son poco importantes; escleróticas normales. Dentinogénesis anormal, sordera poco común.	AR	Mutación que previene la incorporación de pro α_2 (I) en las moléculas (defectos no colágenos)
	Estatura muy corta	AD	Mutaciones puntuales en α_2 (I) o α_1 (I)
IV	*Dominante con escleras blancas y presentación tardía* Escleróticas normales en niño mayor; discretas a moderadas deformidades óseas; estatura variable; a veces dentinogénesis imperfecta (IVG)	AD	Mutaciones puntuales en la cadena α_2 (I) Rara vez en α_1 (I) Microdeleciones en la cadena α_2 (I)

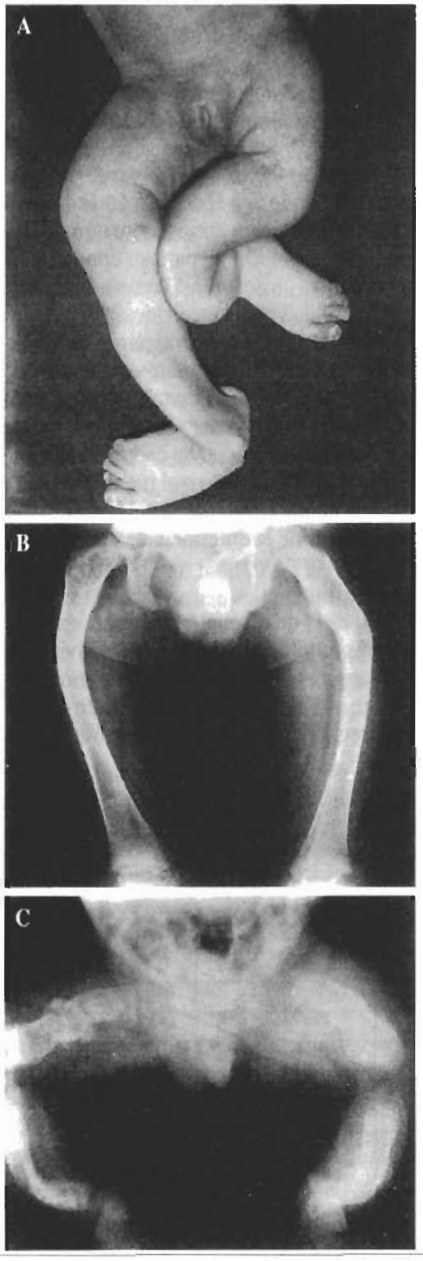


Figura 24.3.9. Osteogénesis imperfecta: A) Tipo III. B) Fractura de fémur con incurvación en forma tardía. C) Múltiples fracturas en la forma precoz neonatal o tipo II.

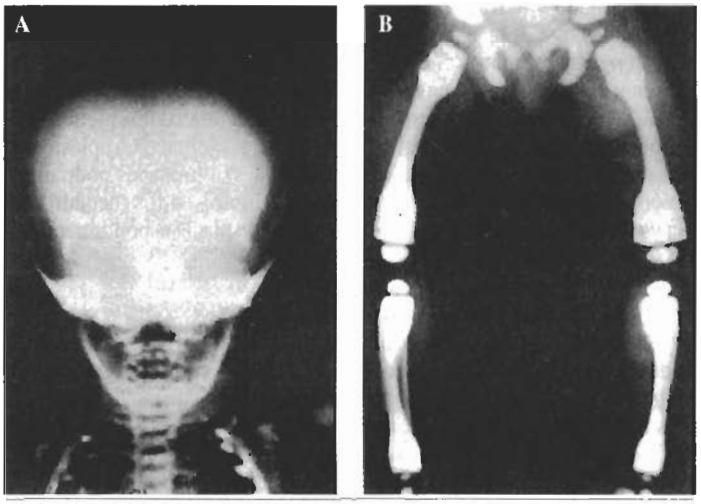


Figura 24.3.10. Oteopetrosis de forma precoz. A) Cráneo en antifaz. B) Típica hiperdensidad uniforme en todos los huesos.

de formas intermedias. La forma precoz suele manifestarse durante el primer año de vida y se hereda de manera AR. El síndrome clínico se caracteriza por hipocrecimiento, anemia, hepatoesplenomegalia, macrocefalia asociada a veces con hidrocefalia, retraso psicomotor, atrofia óptica y parálisis facial. El síndrome radiológico consiste en un incremento homogéneo de la densidad de todos los huesos, con ausencia de una evidente diferenciación corticomedular (Fig. 24.3.10).

Picnodisostosis. En esta entidad, con herencia AR, hay enanismo micromélico, con manos y pies cortos, macrocefalia con prominencia frontal y occipital, fontanela anterior amplia y facilidad para la producción de fracturas. Radiológicamente se aprecia un aumento generalizado de la densidad ósea. En el cráneo hay una condensación de la base y ensanchamiento de las suturas.

Displasia diafisaria (enfermedad de Camurati-Engelman). Los primeros síntomas de esta afección, no grave y de herencia AD, suelen ser trastornos de la marcha o dolores en las piernas, nocturnos o después de andar. Hay una hipotrofia muscular, con disminución de la fuerza, pero con reflejos vivos. La marcha es de ánade con ampliación de la base de sustentación. Radiológicamente existe un engrosamiento cortical de la diáfisis que aparece fusiforme; este engrosamiento, con el tiempo se extiende hacia la metáfisis que pierde su modelaje normal.

Los datos más importantes del resto de las displasias óseas fueron expuestos en el Cuadro 24.3.1. En el Cuadro 24.3.6 se destacan algunos datos clínicos de valor diagnóstico.

Caput membranaceum
- Osteogénesis imperfecta
- Hipofosfatasia

Paladar hendido
- Displasias diastrófica y camptomélica
- Displasia espóndilo-epifisaria congénita

Contracturas (pie zambo, dedos flexionados, etc.)
- Displasias diastrófica, metatrópica y camptomélica
- Condrodisplasia punteada (a veces)
- Displasia mesomélica: forma de Nievergelt

Polidactilia
- Síndromes de costilla corta-polidactilia
- Displasia torácica asfixiante
- Displasia condro-ectodérmica (Ellis-Van Creveld)

El tamaño y la forma del cuerpo humano han sido motivo de gran interés a lo largo de la historia. Los egipcios, hace más de cuatro mil años, adoraron dos divinidades disarmónicas, Bes y Ptah. Bes, dios de las diversiones y protector de los niños, tenía anomalías perfectamente asimilables al fenotipo de la acondroplasia. Ptah, con una figura menos desproporcionada, podía asemejarse a una forma pseudoacondroplásica de una displasia espondiloepifisaria. Hoy día, estas divinidades podrían ser típicos ejemplos de hipocrecimientos de miembros cortos (acondroplasia y similares) o enanismos de tronco corto (displasia espondiloepifisaria y similares) (Fig. 24.3.11).

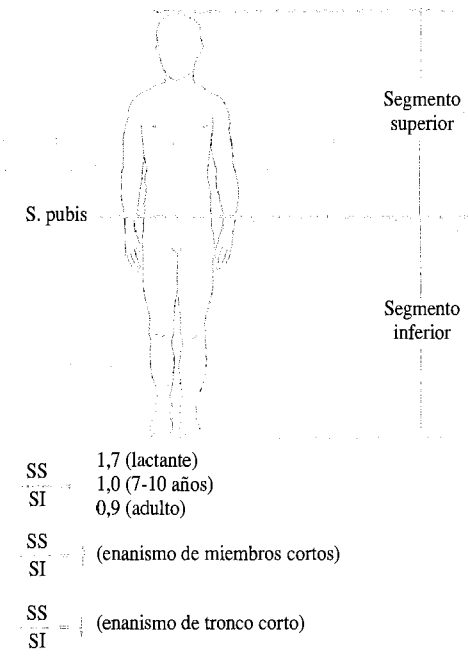
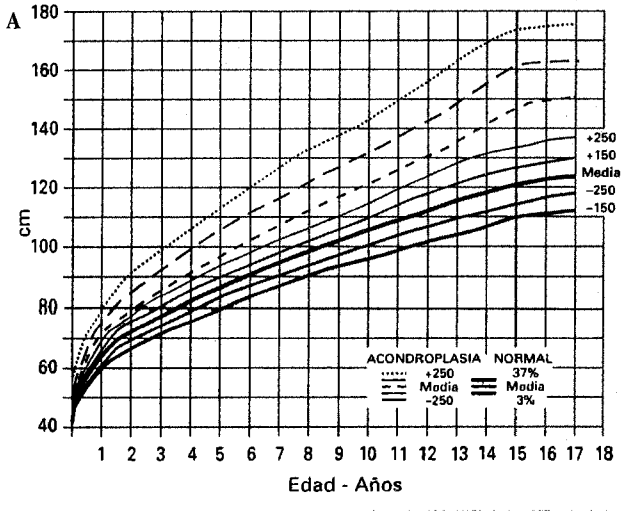


Figura 24.3.11. Recuerdo de medidas antropométricas elementales para la identificación de los hipocrecimientos (véase cap. 13.2).

La cuestión básica que se plantea dentro del estudio del crecimiento es la de si un niño es normal (véase cap. 13.2). En este sentido, la normalidad en un caso particular estará determinada por la frecuencia o la ocurrencia de su talla dentro de un grupo estandarizado, constituido por niños que son normales por definición. Este concepto introduce la necesidad de manejar conocimientos de estadística a la hora de obtener patrones de crecimiento. El crecimiento lineal postnatal sigue un patrón predecible; la velocidad de crecimiento es máxima durante la infancia precoz, posteriormente se enlentece entre los 4 y 10 años, para sufrir una nueva aceleración durante la pubertad, hasta que cesa al fusionarse las epífisis óseas. A partir de los 2-3 años de edad, los niños alcanzan su "canal de crecimiento o percentil" y así continuarán a lo largo del período de crecimiento y desarrollo si mantienen un satisfactorio estado de salud (véase cap. 13.1).

Las *gráficas especiales* (Fig. 24.3.12) para niños con displasia esquelética son útiles porque: 1) muestran estándares de crecimiento de referencia, con los cuales el crecimiento de un niño con uno de estos desórdenes puede ser comparado con el de sus compañeros afectos, en lugar de con los estándares de población con estatura normal. Saber que el niño está creciendo en el "rango normal" para su condición debería confortar a los pacientes y padres ansiosos, así como a los médicos que lo controlan; pueden ser de utilidad para la realización de un pronóstico de talla definitiva; 2) detectan la aparición de trastornos del crecimiento secundarios sobreañadidos, en caso de que estos pacientes se aparten de sus patrones habituales de desarrollo; 3) permiten comparar los patrones de crecimiento de diferentes tipos de displasia, lo que puede orientar en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de cada entidad. El diagnóstico de un tipo concreto puede ser rechazado o al menos cuestionado cuando un paciente presente unas características auxológicas no compatibles con los estándares específicos de la enfermedad.

La idea principal es la de obtener el mayor número posible de datos sobre los antecedentes familiares del enfermo. Conviene realizar un árbol genealógico que abarque, al menos, tres generaciones, anotando la consanguinidad, si existe, así como las tallas y aspectos faciales de los familiares, obtenidos directamente o por medio de fotografía. Detalles res-



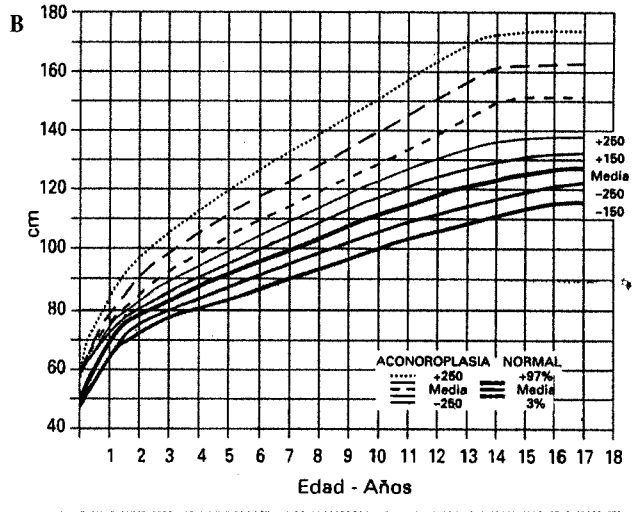


Figura 24.3.12. Gráficas especiales de crecimiento "normal" en la acondroplasia. A) Niños. B) Niñas.

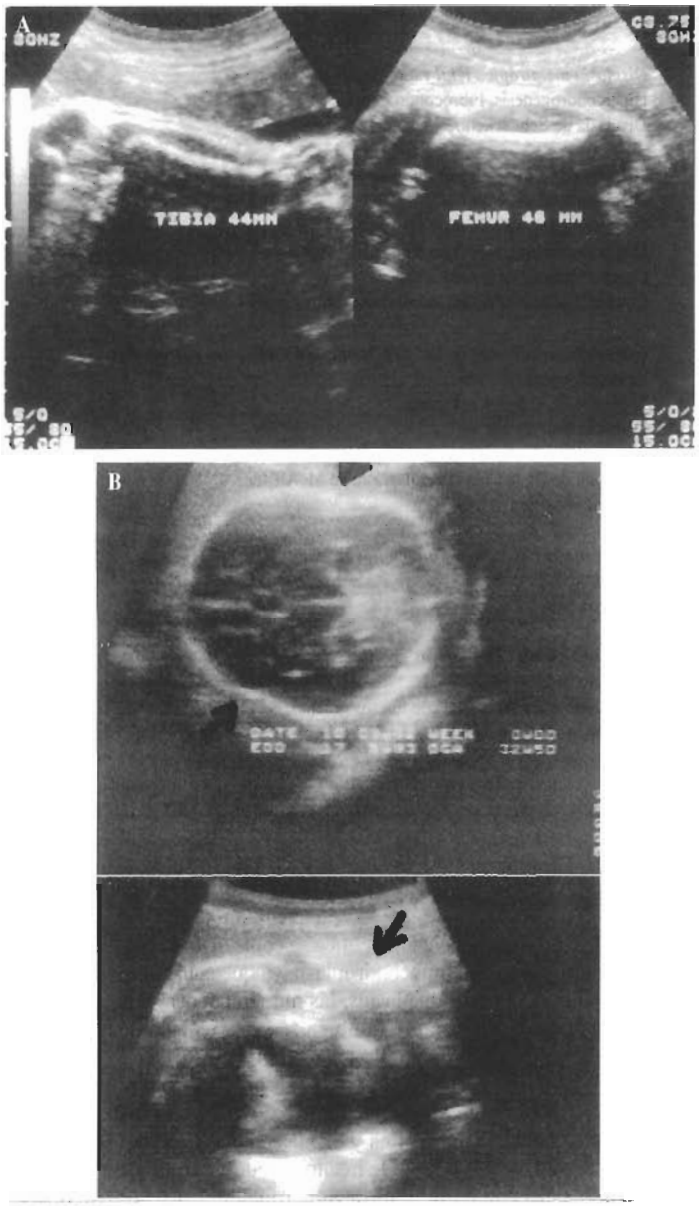


Figura 24.3.13. Diagnóstico prenatal ecográfico. A) Acondroplasia en la 37 semana de gestación (fémur, 46 mm; normal, 70; tibia, 44 mm; normal, 60). B) Osteogénesis imperfecta (fracturas).

pecto al embarazo deben ser tan completos como sea posible e incluir duración, enfermedades, medicaciones ingeridas, ganancia ponderal, así como tipo de trabajo. Interesa señalar las diferencias, si las hubo, con otros embarazos, así como la presencia de abortos.

Historia clínica personal

Es importante conocer longitud, perímetro cefálico u otras mediciones practicadas por ultrasonido, durante el embarazo, en el caso de que se realizara dicha exploración. Igualmente, debe consignarse peso, talla y cuantas mediciones se hayan obtenido en el momento del nacimiento, así como la duración del embarazo. La *exploración ecográfica prenatal* es particularmente útil, ya que permite el diagnóstico de un número importante de displasias (Fig. 24.3.13). El *período de recién nacido* debe ser recordado, ya que muchos trastornos óseos constitucionales que cursan con talla baja son claramente visibles desde el nacimiento. En unos casos, estos desórdenes son letales y están asociados frecuentemente con distrés respiratorio neonatal; en otros, no letales se detectan visibles anomalías esqueléticas.

Exploración clínica

El fin básico de la exploración es determinar todos los signos anormales, distinguir aquellos que indiquen trastorno del desarrollo y, si es

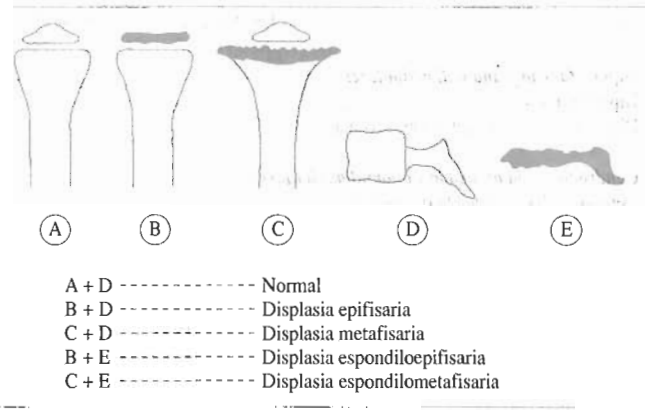


Figura 24.3.14. Clasificación clinicorradiológica de las displasias esqueléticas, según las zonas afectadas.

posible, diferenciar las anomalías primarias de las secundarias. Es importante la delimitación preferencial de las manifestaciones clínicas en las displasias óseas. La patología en las extremidades pueden afectar a segmentos proximales (rizomélicos), mediales (mesomélicos) o distales (acromélicos). Debe consignarse la presencia de cualquier tipo de anomalía que se detecte en la exploración de ojos, nariz, orejas, pelo, dientes, uñas y genitales, así como en manos y pies. Especial atención merece el sistema esquelético, el cual debe ser cuidadosamente explorado. La talla es un dato básico, así como la evolución de la misma, ya que proporciona gran información. La valoración de las proporciones corporales es importante como indicador de displasia ósea. En ocasiones, la misma inspección detecta la asimetría, pero en formas ligeras puede revelarse tan sólo con mediciones apropiadas. Como quiera que las proporciones corporales cambian con la edad, conviene comparar con patrones establecidos.

Anomalías asociadas. La detección de algunas anomalías que se asocian de forma característica puede ser útil para el diagnóstico: por ejemplo: *caput membranaceum*. Aparece en osteogénesis imperfecta tipo II. *Cabello fino*. Se observa en la displasia condrometafisaria tipo McKusick. *Cataratas*. En la condrodisplasia calcificante congénita, tipo dominante y recesivo. *Escleróticas azules*. Definen los tipos de osteogénesis imperfecta. *Fisura palatina*. Acompaña a la displasia espondiloepifisaria congénita, displasia diastrófica, displasia de Kniest, artrooftalmopatía de Stickler, displasia otopalatodigital y también a la displasia camptomélica. *Polidactilia*. Presente en los síndromes de costilla corta-polidactilia, displasia condroectodérmica (Ellis-Van Creveld) y displasia torácica asfixiante (Jeune). *Fracturas múltiples*. En los diversos tipos de osteogénesis imperfecta, en osteopetrosis y en displasia fibrosa. *Anemia*. Acompaña a la forma precoz de osteopetrosis. *Insuficiencia pancreática exocrina*. Característico de la displasia condrometafisaria con neutropenia cíclica tipo Shwachman. *Sordera*. Presente en las displasias craneometafisaria y otopalatodigital. *Pubertad precoz*. En displasia fibrosa (McCune-Albright).

Exploración radiográfica

Son necesarios estudios radiográficos para la diferenciación de las displasias esqueléticas. En ocasiones, conviene que sean de forma secuencial y otras veces ayudan para identificar las complicaciones específicas de cada displasia. El estudio radiológico es imprescindible y permite establecer la participación de vértebras y regiones de los huesos tubulares (Fig. 24.3.14). En el momento de la primera exploración debe practicarse una serie de proyecciones, tales como: anteroposterior, lateral y de Towne para cráneo; anteroposterior, lateral, de columna vertebral; anteroposterior de pelvis y extremidades, incluidas manos y pies. En algunos casos deben obtenerse proyecciones o estudios especiales.

Estudios anatomopatológicos. En un gran número de displasias se han podido apreciar alteraciones histológicas o ultraestructurales. En los casos de evolución fatal, especialmente si sucede en el período de recién nacido, conviene practicar estudios necrópsicos. Aunque en la mayoría de las displasias se detectan únicamente cambios inespecíficos, sin

Cuadro 24.3.7. Displasias esqueléticas letales (Spranger y Maroteaux)

1. ***Hipofosfatasia y anomalías similares***
   Hipofosfatasia
   Displasia metafisaria letal. Otras formas

2. ***Condrodisplasia punteada y anomalías similares***
   Condrodisplasia punteada rizomélica
   Condrodisplasia punteada letal dominante ligada al X
   Displasia de Greenberg. Displasia de las diáfisis moteadas

3. ***Acondrogénesis y anomalías similares***
   Acondrogénesis IA (Houston-Harris). Acondrogénesis IB (Fraccaro)
   Acondrogénesis II (Langer-Saldino)
   Hipocondrogénesis
   Nueva osteocondrodisplasia letal

4. ***Displasia tanatofórica y anomalías similares***
   Displasia tanatofórica tipo I. Ídem tipo II
   Acondroplasia homocigota. Acondroplasia letal
   Variante de Glasgow

5. ***Condrodisplasias platispondílicas letales***
   Tipos Torrance, San Diego. Luton. Shiraz
   Opsismodisplasia
   Sexta y séptima formas de condrodisplasia platispondílica
   Tipo II-C
   Displasia de Astley-Kendall

6. ***Síndromes de costilla corta***
   Con polidactilia tipo I (Saldino-Noonan). Con polidactilia tipo II (Verma-Naumoff)
   Con polidactilia tipo III (Le Marec). Con polidactilia tipo IV (Yang)
   Displasia torácica asfixiante (Jeune)
   Con polidactilia tipo VI (Majewski). Con polidactilia tipo VII (Beemer)

7. ***Displasia metatrópica letal y anomalías similares***
   Hipercondrogénesis. Fibrocondrogénesis
   Displasia de Schneckenbecken. Otras formas

8. ***Displasia de Kniest y otras anomalías similares***
   Displasia letal de Kniest
   Displasia disegmentaria tipo Silverman
   Displasia disegmentaria tipo Rolland-Desbuquois
   Condrodisplasia semejante a Kniest
   Condrodisplasia de Blomstrand. Otras formas

9. ***Osteocondrodisplasias letales con anomalías diafisarias acentuadas***
   Síndrome camptomélico
   Síndrome de Stüve-Wiedemann
   Displasia *boomerang*
   Atelostogénesis y similares
   Displasia de De la Chapelle. Displasia de McAlister
   Pseudodiastrófica

10. ***Osteogénesis imperfecta y anomalías similares***
    Tipo II-A. Tipo II-B
    Casos aislados

11. ***Anomalías letales con huesos gráciles***
    Fenotipo de hipocinesia fetal
    Osteocondrodisplasia letal con huesos gráciles
    Con hipertubulación fetal

embargo, en otras los hallazgos permiten su identificación. Las zonas más importantes para ser exploradas son la unión costocondral y la placa de crecimiento de la cresta ilíaca o de los huesos largos (platillo tibial).

Evolución

Un grupo considerable de displasias óseas tiene carácter letal o semiletal (Cuadro 24.3.7). En algunas ocasiones la muerte sucede intraútero o en las primeras horas de vida. Estos pacientes pueden ser considerados como retrasos de crecimiento intrauterino, ya que nacen con longitud extremadamente corta. En el caso de las displasias no letales cuyo defecto básico reside en los huesos tubulares o columna vertebral, se aprecia talla baja desproporcionada, anomalías craneofaciales, alteraciones articulares y hallazgos radiológicos característicos.

TRATAMIENTO

Se basa en el diagnóstico exacto de la displasia esquelética, así como en sus complicaciones y evolución. Se impone el establecimiento del consejo genético y ayuda psicosocial, tanto al enfermo, como a los padres. Aunque no existe tratamiento específico para ninguno de estos pacientes, sin embargo se han intentado gran variedad de medidas que aportan cierta ayuda. En casos seleccionados se ha observado mejoría en la evolución de la talla con la administración de derivados androgénicos y otros. Hoy día, en algunos tipos seleccionados, puede plantearse el *alargamiento de extremidades inferiores* con objeto de mejorar la altura final del paciente. Aunque tiene potencialmente complicaciones, ha ganado gran reputación en los últimos años.

Indicación de la elongación ósea. Es necesario establecerla de forma clara ante un paciente afecto de displasia esquelética, así como las premisas para realizarla. Las bases generales son:

1. *Tipo de displasia.* Se debe realizar un diagnóstico exacto del tipo y un estudio de proporcionalidad de los segmentos corporales, con el fin de evaluar las posibilidades de crecimiento espontáneo y saber si se han de corregir dismetrías o realizar alargamientos bilaterales o globales. La experiencia terapéutica se centra, fundamentalmente, en la acondroplasia y la hipocondroplasia ya que son, dentro del amplio grupo de osteocondrodisplasias, las más frecuentes y las más apropiadas para alargamientos. También se están realizando técnicas de alargamiento óseo bilateral o global en otras displasias óseas, como condrodisplasias metafisarias (tipo Schmid, tipo Shwachman), displasias espondilometafisarias (tipo Kozlowski), displasia epifisaria múltiple, displasia diastrófica y displasia condroectodérmica (Ellis-van Creveld), entre otras. De hecho, puede estar indicado en todas las displasias con predominio de micromelia. Correción de dismetrías se ha realizado, fundamentalmente, en la encondromatosis de Ollier y en la enfermedad de las exostosis cartilaginosas múltiples.
2. *Ausencia de contraindicaciones.* Por trastornos de carácter sistémico o de tipo psicológico. Se deben valorar aspectos psicológicos y de reintegración social.
3. *Edad.* La ideal es antes y durante el brote de crecimiento puberal; en las niñas, entre los ocho y doce años y, en los niños, entre los nueve y catorce años. Como regla general, la mayoría de los autores están de acuerdo en que la edad óptima para comenzar la elongación es entre los diez y dieciséis años, ya que los niños menores de seis-ocho años no cooperan activamente y los mayores de veinte años están menos motivados al estar adaptados a su estatus social. En el momento actual, las edades aconsejables son: niña, 8-12 años y niño, 9-14 años. En cualquier caso es necesario un diagnóstico correcto y el seguimiento previo con las curvas específicas de crecimiento.
4. *Talla.* Cuando es inferior a -4 desviaciones estándar en la curva de crecimiento: el seguimiento de las curvas de crecimiento global (hipometrías) y segmentario (dismetrías) permite no demorar la aplicación del tratamiento y ponerlo en práctica antes de que el paciente finalice el período fértil de crecimiento de los huesos largos.
5. *Mejoría prevista.* Lo que se obtenga en altura (número de centímetros a alargar) debe compensar los riesgos de la terapéutica. En el momento actual, dadas las complicaciones que originan las elongaciones óseas excesivas, se ha adoptado un criterio más prudente, limitando los alargamientos. Por ello, se estima aceptable una talla final que esté próxima a los 150 cm (Fig. 24.3.15).

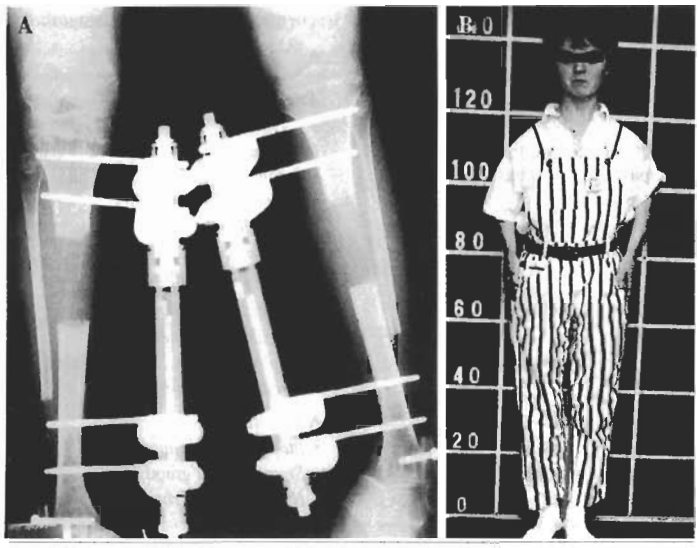


Figura 24.3.15. Elongación ósea en la acondroplasia. A) Detalle de la técnica. B) Resultado final.

6. *Alineación axial.* Es imprescindible que no exista una desviación axial en el segmento que se va a elongar, que supere los 10° de varo/valgo o *recurvatum/antecurvatum.* Hay que realizar correcciones previas, mediante osteotomías en diferentes niveles para conseguir la realineación axial antes de aplicar la técnica de elongación.
7. *Estado articular.* Se deben corregir las alteraciones articulares (fundamentalmente de la articulación coxofemoral) de forma previa al alargamiento. Articulaciones con gran deterioro del cartílago contraindican el alargamiento, ya que éste agrava la situación articular con el consiguiente fracaso funcional.

Técnicas de alargamiento de extremidades. Las aplicadas en las displasias esqueléticas se basan en las siguientes estrategias:

Estrategia 1. Realizada por De Bastiani y cols., consiste en un alargamiento simultáneo de tibia y fémur de un lado y después del otro (recientemente han comenzado a realizar la estrategia 3). No son partidarios del alargamiento de las extremidades superiores. Usa las técnicas de condrodiatasis y callotasis, y utiliza fijador dinámico axial Orthofix. Logra un promedio de alargamiento en las extremidades inferiores de 20-25 cm.

Estrategia 2. Aconsejada por Vilarrubias y cols., practica un alargamiento de ambas tibias simultáneamente, seguido de ambos fémures, o viceversa. El alargamiento humeral bilateral, si se realiza, es posterior o entre las intervenciones previas. Usa una técnica personal (técnica ICATME), en la que utiliza fijador externo de Wagner y corticotomía de Ilizarov. Logra un promedio de alargamiento de 30 cm para las extremidades inferiores y entre 9-14 cm para los húmeros.

Estrategia 3. Preconizada por Ilizarov y cols., consiste en un alargamiento de una tibia de un lado y un fémur del otro simultáneamente, seguidos por la tibia y fémur opuestos (ocasionalmente emplea la estrategia 2). El alargamiento humeral bilateral se realiza posteriormente y de forma rutinaria. Utiliza la técnica y el fijador externo circular de Ilizarov. Logra un promedio de alargamiento de las extremidades de 30 centímetros, y entre 9-14 cm para los húmeros.

Tratamiento con hormona humana de crecimiento. No ha mostrado utilidad en los casos de acondroplasia. Las formas intensas de *hipocondroplasia*, asociadas con la mutación Asn540Lys, pueden beneficiarse de su tratamiento, ya que incrementa la longitud de la columna vertebral que, sumada a la elongación quirúrgica de extremidades, permite conseguir tallas adultas en los rangos de la normalidad. Su aplicación en la *osteogénesis imperfecta* merece considerarse, debido a su acción anabolizante, que mejora la calidad de la sustancia fundamental ósea, disminuyendo el número de fracturas.

Otras terapéuticas. Se han comunicado resultados alentadores en el tratamiento de la *osteogénesis imperfecta* con el empleo de pamidronato, un compuesto del grupo de los bifosfonatos. Recientemente, se ha utilizado trasplante alogénico de células progenitoras mesenquimales de médula ósea en tres pacientes de edades comprendidas entre 13 y 32 meses. Todos ellos, tres meses más tarde, habían incrementado su contenido mineral total y mostraban cambios histológicos representativos de la formación de hueso trabecular.

Aspectos psicosociales

Aunque el conocimiento médico de las displasias esqueléticas ha avanzado de forma notable, es insuficiente en relación con la *calidad de vida* de estos pacientes. Particular importancia adquiere este aspecto durante la adolescencia, que resulta un período crítico. Los aspectos psicosociales son muy importantes, tanto para el paciente, como para sus familiares. Diferentes factores están interrelacionados, como son la personalidad, autoestima y educación. Estos pacientes, generalmente, son personas de talla muy corta y desproporcionada, cuya integración social resulta compleja. No son infrecuentes cuadros de depresión, agresividad o de ansiedad. Otro aspecto fundamental durante la vida adulta es el posible matrimonio entre parejas, en las que uno o sus dos miembros están afectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bellus GA, Spector EB, Speiser PW et al. Distinct missense mutations of the FGFR3 lys650 modulate receptor kinase activation asnd theseverity of the skeletal dysplasia phenotype. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1411-21.
- Bueno M, Bueno-Lozano M, Bueno AL. Osteocondrodisplasias. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 2002. p. 337-54.
- Bueno M, Bueno-Lozano M, Bueno AL. Retrasos de crecimiento de origen esquelético: con especial referencia a las osteocondrodisplasias. En: Bueno M. Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos. 2ª ed. Madrid: Ergon, 1996. p. 235-60.
- Bueno M, Ramos FJ. Patología molecular de las osteocondrodisplasias. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 343-7.
- Bueno Sánchez M. Enfermedades óseas constitucionales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergon, 2001. p. 1868 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Garjian KV, Pretorius DH, Budorick NE et al. Fetal skeletal dysplasia: three-dimensional US-initial experience. *Radiology* 2000; 214: 717-23.
- Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone. *Am J Med Genet* 2002; 113: 65-77.
- Kolble N, Sobetzko D, Ersch J et al. Diagnosis of skeletal dysplasia by multidisciplinary assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 92-8.
- Padilla Rodríguez AL, Durán Padilla MA, Davies BR. Displasia tanatofórica: revisión de los criterios de diagnóstico. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 126-32.
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Fruga A et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos Syndrome Type IV, The Vascular Type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673-80.
- Savarirayan R, Rimoin DL. Skeletal Dysplasias. *Adv Pediatr* 2004; 51: 209-29.
- Superti-Furga A, Bonafé L, Rimoin DL. Molecular-Pathogenic Classification of Genetic Disorders of the Skeleton. *Am J Med Genet* 2001; 106: 282-93.
- Suri D, Dayal D, Singh M. Infantile cortical hyperostosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 711.
- Trotter TL, Hall JG. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 771-83.
- Van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocrine Rev* 2003; 24: 782-801.
- Zelzer E, Olsen BR. The genetic basis of skeletal dysplasias. *Nature* 2003; 423: 343-8.

24.4 Infecciones osteoarticulares

J. Sala, J. Brines-Solanes

Las infecciones osteoarticulares agudas, aunque infrecuentes, persisten como problemas importantes en la infancia. La antibioterapia ha reducido a casi cero su mortalidad, pero el diagnóstico precoz continúa presentando dificultades, sobre todo en el RN y lactante, que pueden conducir al retraso en el tratamiento, cronificación del proceso y secuelas morfológicas y funcionales. El enfoque asistencial ha cambiado en los últimos años gracias a la introducción de nuevas técnicas y medicamentos, a pesar de lo cual aún se observan ciertas discrepancias. Debido a que el máximo interés está centrado en las infecciones bacterianas supuradas de huesos y articulaciones, presididas por la osteomielitis hematógena aguda y la artritis séptica, se destacarán estas dos entidades.

OSTEOMIELITIS AGUDA

Es la originada por una siembra hemática con una evolución, en el momento del diagnóstico, de 10 días o menos. Es preferible este término al de osteomielitis hematógena aguda, pues la infección ni genera sangre ni es producida por ella. La infección ósea por inoculación directa se considera un proceso diferente. Se da con más frecuencia en el sexo masculino y alcanza sus picos de incidencia en el primer año de vida, los 5 primeros años de vida y en la preadolescencia (9-11 años). Los lugares más frecuentes implicados son las metáfisis del fémur y de la tibia (2/3 de los casos), a las que siguen las del húmero, calcáneo y pelvis. En los últimos tiempos se aprecia una clara disminución de la osteomielitis aguda, aumentando la subaguda y la crónica.

Etiología y patogenia

Aproximadamente 2/3 de los casos de osteomielitis aguda son primarios y la bacteriemia previa pasa inadvertida; en el tercio restante la osteomielitis aguda es secundaria a traumatismos de la zona o fracturas abiertas y la infección puede ser polimicrobiana. El agente más común de la osteomielitis aguda primaria a cualquier edad es el *Staphylococcus aureus*, aunque deben tomarse siempre en consideración los estreptococos (*Streptococcus* del grupo B en el RN, *S. pneumoniae* y *S. haemolyticus* grupo A en edades posteriores), *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hi* b) (infrecuente hoy día por la cobertura vacunal) y *Kingella kingae* en niños pequeños (Cuadro 24.4.1). La mayor tasa de recurrencias se asocia a la infección estafilocócica. En el RN predominan, además del estafilococo y del estreptococo del grupo B, los bacilos entéricos gramnegativos.

Una vez infectado el hueso, se produce una reacción inflamatoria que origina supuración inespecífica, necrosis ósea y una reacción perióstica. La supuración constituye, con relativa rapidez, un absceso óseo donde se acantonan los gérmenes patógenos. La infección puede extenderse a la cortical vecina, al espacio subperióstico, a zonas más distales del hueso a través del sistema haversiano y canales de Volkman hacia el cartílago de crecimiento. La necrosis del hueso se forma por un proceso de desvitalización inflamatoria del mismo, formándose el llamado secuestro, constituido por fragmentos de hueso desvitalizado. La reacción perióstica aparece tras el desprendimiento del periostio una vez que el pus ha drenado en este espacio. El periostio despegado, con su capacidad osteogénica conservada, da lugar a la formación ósea que envuelve, como una cáscara, al absceso subperióstico o involucro. Raramente el pus supera el periostio, alcanzando los tejidos blandos. A veces la reacción inflamatoria rodea con una pared la infección metafisaria de manera crónica, lo que se conoce clasicamente con el nombre de absceso de Brodie. Como *factores predisponentes*, además de la edad y el sexo masculino, se discute el papel de los traumatismos previos y la ferropenia.

Cuadro 24.4.1. Microorganismos más frecuentes en la osteomielitis aguda y artritis séptica

Osteomielitis aguda	*Artritis séptica*
Recién nacido	***Recién nacido***
• *Staphylococcus aureus*	• *Staphylococcus aureus*
• Otros:	• *Streptococcus* grupo B
– *Haemophilus influenzae* b	• *Escherichia coli*
– Bacterias gramnegativas	• *Pseudomonas aeruginosa*
	• *Haemophilus influenzae* b
Niños de 1 mes a 5 años	***Niños de 1 mes a 5 años***
• *Staphylococcus aureus*	• *Haemopilus influenzae* b
• *Streptococcus* grupo A	• *Staphylococcus aureus* (según países)
	• *Streptococcus* grupo A
Niños mayores de 5 años	***Niños mayores de 5 años***
• *Staphylococcus aureus*	• *Staphylococcus aureus*
• *Streptococcus* grupo A	• *Streptococcus* grupo A
	• *Neisseria gonorrhoeae*

ESTUDIO CLÍNICO

La presentación clínica variará según la edad del niño, siendo más inespecífica y con mayor repercusión general cuanto menor sea ésta. El diagnóstico precoz es esencial para obtener la curación definitiva. La sospecha diagnóstica se basa en la clínica.

Niño preescolar y escolar. Presenta dolor agudo localizado en la región metafisaria, con aumento de la temperatura local, edema y dolor a la palpación. El síntoma inicial es el *dolor* de comienzo brusco y retardado, pudiéndose descubrir con frecuencia el día y la hora exacta en que ocurre. Este dolor es intenso y constante, profundo, osteóscopo, unas veces muy localizado y otras con cierta irradiación a distancia que obliga a mantener el miembro inmóvil como defensa antiálgica. El dolor puede variar con la postura, el movimiento, la administración de analgésicos o, incluso, la hora del día, pero nunca llegar a desaparecer. Frecuentemente se puede observar el foco de entrada (forúnculo, impétigo, sinusitis).

Un signo exploratorio de gran valor diagnóstico es la provocación del dolor sobre el foco metafisario mediante palpación digital suave. La presión selectiva con la punta del dedo provoca *dolor intenso circunscrito y selectivo* sobre la metáfisis afecta. En este estadio no existe a la exploración edema local ni fluctuación, tampoco linfangitis ni adenopatía regional y puede que ni siquiera se presente pérdida funcional. La temperatura puede no elevarse más allá de la febrícula. Sin embargo, si la osteomielitis se presenta en el curso de una septicemia, la fiebre y otras manifestaciones generales pueden ser tan acusadas que enmascaran la inflamación ósea.

El siguiente estadio corresponde a la presencia de supuración y formación de *absceso subperióstico*. En esta fase los síntomas y signos locales y generales se acentúan. De este modo, aparecen manifestaciones generales presididas por la elevación de la fiebre, que puede alcanzar los 40°, así como malestar general, cefalea, etc.; el dolor local aumenta de intensidad con sensación de pinchazos, a la vez que se presentan los signos inflamatorios locales con enrojecimiento, calor y edema de la piel que, a la palpación suave, aparece como un rodete duro.

En el tercer estadio la supuración alcanza los tejidos blandos, puesto que el periostio fracasa en su contención, se difunde el pus por los intersticios de las partes blandas, tendiendo a exteriorizarse, con lo que la *fluctuación* se hace más evidente.

Recién nacido. La localización es variable; el calcáneo es una afectación que se observa con alguna frecuencia tras punciones de talón para extracción sanguínea. Es frecuente la localización múltiple. La repercusión clínica suele ser escasa; localmente predomina el edema y la artritis es frecuente.

Lactante. Como la vascularización metafisoepifisaria (véase cap. 24.1) es parecida al patrón vascular fetal, el proceso infeccioso, mediante

la comunicación vascular transfiseal, será metafisario y epifisario a la vez, con el consiguiente riesgo de propagarse a la articulación, constituyéndose así una *osteoartritis* que puede llegar a ocasionar graves lesiones del cartílago de crecimiento. Además, la unión del periostio con la cortical es laxa, por lo que los despegamientos periósticos pueden ser intensos, traduciéndose por grandes involucros. La infección articular secundaria se observa también en las articulaciones cuya cápsula incluye la metáfisis afecta, como son la cadera, el hombro, el codo y el tobillo.

Dadas las peculiaridades clínicas del lactante, el diagnóstico se efectúa raramente en las etapas precoces en donde la osteomielitis aguda puede pasar desapercibida, como fiebre de origen desconocido o sepsis. De hecho toda fiebre de origen oscuro en un lactante debe incluir en su diagnóstico diferencial esta posibilidad. Es frecuente que el edema sea intenso y que haya una pseudoparálisis, debida al dolor del miembro afecto; habrá también dolor provocado por todo intento de movilización pasiva. Puede haber alteración del estado general. A veces se afectan varios huesos simultáneamente, aunque predomina la localización femoral proximal, convirtiéndose con facilidad en artritis. Conviene añadir al respecto, que una de las circunstancias de confusión la establece la artritis séptica; ello se debe a que la proximidad de la osteomielitis aguda a la articulación condiciona que los signos inflamatorios sean poco específicos y pueden confundirse. En ocasiones, las lesiones son mixtas, metafisarias y articulares, pero en el niño mayor esta circunstancia no es frecuente. En las fases iniciales los signos clínicos y radiológicos pueden tener poco valor discriminatorio; por el contrario, es de gran interés la exploración de la movilidad articular pasiva de la rodilla que se encuentra poco afectada en la osteomielitis y que, por el contrario, está muy limitada en la artritis séptica.

Diagnósticos de confirmación y etiológico

Aunque la sospecha se basa en la clínica, la confirmación diagnóstica requiere una serie de exploraciones complementarias. Debe efectuarse un hemograma y un hemocultivo, así como toma de muestras locales del posible origen para investigación microbiológica (cordón umbilical en el RN, heridas infectadas). El *hemograma* muestra típicamente leucocitosis y desviación a la izquierda con elevación de la velocidad globular; suele existir anemia inespecífica. La alteración analítica más constante es, sin embargo, el aumento de la VSG. Si existen signos inflamatorios locales evidentes debe realizarse una *aspiración-punción local*; de este modo se aísla el microorganismo en alrededor del 60-80% de los casos. Si existe artritis acompañante se realizará artrocentesis.

Radiología. Continúa siendo frecuente que, para el diagnóstico, se pidan *estudios radiológicos* del miembro afecto, olvidando que tales signos esqueléticos no aparecen hasta más allá del 10°-14° día. Es precisamente este dato de negatividad, junto a la clínica descrita, lo que debe conducir al diagnóstico precoz, puesto que en la primera fase de forúnculo o absceso metafisario la radiología es muda. Son importantes en esta fase los datos radiológicos de las partes blandas cuyos límites pierden nitidez por el edema y la inflamación. A los 15 días aparece el primer signo radiológico óseo, que generalmente consiste en la presencia de una fina lámina de hueso por aposición perióstica; sólo más tarde se hace evidente la destrucción ósea, la desmineralización (rarefacción) y el secuestro. La combinación de hueso perióstico de nueva formación y una imagen radiotraslúcida en el hueso metafisario adyacente a la fisis es la alteración radiológica más frecuente y evocadora. La desmineralización puede manifestarse en forma de una o múltiples zonas radiotranslúcidas pobremente delimitadas, circulares o elípticas, que pueden estar rodeadas por hueso de aspecto normal. La *alteración perióstica* se caracteriza por una sombra lineal delgada y paralela a la cortical, pero separada de la misma por una zona radiotranslúcida, que puede extenderse fuera de los límites de la lesión ósea subyacente al hueso normal (Fig. 24.4.1). Las *imágenes de secuestro* o involucro son testigos radiográficos de que la enfermedad está muy evolucionada.

Gammagrafía. La gammagrafía en tres fases con metilendifosfonato marcado (MDP-99mTc) es el método de elección para el diagnóstico precoz. Los hallazgos se caracterizan por aumento focal de la vascularización en la fase angiogammagráfica, con un aumento del espacio vascular en la exploración a los 10 minutos y un aumento focal de la captación de gran intensidad en la gammagrafía tardía a las 2-3 horas. En las infecciones agudas se aconseja emplear leucocitos marcados con hexametazima (HMPAO-99mTC) y el citrato de ^{67}Ga en el caso de osteomielitis crónicas. La combinación de la gammagrafía de tres fases con MDP-99mTc con los radiofármacos trazadores de la inflamación y de la infección, mejora de modo significativo la especificidad diagnóstica que llega a alcanzar cerca del 100%. Pueden existir casos de falsos negativos en un 4,4% de los pacientes (Fig. 24.4.2).

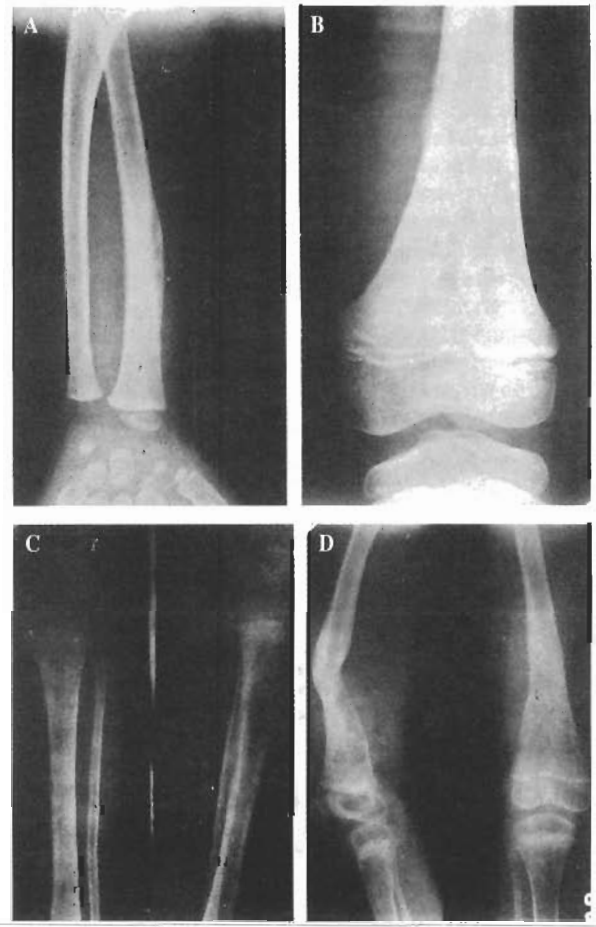


Figura 24.4.1. Diagnóstico radiográfico. A) Periostitis inicial. B) Aspecto multigeódico del hueso (osteomielitis subaguda del fémur). C) Pandiafisitis difusa de tibia, con osteosclerosis. D) Osteomielitis cronificada. Deformidad.

Ecografía. Es útil en fase precoz para la detección de abscesos, mostrando imágenes hipoecoicas en contacto con la superficie ósea y diferenciaría entre celulitis, absceso de tejidos blandos extraperiósticos o tumores. No obstante, la sensibilidad del método parece ser del 63% por sus posibles resultados falsos positivos.

TC y RM. La TC muestra alteraciones óseas en las fases más precoces de la infección, con anomalías en la densidad ósea y edema, pudiendo ser una excelente guía para el diagnóstico y el tratamiento. La RM posee una gran sensibilidad y es más útil en los casos de localización pélvica o raquídea. Cuando se realiza con gadolinio permite la distinción entre necrosis, absceso y tejido inflamatorio, aunque es más útil en la osteomielitis crónica que en la aguda, para valorar el tipo de técnica quirúrgica a seguir.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre los procesos que más frecuentemente inducen a confusión se incluyen la artritis séptica, la celulitis, las necrosis óseas asépticas, los traumatismos, las colagenosis, especialmente artritis idiopática juvenil,

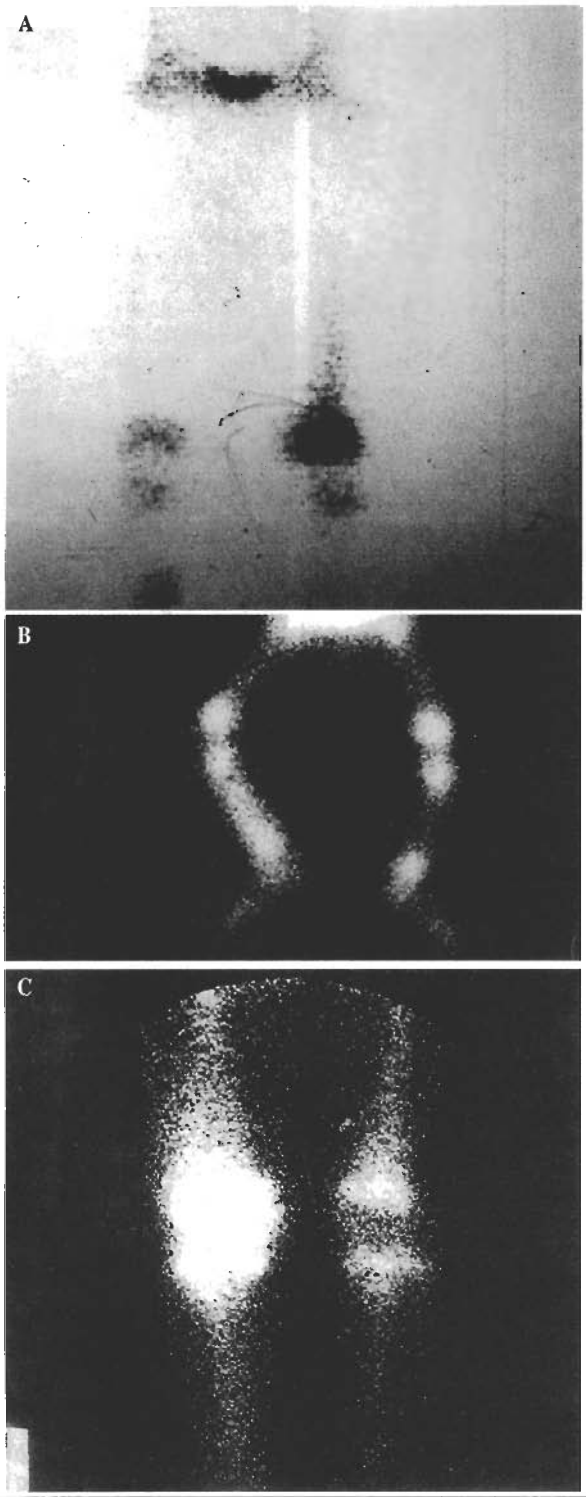


Figura 24.4.2. Diagnóstico gammagráfico. A) Captación aumentada en la metáfisis inferior del fémur izquierdo por osteomielitis aguda. B) Mayor captación en metáfisis tibial y diáfisis en osteomielitis neonatal. C) Artritis supurada de la rodilla.

la fiebre reumática, el hemartros hemofílico y la histiocitosis X. Pueden generar confusión el sarcoma de Ewing, la leucemia y el osteosarcoma. En localizaciones menos típicas, como costillas y cráneo, las características suelen estar menos diferenciadas, por lo que se amplían las opciones de diagnóstico diferencial. En la fiebre reumática tiene importancia el ECG, las ASTO elevadas y los antecedentes de amigdalitis. El error es grave, ya que nada es más inoportuno para el porvenir de una osteomielitis que la instauración de una corticoterapia.

Tratamiento. Se expondrá después del estudio clínico de la artritis.

ARTRITIS SÉPTICA AGUDA

Es, en general, algo más frecuente que la osteomielitis aguda y afecta, sobre todo, a lactantes y niños de menos de 3 años de edad, que representan más de la mitad de los casos. Las articulaciones más comúnmente interesadas son la cadera en el RN y lactante y la rodilla en el niño mayor, pudiendo localizarse en ocasiones en codo y tobillo.

Etiología. En la anamnesis se descubren antecedentes inmediatos o coincidentes de infecciones de vías aéreas superiores en el 40-50% de los casos, de traumatismos en un 20% de los niños y otros con infecciones cutáneas y de partes blandas. Los microorganismos más frecuentemente aislados según la edad quedan reflejados en el Cuadro 24.4.1.

ESTUDIO CLÍNICO

Según la edad variará el cuadro clínico:

Escolar y adolescente. Suele presentarse con fiebre moderada o alta, con mayor o menor afectación general y con signos típicos de un proceso inflamatorio en una articulación (dolor acusado, tumefacción, calor y enrojecimiento, y, como consecuencia, limitación dolorosa de la movilización articular). En estadios muy precoces la inflamación no se constata o es muy sutil y la misma fiebre alta puede enmascarar el calor de la articulación. Cuando ya se establecen los signos inflamatorios, lo hacen de forma más precoz que en la osteomielitis. La articulación se mantiene en una posición de mínima presión intraarticular con una actitud en flexión, que variará según la localización: cadera de 30 a 65 grados, en abducción y rotación externa, tobillo de 10 a 20 grados en flexión plantar, codo y hombro de 30 a 60 grados. Se prevé una evolución con fiebre de 3 a 5 días, calor y rubor articular de 5 a 7 días e hinchazón entre 10 y 14 días.

Lactante y niño preescolar. Las manifestaciones clínicas tienen particularidades, que hay que tener en cuenta. Se afectan, sobre todo, las grandes articulaciones y alrededor de un 8% de los niños presentarán más de una localización articular. Otras veces la artritis sucede como consecuencia de la extensión de un foco de osteomielitis próximo (más habitual en la articulación coxo-femoral). En este grupo de edad los niños pueden no expresar el dolor localizado y presentarse sólo con fiebre e irritación, aumentando con los movimientos. También se aprecia rechazo a mover una extremidad o cojera si ya camina. En un niño con fiebre y disminución del movimiento de un extremidad y sin signos claros de inflamación, es posible localizar la articulación afecta si después de una detenida inspección y palpación del hueso, para descartar daño óseo (osteomielitis), se moviliza cada articulación suavemente mientras son observadas cuidadosamente las otras articulaciones sin tocarlas.

Recién nacido. La localización más frecuente de la artritis es la cadera, pero la forma bilateral de caderas también es posible, así como las asociaciones cadera-hombro o cadera-rodilla. Por ello, para detectar las formas plurifocales, es necesario realizar una radiografía que comprenda todo el esqueleto. El diagnóstico precoz es difícil. La escasez semiológica explica los numerosos casos en que el diagnóstico es tardío.

En la valoración clínica a esta edad tres elementos deben llamar la atención: 1) es una lesión yatrógena, cuando el RN se somete a cuidados intensivos, portador de una septicemia evidente o latente. La infección se manifiesta por estancamiento ponderal, esplenomegalia, trombocitopenia, diarrea o meningitis. Todo pinchazo dudoso, cualquier catéter que supura, toda lesión mucosa, puede ser puerta de entrada; 2) los trastornos funcionales son discretos: actitud antiálgica en flexión-abducción-rotación externa, limitación de la aducción o de la extensión. Aspecto pseudoparalítico de un miembro que se mueve menos que el otro; 3) los signos locales son los más fiables: edema de la raíz del muslo y empastamiento de la región obturatriz o inguinal. Pese al diagnóstico precoz, el pronóstico es sombrío, ya que los daños osteocartilaginosos son irreversibles. La morfología de la cadera en crecimiento está comprometida: cojera, rigidez, inestabilidad o actitud viciosa, constituyen a menudo un

trastorno funcional importante. Con frecuencia quedarán secuelas, tales como luxación patológica y acortamiento del hueso.

Diagnósticos de confirmación y etiológico

Es importante resaltar que el pediatra se base, ante todo, en la exploración clínica. Las únicas pruebas de laboratorio de máxima confianza son la tinción de Gram y el cultivo de líquido aspirado. Es frecuente que el *recuento de leucocitos* esté dentro de los límites normales, o sólo un poco elevados. La *VSG* aumenta de forma más constante, aunque incluso esta prueba puede ser inadvertible en el RN. Los *hemocultivos* son positivos en el 40-50% de los casos.

Punción articular. Seguida de aspiración de líquido de las articulaciones, constituye la maniobra diagnóstica más importante, debiéndose realizar precozmente; se obtendrá un líquido purulento con un recuento leucocitario superior a 50.000, con predominio de neutrófilos, elevado contenido en proteínas y descenso de glucosa. El líquido se enviará para tinción de Gram y cultivo, que resultará positivo en el 60% de los casos (se debe practicar antes de haber iniciado la administración de antibióticos).

Exploración radiológica. Pone de manifiesto la tumefacción e infiltración de partes blandas periarticulares y la separación de la interlínea articular. Sin embargo, las alteraciones óseas aparecen tardíamente; geodas o el despegamiento perióstico no tienen interés diagnóstico, ya que se presentan como un hecho tardío y consumado. No es necesaria la gammagrafía si los signos de localización son evidentes. Dicha exploración no estará indicada si con ello se retrasa la puesta en marcha del tratamiento adecuado; no obstante, en los niños muy pequeños o con una clínica importante, puede ayudar a descubrir o a descartar otros lugares afectados. En casos especiales se puede recurrir a la TC o RM. La TC será especialmente útil en la detección de artritis sépticas sacroilíacas, esternoclaviculares y de columna vertebral.

Ecografía. Puede ser útil para determinar la distensión articular, así como confirmar o excluir un derrame intraarticular. Ayudará a colocar la aguja de forma precisa durante la aspiración diagnóstica.

Biopsia sinovial. Se realizará en procesos crónicos mal definidos, con aspiración articular difícil, cultivos negativos y sospecha de microorganismos de crecimiento lento.

Diagnóstico diferencial

Varios procesos deben ser considerados en el diagnóstico diferencial: osteomielitis aguda epifisaria, sinovitis transitoria de cadera, celulitis próxima a una articulación, bursitis supurativa, artritis reactiva, malignidad, enfermedades del colágeno y, en general, ante todo niño que cojea.

Cuando se presenta una artritis de la articulación coxofemoral, con frecuencia es preciso establecer el diagnóstico diferencial con la *sinovitis transitoria de cadera*, que constituye la causa más frecuente de dolor de cadera en niños de 4 a 10 años de edad (véase cap. 24.2).

La artritis séptica debe distinguirse de la *osteomielitis*: teóricamente la ausencia de manifestaciones específicamente articulares (por ejemplo, hinchazón, sensibilidad local exagerada al contacto y a la presión, limitación de la amplitud de los movimientos) y la presencia de edema, permiten distinguir la artritis séptica de la osteomielitis. Pero, en la práctica, suele ser difícil distinguir estos dos procesos. El pediatra debe mantener siempre un elevado índice de sospecha sobre la posible aparición simultánea de ambos cuadros patológicos, especialmente en aquellas articulaciones donde la metáfisis es intraarticular, como ocurre con la cadera, el tobillo, el hombro y el codo.

Aunque la *artritis idiopática juvenil* puede afectar a cualquier articulación sinovial, suele comenzar por las grandes articulaciones, especialmente la rodilla. La aparición de rigidez matutina que desaparece paulativamente a lo largo del día, puede ayudar a distinguirla de las demás causas de artritis en el niño (véase cap. 4.13).

Artritis virales. Con frecuencia creciente son detectadas artritis en el curso de las infecciones víricas y cada vez son más numerosos los virus implicados. La máxima incidencia correspondía al virus de la rubéola, pero también puede ser producida por los virus de la varicela, parotiditis, ECHO, mononucleosis infecciosa, influenza, adenovirus, hepatitis B y parvovirus 19. Más rara vez se produce por herpes virus tipo 1, CMV, *Coxsackie*, adenovirus y VIH. Se deben incluir aquí las *artritis postvacunales* producidas por virus atenuados, especialmente por la vacuna de la rubéola. El mecanismo patogénico es, generalmente, por infección articular directa, con presencia de virus en el líquido sinovial, aunque en algunas ocasiones, como en la artritis por hepatitis B y en las postvacunales, las alteraciones articulares son debidas, al menos en parte, a un mecanismo de hipersensibilidad por inmunocomplejos, en los que el antígeno es el propio virus.

La *clínica* es mucho menos acusada que en las artritis bacterianas. Los signos locales (tumefacción, calor, dolor, impotencia funcional) son de menor intensidad, y faltan o son poco marcados los síntomas generales. El momento de aparición de los síntomas articulares es muy variable; generalmente, comienzan en el curso de la infección viral o poco después de ella, pero existen excepciones, como en la artritis de la hepatitis B, que habitualmente aparece antes que la manifestación hepática y desaparece al comenzar la hepatitis. Con frecuencia se trata de una poliartritis, pero no es rara la localización monoarticular. Suelen ceder espontáneamente en el curso de pocos días y la curación sin secuelas es la regla general. Los datos de *laboratorio* son inespecíficos. El hemograma y la VSG no se alteran de forma significativa, el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos y el líquido obtenido por punción articular es claro o ligeramente turbio con una leucocitosis mononuclear discreta.

En el *diagnóstico diferencial* se ha de considerar la artritis idiopática juvenil y otras colagenosis; la diferenciación suele ser fácil por los antecedentes y, sobre todo, por la duración de las manifestaciones articulares. En el adolescente se tendrán en cuenta la condrólisis idiopática de cadera y la epifisiólisis de la cabeza femoral. La diferenciación con los *reumatoides postinfecciosos* puede ser difícil y hasta imposible por la semejanza clínica y evolutiva de ambos cuadros; se hará el diagnóstico por el antecedente de haber padecido una enfermedad viral en el caso de las artritis virales, o una estreptococia, meningococia u otra enfermedad bacteriana en caso de reumatoide. Cuando se afecta la articulación de la cadera, es obligado intentar la diferenciación con las llamadas *sinovitis transitorias* o tóxicas (véase cap. 24.2), de evolución semejante a las artritis virales, en cuya etiología, aparte factores traumáticos o alérgicos, puede intervenir una infección vírica. La diferenciación de las *artritis por hipersensibilidad*, como en la enfermedad del suero y la púrpura de Schönlein-Henoch, se hará por la restante sintomatología.

El *tratamiento* de la artritis viral es puramente sintomático. Se basa en el reposo e inmovilización articular, calor local y administración de analgésicos y antiinflamatorios.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OSTEOARTICULARES AGUDAS

Constituye una urgencia pediátrica y quirúrgica; comprende la antibioterapia precoz en todos los casos, el tratamiento quirúrgico en algunas circunstancias y el tratamiento general complementario y sintomático, así como la rehabilitación posterior. El niño debe ser asistido en un medio hospitalario. Se valorará la edad del niño y, en relación con ella, las características estructurales del hueso y de las articulaciones, los agentes causales y su sensibilidad a los antibióticos, las características farmacocinéticas de estos últimos, en especial las concentraciones que alcanzan en el foco infeccioso óseo o articular. La secuencia aconsejada del proceso asistencial se refleja en las Figuras 24.4.3 y 24.4.4.

Antibioterapia inicial. Se decidirá, en la medida de lo posible, por el resultado de la tinción de Gram en el líquido articular, aspirado óseo, pus u otras secreciones. Aproximadamente la mitad de los casos podrán ser orientados de este modo; la precocidad de instauración del tratamiento empírico constituye un requisito imprescindible para reducir el número y la gravedad de complicaciones y secuelas, especialmente en los casos de artritis. En caso de negatividad del examen directo, el antibiótico elegido deberá ser efectivo para los microorganismos más probables, en lo

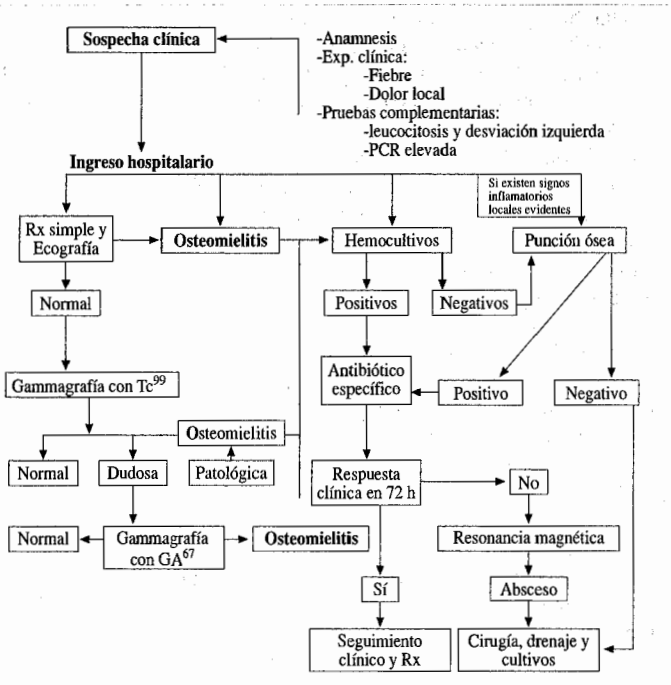


Figura 24.4.3. Protocolo de actuación en la osteomielitis aguda.

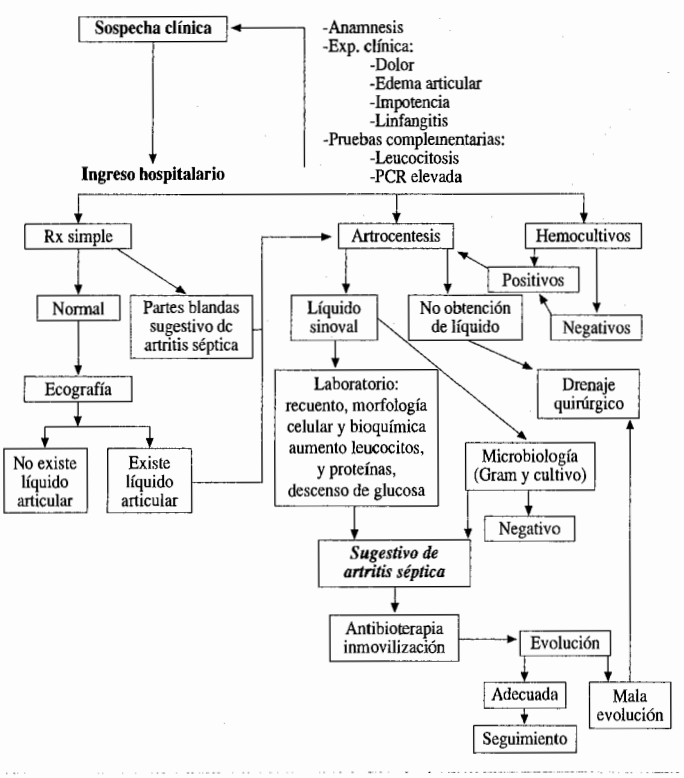


Figura 24.4.4. Protocolo de actuación en la artritis séptica.

que orientan la edad del niño y otras características relevantes (Cuadro 24.4.1). En caso de que existan varias posibilidades etiológicas, se escogerá una combinación de antibióticos o uno cuyo espectro incluya a todos los posibles agentes patógenos. La antibioterapia inicial se cambiará si los resultados del cultivo y antibiograma lo aconsejan.

En consecuencia, la antibioterapia empírica inicial para la *osteomielitis aguda* debe cubrir en el RN al *S. aureus*, estreptococo B, *E. coli* y otras bacterias intestinales relacionadas etiológicamente. De ese modo puede iniciarse el tratamiento con una *penicilina semisintética resistente a la penicilinasa* (cloxacilina) y un aminoglucósido (gentamicina, amikacina); si los cultivos confirman la presencia de estreptococo B o *N. gonorrhoeae*, el tratamiento se cambiará a penicilina G o ampicilina. En caso de identificación de bacilos coliformes, la cefotaxima constituye una alternativa adecuada a los aminoglucósidos (Cuadros 24.4.2 y 24.4.3).

Cuadro 24.4.2. Antibióticos utilizados en el tratamiento empírico inicial de la osteomielitis aguda y artritis séptica

Osteomielitis aguda

Recién nacido
- Cubrir: *S. aureus*, estreptococo B, *E. coli* y otros microorganismos intestinales
  ↓
- Cloxacilina + aminoglucósido (gentamicina o amikacina)

Pasado el período neonatal en niños menores de 5 años
- Cubrir: *S. aureus*, *H. influenzae* b y otros grampositivos
  ↓
- Cefuroxima o combinaciones de cefotaxima + cloxacilina

Niños mayores de 5 años
- Cubrir: grampositivos (sobre todo *S. aureus*)
  ↓
- Cloxacilina o una cefalosporina de 1ª generación (cefalotina o cefazolina)
- Ante sospecha de estafilococos resistentes a la meticilina: vancomicina o teicoplanina

Artritis séptica
- *En el niño mayor de 2 años:* similar a la osteomielitis aguda
- *En el niño menor de 2 años:* considerar el *H. influenzae*

Cuadro 24.4.3. Dosificación de antibióticos en las infecciones osteoarticulares

Antibiótico	*Vía parenteral mg/kg/día (fracciones)*	*Vía oral mg/kg/día (fracciones)*
Penicilina G	250.000 UI/kg/día, EV (4-6)	
Cefalotina	100-125, EV o IM (4-6)	
Cefazolina	100, IM o EV (3)	
Cefuroxima	100-150, EV (3)	
Cefotaxima	100-150, EV o IM	
Ceftriaxona	100, EV o IM (3)	
Ceftazidima	150, EV o IM (3)	
Imipenem	60-100, EV (4) (la vía IM no se ha estudiado en niños. No exceder los 2 g/día)	
Gentamicina	6, IM o EV (3)	
Amikacina	15-20, IM o EV (3)	
Vancomicina	40, EV (4)	
Amoxicilina		100-150 (4)
Cefalexina		100-150 (4)
Clindamicina	40, IM o EV (3-4)	30 (4)
Cloxacilina	100, EV o IM (4)	100 (4)

Pasado el período neonatal, en niños con osteomielitis aguda menores de 5 años, la antibioterapia inicial incluirá, además del *S. aureus* y *H. influenzae* b, otros cocos grampositivos. La cefuroxima proporciona este espectro de actividad al igual que otras combinaciones de antibióticos, como cefotaxima más cloxacilina. Dado que en los niños mayores de 5 años la osteomielitis aguda suele ser ocasionada por cocos grampositivos, sobre todo *S. aureus*, el tratamiento adecuado requiere un antibiótico antiestafilocócico, como una penicilina semisintética resistente a penicilinasa (cloxacilina) o una cefalosporina de primera generación (cefalotina o cefazolina). En circunstancias en que se sospechen estafilococos resistentes a meticilina estaría indicada la utilización de vancomicina o teicoplanina.

En resumen, la antibioterapia inicial de la osteomielitis aguda de etiología desconocida debe cubrir en todo niño al *S. aureus* coagulasa positivo y estreptococos, incluido el neumococo. En menores de 5 años deberá ser efectiva, además, para el *H. influenzae* b y en RN, para el estreptococo del grupo B y gérmenes patógenos intestinales gramnegativos (para más datos, véase también el capítulo correspondiente a cada microorganismo). La antibioterapia inicial para la *artritis séptica* en el niño mayor de 2 años es similar a la de la osteomielitis aguda. En el menor de

2 años debe tomarse muy en consideración que cubra al *H. influenzae* b. Siempre se debe garantizar una *concentración adecuada del antibiótico* en todos los tejidos infectados. Para artritis gonocócica, véase el capítulo 5.7.

Evacuación de las colecciones purulentas. En la osteomielitis aguda, el drenaje quirúrgico se realizará cuando la respuesta clínica no sea adecuada a las 48-72 h de iniciado el tratamiento antibiótico en un niño con correcta hidratación y nutrición, o cuando se detecte por la punción o por técnicas de imagen la presencia de un absceso subperióstico o intraóseo. Mediante esta pequeña intervención se consigue la evacuación de todo el material purulento, la eliminación del material necrótico, la mejoría de la vascularización del hueso, entorpecida por el despegamiento perióstico, y la mejor llegada de los antibióticos a la zona afecta. En casos de artritis séptica cabe realizar una artrotomía de la articulación afecta, lavado profuso con suero fisiológico y aspiración y drenaje de la misma. Se puede realizar una artroscopia, al tener ventajas en algunas articulaciones, siendo muy útil en el caso de afectación de la rodilla.

Inmovilización. El paciente debe quedar con el *miembro o la articulación inmovilizados* para aliviar el dolor, combatir la inflamación, prevenir fracturas e incluso acelerar la curación. En el caso de la osteomielitis aguda no se colocará un yeso que oculte la articulación, pero sí una inmovilización bivalva, que permite explorar regularmente la metáfisis. Se debe mantener hasta que desaparezca la fiebre, la hinchazón y el dolor a la palpación y con los movimientos. Tan pronto como se sospeche una artritis séptica, se inmovilizará la articulación con tracción contrabalanceada si es posible (es mejor que poner una férula).

Cuidados generales y sintomáticos. Como medida complementaria de interés, se deberá mantener adecuado soporte hidroelectrolítico y nutricional, así como aliviar el dolor y la fiebre cuando se precise. En la convalecencia es casi imprescindible la ferroterapia.

Curso evolutivo. El paciente debe ser *vigilado* cuidadosamente. Si el niño evoluciona bien en las primeras 48-72 h (disminución de la fiebre y toxicidad general, reducción del edema y enrojecimientos locales), se le mantendrá *terapia EV durante10 días* al menos, para pasar después, si continúa la mejoría (aumento del arco de movimiento articular, tendencia a la normalización de la VSG) a la *terapia oral* si se dan las circunstancias apropiadas más arriba descritas y ésta se mantendrá *un mínimo de 2 semanas para la artritis séptica y de 4 para la osteomielitis aguda.*

El antibiótico administrado por VO deberá ser activo frente al microorganismo identificado y, en caso de no aislamiento, debe cubrir el mismo espectro que el antibiótico parenteral que, empíricamente, resultó efectivo. Entre los *antibióticos de uso oral* que pueden ser efectivos contra el estafilococo destacan la cloxacilina, clindamicina, cefalexina y cefuroxima (Cuadro 24.4.3). Deben monitorizarse las concentraciones séricas bactericidas alcanzadas por la antibioterapia oral que, para ser satisfactorias alcanzarán, al día siguiente de comenzar esta vía, unos títulos de 1:8 en caso de bacterias gramnegativas, *S. aureus* o *H. influenzae*, y de 1:32 si se trata de *Streptococcus*; si no se alcanzan tales títulos habrá que aumentar la dosis en un 10-15%. La terapia oral es preferible llevarla a cabo en el hospital, especialmente si existe duda sobre la seguridad del seguimiento extrahospitalario, pero puede efectuarse en el domicilio si se garantiza, cuanto menos, la absoluta confianza en la administración de la medicación, un título sérico bactericida adecuado antes del alta hospitalaria y un control semanal para revisión clínica, terapéutica y control bactericida sérico. Las *dosis de los antibióticos* usados por vía oral, secuencialmente a la vía parenteral, deben ser para las infecciones osteoarticulares el doble o triple de las habituales para procesos comunes; estas altas dosis raramente producen efectos gastrointestinales secundarios en el niño.

Si no se observa una respuesta clínica adecuada en las primeras 36-48 h o ésta es lenta y la VSG tiende a mantenerse elevada, se deberá considerar la eventualidad de colecciones purulentas o de resistencia bacteriana. Se deberá repetir la gammagrafía, considerar drenaje y desbridamiento y realizar nuevos cultivos. Se modificará la antibioterapia inicial, en su caso, según los resultados del cultivo y de las pruebas de sensibilidad. En la osteomielitis aguda, la biopsia ósea estará indicada en casos de no respuesta al tratamiento antibiótico y no existencia de abscesos por las técnicas de exploración o tras una punción negativa. Las causas pueden ser por un secuestro óseo necrótico al que no puede llegar el antibiótico o por error diagnóstico.

Se proporcionará, durante la convalecencia, una *adecuada rehabilitación* para recuperar la función osteoarticular mermada por la inflamación e inmovilización.

Resultados. Con un adecuado tratamiento antibiótico y quirúrgico de la osteomielitis aguda, la tasa de complicaciones es menor del 5%, raramente ocurren fracturas patológicas o acortamientos de miembros y, en general, el pronóstico a largo plazo es bueno.

OSTEOMIELITIS SUBAGUDA

Antiguamente incluida en el concepto de *absceso de Brodie*, actualmente parece que es el grupo que aumenta en frecuencia, cifrándose entre un 20 y un 35%. Es una entidad clínica muy diferente de la osteomielitis aguda. La clínica es mucho más benigna, tanto a nivel sistémico, como con respecto a los signos y síntomas localizados. Los sitios no se limitan a las metáfisis, pudiéndose producir casi en cualquier lugar de la estructura del hueso. La mayoría de las lesiones ocurren en la tibia, pero a menudo se afectan los huesos del tarso, especialmente el calcáneo. Debido a que el curso clínico es leve, el diagnóstico a veces se retrasa y con frecuencia se confunde con una gran variedad de neoplasias óseas benignas y malignas.

Clínica. Se caracteriza por el buen estado general del niño, así como por una historia de dolor de larga evolución. Tiene un comienzo insidioso; el dolor que se produce es de leve a moderado y, a menudo, intermitente. Existe muy poca o ninguna discapacidad funcional, y los signos y síntomas sistémicos como la fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso, son mínimos o inexistentes. El intervalo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico puede medirse en meses, mientras que el diagnóstico de la osteomielitis aguda, en general, se establece en pocos días.

Diagnóstico. Los signos radiológicos suelen haberse ya establecido en el momento de la presentación ya que, cuando se solicita el estudio radiológico, ha pasado el tiempo suficiente para que revele hallazgos positivos. La aparición radiológica puede variar de manera considerable. Roberts y colaboradores han propuesto una clasificación radiológica de lesiones epifiso-metafisarias, en donde se describen siete tipos diferentes de lesiones óseas, pero sólo uno sugiere con claridad el diagnóstico de osteomielitis subaguda (Cuadro 24.4.4). Es probable que el recuento de leucocitos y la VSG sean normales o muestren una elevación mínima. En cerca del 40% de los casos, aunque se observan características propias de la inflamación subaguda, no se aíslan microorganismos en los cultivos obtenidos por aspiración o por biopsia quirúrgica. En el resto (60%), el microorganismo encontrado con más frecuencia es el *S. aureus*. Los hemocultivos casi nunca son positivos. Los hallazgos en una gammagrafía ósea con tecnecio pueden ser positivos aunque, si una lesión ya es visible en la radiografía simple, este procedimiento ayudará muy poco a establecer el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial. Con frecuencia se confunde con una gran variedad de neoplasias óseas benignas y malignas, como se dijo, tales como granuloma esosinófilo, sarcoma osteogenético, osteoma osteoide, sarcoma de Ewing y condroblastoma (Cuadro 24.4.4),

Tratamiento. La antibioterapia será similar a la utilizada en la osteomielitis aguda. Hay ciertos hechos clínicos que hacen requerir, en una gran proporción de casos, maniobras quirúrgicas, tales como: la ausencia de alteraciones sistémicas, presencia de alteraciones radiológicas desde un principio y la posibilidad de confusión con tumores.

Las posibles técnicas a utilizar son: a) *biopsia ósea*. Con la finalidad de comprobar el diagnóstico y también obtener muestras para microbiología. Tras confirmar el diagnóstico se tratará mediante antibióticos; b)

Cuadro 24.4.4. Lesiones óseas subagudas atendiendo a la radiología

Tipo	*Características*	*Entidad con la cual se puede confundir*
I	IA: radiotransparencia en sacabocados (defecto lítico), sin reacción marginal significativa (no presencia del anillo esclerótico)	Granuloma eosinófilo
	IB: radiotransparencia en sacabocados (defecto lítico), con borde esclerótico, puede afectar al cartílago de crecimiento o atravesarlo	Osteomielitis subaguda (absceso de Brodie)
II	Radiotransparencia metafisaria, situada excéntricamente, erosiona la cortical	Sarcoma osteogénico
III	Lesión de cortical diafisaria, con posible secuestro	Osteoma
IV	Lesión de la medular diafisaria; con frecuencia hay neoformación ósea perióstica reactiva ("piel de cebolla")	Sarcoma de Ewing
V	Alteración epifisaria, generalmente excéntrica en el núcleo epifisario	Condroblastoma
VI	Erosión o destrucción de un cuerpo vertebral	Osteomielitis vertebral. Osteítis tuberculosa

cirugía de exéresis. En ocasiones puede estar indicada la cirugía abierta cuando se sospecha la posibilidad de que sea un tumor óseo, no existe mejoría tras el adecuado tratamiento médico o bien hay recidiva tras la antibioticoterapia. Las *técnicas de exéresis* que pueden utilizarse son: desbridamiento, raspado de la cavidad y relleno con injertos óseos; desbridamiento, raspado y drenaje-perfusión, cuando no hay seguridad de total limpieza de la lesión. Si la localización es epifisaria, artrotomía y exéresis total cuando su localización lo permita.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Staphylococcal infections. En: Pickering LK. Red Book. 26ª ed. Elk Grove Village, 2003. p. 561.
- Blyth MJ, Kincaid R, Craigen C et al. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomylitis in children. *J Bone Joint Surg* 2001; 83: 99-102.
- Darville T, Jacobs RF. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis* 2004; 23: 255-7.
- Ferrer Serrat F. Orientación diagnóstica ante un niño con monoartritis. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (S5): 371-6.
- García JJ, Huguet R, Roca J. Artritis infecciosa en pediatría. *An Pediatr* (Barc) 2000; 51: 181-3.
- Guillén Martín S, Belda Hofheinz S, Rojo Conejo P et al. Osteomielitis crónica multifocal recurrente. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 573-8.
- Kufeji O, Withana K, Michaelis L. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a differential of childhood limp. *Arch Dis Child* 2006; 91: 30.
- López Saldaña MD. Evaluación del niño que cojea. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (S5): 366-70.
- Navas López VM, González Rodríguez JD, Canalejo González D et al. Osteomielitis hematógena aguda. *An Pediatr* (Barc) 2005; 61: 207-11.
- Ruiz Serrano C, Barajas Sánchez MV, Blanco Rodríguez M et al. Osteomielitis por estafilococo aureus resistente a la oxacilina adquirido en la comunidad. *An Pediatr* (Barc) 2004; 60 (S3): 39-97.
- Sala J, Brines J. Infecciones osteoarticulares. En: Cruz M. Tratado de Pediatria. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1886 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Sala J, Brines J. Infecciones osteoarticulares. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 873.
- Salinas Sanz JA, Hernández Bernal MI, Infante López ME et al. Osteomielitis crónica múltiple. *An Pediatr* (Barc) 2004; 61: 551-3.
- Sánchez Granados JM, Malabana A, González Tomé MI et al. Artritis séptica por Streptococcus pneumoniae. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 208-11.
- Shufford JA, Steckelberg JM. Role of oral antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 515-9.

24.5 Masa ósea

A. Carrascosa, D. Yeste

El *crecimiento y mineralización del esqueleto óseo* es un proceso que se inicia durante el desarrollo fetal y continúa a ritmos diferentes durante la infancia y adolescencia hasta la tercera década de la vida, 20-25 años de edad, momento en el que se alcanza el pico máximo de masa ósea. El incremento anual de masa ósea es particularmente elevado durante los primeros tres años de vida postnatal y disminuye hasta que se inicia la pubertad. Durante la pubertad se observa una elevación en el incremento anual del ritmo de aposición ósea que llega a su máxima expresión en los estadios finales del desarrollo puberal. Finalizada la pubertad, el incremento anual de la masa ósea disminuye y se mantiene a niveles inferiores hasta los 25 años, cuando la masa ósea se estabiliza. A partir de los 25 años, el depósito óseo se mantiene constante hasta la 4ª-5ª década de la vida, momento en el que se inicia la disminución progresiva y fisiológica de la masa ósea y, de forma muy especial, en las mujeres tras la menopausia (Fig. 24.5.1). El capital óseo con el que se llega a la edad adulta es, por tanto, un factor condicionante del potencial desarrollo de osteoporosis que se acompaña con la edad.

Factores genéticos, nutricionales, hormonales y estilos de vida, desempeñan un papel determinante de la *mineralización del esqueleto*. En consecuencia, las alteraciones crónicas que afecten a estos factores durante la infancia y adolescencia pueden ser condicionantes de una deficiente o insuficiente mineralización ósea en estas edades de la vida y ser responsables de estados de osteopenia que incrementen el riesgo de desarrollar patología osteoporótica en edades tempranas o tardías de la vida.

En la población adulta, la cantidad total de mineral óseo se ha relacionado con la incidencia de fracturas, estimándose que la pérdida de este contenido mineral óseo, superior a una desviación estándar, incrementa signi-

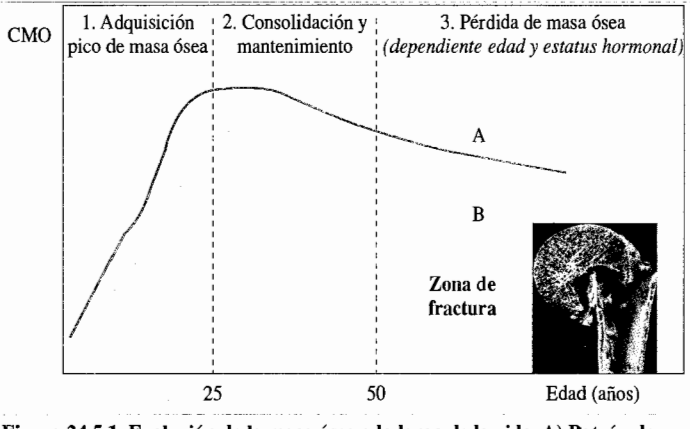


Figura 24.5.1. Evolución de la masa ósea a lo largo de la vida. A) Patrón de mineralización normal. B) La adquisición de un contenido mineral óseo disminuido durante la infancia y adolescencia puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de osteoporosis en la vida adulta. CMO: contenido mineral óseo.

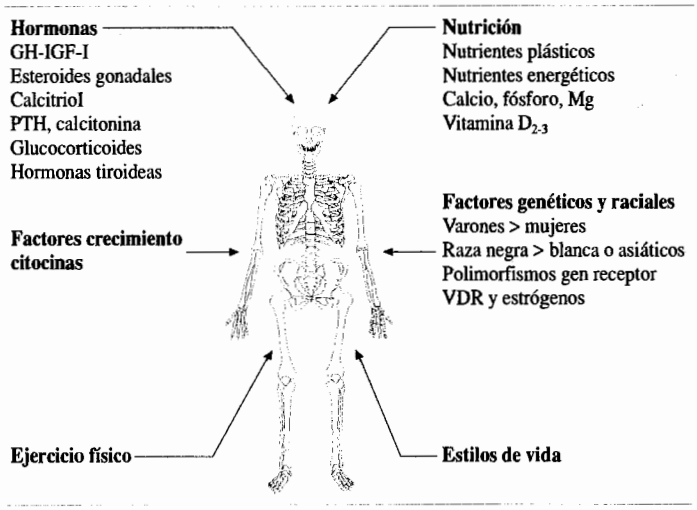


Figura 24.5.2. Factores reguladores de la mineralización ósea.

ficativamente el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas, con el consiguiente detrimento en la calidad y esperanza de vida, junto a un elevado coste social y de recursos sanitarios. Estos hechos han motivado un interés creciente en el estudio del *proceso de adquisición de masa ósea* con objeto de poder disponer, no sólo de valores de normalidad obtenidos mediante técnicas no invasivas, sino para conocer mejor los factores reguladores del metabolismo óseo. En este sentido, la densitometría radiológica de doble energía ha demostrado ser una herramienta útil, precisa y segura, en la evaluación de la densidad mineral ósea del esqueleto durante la infancia y adolescencia, y ha permitido elaborar los patrones normales en nuestra población. Además, esta técnica permite evaluar el tejido trabecular del hueso que, aunque minoritario (20%), es el más activo desde el punto de vista metabólico.

El tejido óseo, a diferencia de otros tejidos, posee una serie de mecanismos enzimáticos que permiten la mineralización de su matriz extracelular, convirtiéndolo en una estructura dura y adecuada para su función de soporte del organismo. Junto a estas funciones mecánicas, el tejido óseo desempeña también una importante función metabólica en la regulación y homeostasis del calcio plasmático y de otros elementos inorgánicos, además de albergar en su interior el tejido progenitor de los elementos formes de la sangre, la médula ósea.

El desempeño y mantenimiento de estas funciones requieren, una adecuada interacción entre los diferentes tipos celulares del hueso en el proceso de neoformación y posterior mineralización de su matriz, matriz que está sometida a constante remodelado gracias al *equilibrio entre la aposición y la resorción ósea*. El resultado de este equilibrio es la cantidad de mineral óseo depositado en la matriz extracelular. Durante la infancia y adolescencia, este balance es positivo, es decir, hay un predominio de la actividad de formación ósea sobre la resorción. En la vida adulta, las velocidades de formación y de resorción óseas son equiparables de forma que la masa ósea se mantiene constante hasta las últimas décadas de la vida, momento en el que predomina la actividad de reabsorción ósea, particularmente en la mujer tras la menopausia.

La regulación del metabolismo óseo y, por tanto, la de su mineralización, es un *proceso multifactorial*. En él intervienen factores genéticos, nutricionales, hormonales y de estilos de vida. De la interacción de todos estos factores se va a determinar un patrón de metabolismo óseo en el que el balance neto entre la formación y la resorción permiten, en estrecha dependencia de la edad, la adquisición o el mantenimiento de la masa ósea (Fig. 24.5. 2).

FACTORES NUTRICIONALES

La nutrición constituye el elemento más importante en el proceso de adquisición de masa ósea por cuanto va a aportar los sustratos energéticos y no energéticos necesarios para la misma. Entre los minerales requeridos para la formación de hueso, el calcio y el fósforo son los más importantes ya que el 99 y el 80%, respectivamente, de sus cantidades corporales se encuentran depositados en la matriz ósea inorgánica. La nutrición va a desempeñar un doble papel. Por un lado, va a interaccionar con ciertas hormonas, regulando el crecimiento y mineralización del tejido óseo. Por otro lado, va a aportar los *nutrientes energéticos y plásticos* necesarios para la realización de estos procesos. En efecto, la GH y un aporte nutricional adecuado son los principales agentes reguladores de la formación del tejido óseo. Además, es necesaria una nutrición equilibrada para que durante el desarrollo puberal se produzca una secreción adecuada de GH, regulando la función gonadal, es factor importante del crecimiento y mineralización del tejido óseo.

El *factor de crecimiento IGF-I* es uno de los agentes más importantes en la regulación del crecimiento y mineralización del esqueleto. La nutrición y la GH son los agentes reguladores de los niveles plasmáticos de IGF-I. El IGF-I es sintetizado, tanto a nivel del cartílago, como del tejido óseo, donde ejerce importantes acciones biológicas. *Nutrición y hormona del crecimiento* desempeñan un papel conjunto y coordinado en la regulación de este factor de crecimiento. Además, un aporte insuficiente de nutrientes inhibe la *secreción de gonadotrofinas*, impidiendo o retrasando la aparición del desarrollo puberal. Esta situación condiciona una menor ganancia estatural y un menor depósito de sales minerales en el tejido óseo, tal como ha sido observado en pacientes con anorexia nerviosa, adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria (miedo a la obesidad, miedo a la hipercolesterolemia), con carencias nutricionales secundarias a enfermedades crónicas (principalmente por malabsorción intestinal) e incluso en situaciones carenciales de oligoelementos y minerales.

Son múltiples los estudios que han demostrado que el *aporte suplementario de calcio* con la dieta incrementa, de forma significativa, el depósito de mineral óseo. Un aporte adecuado de calcio y fósforo en la infancia se relaciona con una menor incidencia de osteoporosis en la vida adulta. En modelos de experimentación animal y datos obtenidos de la clínica humana, han demostrado que la carencia de calcio, fósforo, vitamina D y oligoelementos conlleva la disminución de la resistencia ósea y una mayor fragilidad del esqueleto. Una ingesta elevada de calcio favorece la mineralización ósea. Sin embargo, no han de olvidarse potenciales riesgos, como la hipercalciuria, particularmente en poblaciones con muchas horas anuales de insolación, por lo cual no es aconsejable, en el momento actual, sobrepasar las recomendaciones de ingesta de calcio para la edad.

HORMONAS Y FACTORES LOCALES DE CRECIMIENTO

Múltiples hormonas desempeñan un papel primordial en la regulación del proceso de mineralización de la matriz ósea. Algunas, como los metabolitos de la *vitamina D*, la *hormona paratiroidea* y la *calcitonina*, regulan también el metabolismo fosfocálcico. Otras son hormonas sistémicas con efectos en múltiples células del organismo, como la *hormona del crecimiento*, la *insulina*, las *hormonas tiroideas*, los *andrógenos*, los *estrógenos* y los *glucocorticoides*.

Junto a estas hormonas, en el curso de los últimos años se han ido identificando una serie de *factores locales de crecimiento*, algunos de ellos claramente bajo regulación hormonal, como el IGF I y otros de regulación menos conocida, como el IGF II, factor de transformación beta, factor del crecimiento fibroblástico, factor del crecimiento plaquetario, prostaglandinas, endotelina e, incluso, factores sintetizados por las células sanguíneas, como ciertas citocinas (interleucinas 6 y 11) y linfocinas. Estos factores regulan el metabolismo de las células óseas y son responsables de la mineralización de la matriz. Algunas hormonas podrían actuar regulando localmente su síntesis y producción. Entre ellas, la insulina, GH, hormonas tiroideas, metabolitos de la vitamina D, esteroides gonadales y glucocorticoides. En resumen, existe un sistema múltiple y complejo de hormonas y factores locales de crecimiento que regulan, no sólo el proceso de crecimiento del esqueleto óseo, sino también su mineralización y el metabolismo fosfocálcico.

ESTILO DE VIDA

La importancia que ciertos estilos de vida puedan desempeñar sobre la adquisición de la masa ósea es objeto actual de investigación, particularmente los hábitos nutricionales relacionados con la ingesta de cal-

cio en la dieta y la práctica de ejercicio físico. La *ausencia de actividad física*, sobre todo en situaciones patológicas, condiciona una disminución de la masa ósea. El *ejercicio de competición* durante la adolescencia parece incrementar la masa ósea, aunque faltan datos que permitan afirmar si este incremento se mantendrá al finalizar la práctica de la actividad física. De todos modos, existe una población muy bien definida de adolescentes que practican deporte de élite (bailarinas y gimnastas) con un potencial riesgo de desarrollar osteopenia. Estas jóvenes suelen presentar amenorrea y una secreción insuficiente de estrógenos. La amenorrea puede estar relacionada exclusivamente con el ejercicio excesivo o con la disminución de la grasa corporal secundaria a la práctica deportiva. El déficit de secreción de estrógenos ocasiona una disminución de la masa ósea incluso en aquellas niñas que tienen un aporte adecuado de calcio. Además, estas adolescentes pueden seguir dietas de bajo contenido calórico, especialmente en aquellos deportes en los que el peso es un factor limitante para su práctica. Debe tenerse en cuenta consideraciones individuales en estas pacientes acerca de la conveniencia de completar la dieta con calcio o recomendar la terapia sustitutiva con estrógenos con objeto de incrementar la mineralización ósea. En este mismo apartado deben ser considerados los adolescentes con culto a una imagen corporal extremadamente delgada, especialmente en el sexo femenino.

FACTORES GENÉTICOS

Su influencia sobre la masa ósea ha sido comprobada en varios estudios en gemelos y familiares donde se observa que los monocigóticos tienen un contenido mineral óseo más concordante que los gemelos dicigóticos y que parientes de individuos osteoporóticos tienen un contenido mineral óseo inferior. Se ha implicado el *gen receptor para la vitamina D* como posible responsable de la variación de la densidad mineral ósea en la población normal. Se ha observado que existe un polimorfismo en este gen y que los diferentes genotipos derivados de este polimorfismo determinan fenotipos distintos, es decir, determinan diferencias en la densidad mineral ósea. De todas formas, los conocimientos actuales permiten sugerir que las variaciones en la población considerada normal en parámetros cuantitativos, como el pico de masa ósea, no son debidas a variaciones monogénicas sino a la interacción de *diversas variantes en múltiples genes* que implican variaciones en su expresión o en las funciones de sus proteínas. Los genes discutidos hasta la actualidad suman unos 24. Entre los más estudiados están los receptores de la vitamina D, receptor alfa del estradiol, el de la cadena 1alfa del colágeno de tipo 1, el del factor del crecimiento transformante beta 1, de la IL-6, de la PTH, de la calcitonina y del IGF-I.

RIESGO DE OSTEOPENIA

La osteoporosis es una enfermedad que se considera propia del adulto; sin embargo, tal como se ha señalado, durante la infancia y adolescencia se acumula el capital de mineral óseo. En consecuencia, durante estas épocas de la vida pueden producirse situaciones de osteopenia que condicionen la aparición temprana de patología osteoporótica en la edad adulta (Cuadro 24.5.1). La nutrición y la regulación hormonal, junto con el ejercicio, son los grandes factores que condicionan la adquisición de la masa ósea del niño y adolescente y, por tanto, sus alteraciones pueden condicionar defectos de la mineralización del tejido óseo que pueden iniciarse ya en la edad pediátrica.

Malnutrición. Dentro de los múltiples mecanismos a través de los cuales la enfermedad crónica puede condicionar un defecto en la mineralización del tejido óseo, la *malnutrición* es uno de los más importantes. De una forma esquemática, la malnutrición resulta de una disminución de los aportes o de un incremento de las pérdidas, y puede afectar a todos los nutrientes en general o a determinados nutrientes en particular. No sólo la malnutrición primaria o secundaria a patología crónica puede determinar un defecto en la mineralización del tejido óseo, sino que determinadas dietas carenciales que siguen algunos pacientes para el tratamiento de la obesidad o que son utilizadas en la "fobia a engordar" consumidas por niños y adolescentes, sobre todo en períodos de crecimiento rápidos y, por tanto, de altos requerimientos energéticos y plásticos, pueden condicionar la carencia de determinados micronutrientes, en especial de calcio y vitamina D. Igualmente, los estados que comportan un incremento en los requerimientos nutricionales, como el embarazo y lactancia de adolescentes, pueden también condicionar un cierto grado de osteopenia.

Cuadro 24.5.1. Poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia/osteoporosis durante la infancia y adolescencia

Trastornos nutricionales
- Síndromes de malabsorción intestinal (FQ, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, déficit de lactasa intestinal)
- Dietas carenciales para el tratamiento de la obesidad
- Anorexia nerviosa. Bulimia nerviosa

Defectos en la síntesis de vitamina D
- Deprivación nutricional
- Hepatopatías crónicas
- Fármacos anticonvulsivantes
- Errores del metabolismo de la vitamina D
- Insuficiencia renal crónica

Secundaria a trastornos endocrinológicos
- Hipogonadismo. Disgenesia gonadal. Déficit de GH
- Diabetes mellitus
- Hipertiroidismo. Hiperparatiroidismo

Fármacos y otros agentes inhibidores de la mineralización
- Corticosteroides (asma bronquial, artritis idiopática juvenil, síndrome nefrótico, leucemia). Citostáticos
- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas
- Diuréticos, neurolépticos, teofilina, antagonistas del calcio, anticoagulantes, ciclosporina, aluminio, difosfonatos

Estilos de vida
- Culto a una imagen corporal extremadamente delgada, especialmente en el sexo femenino
- Deportistas de elite (corredoras de maratón, gimnasia rítmica)
- Inmovilización prolongada

Secundaria a defectos del colágeno
- Osteogénesis imperfecta, síndromes de Ehlers-Danlos y Marfan

Alteraciones cromosómicas y genéticas
- Síndromes de Klinefelter, Turner y Down
- Displasias esqueléticas

Metabolopatías
- Homocistinuria, hipofosfatasia hereditaria, hemocromatosis
- Enfermedades de Wilson y Menkes

Idiopáticas
- Algunas displasias esqueléticas, osteoporosis idiopática del adolescente

Malabsorción crónica. La carencia de nutrientes y las situaciones de deprivación nutricional crónica condicionan una osteopenia en los pacientes afectos de fibrosis quística de páncreas, en la celiaquía, la enfermedad inflamatoria intestinal y la anorexia nerviosa, entre otras.

Insuficiencia renal crónica. Es uno de los ejemplos más claros de enfermedad ósea sistémica. La disminución de la masa funcionante renal, los desequilibrios electrolíticos y el descenso de la síntesis del metabolito activo de la vitamina D (calcitriol), son determinantes de hipocalcemia. En respuesta a estas necesidades de calcio se incrementa la síntesis de hormona paratiroidea, lo que permite liberar el calcio depositado en el tejido óseo. Esta situación determina la desmineralización del hueso y, si es mantenida en el tiempo, el desarrollo de lesiones de osteítis fibrosa quística. Glucocorticoides con finalidad inmunosupresora y la ciclosporina pueden ocasionar grados variables de osteopenia en los pacientes sometidos a trasplante renal.

Hepatopatía colestásica crónica. La metabolopatía ósea es una frecuente complicación. que cursa con defectos de la mineralización ósea, con o sin raquitismo. Está relacionada con un déficit de vitamina D, ya sea secundario a la malabsorción de vitaminas liposolubles o al fracaso del hígado para hidroxilar el compuesto precursor de la vitamina D.

Enfermedad crónica y corticoterapia. Las nefropatías, asma, leucemia y artritis idiopática juvenil con uso prolongado de glucocorticoides, también se acompañan de trastornos de la mineralización con pérdida rápida de la masa ósea. Asimismo, las enfermedades que cursan con *exceso de glucocorticoides endógenos.*

Otros agentes farmacológicos. Pueden interferir negativamente con el normal depósito de sales minerales en el esqueleto los citostáticos, anticoagulantes, agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas, diuréticos, neurolépticos, teofilina y antagonistas del calcio.

Endocrinopatías. Diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipogonadismos y déficit de GH comportan estados de *osteopenia.* Dentro del capítulo de las osteopenias secundarias, los defectos de la mineralización ósea relacionadas con *procesos metabólicos y hereditarios* representan un papel pequeño, aunque no menos importante, entre ellas, los defectos en la síntesis y estructura del colágeno, diversas alteraciones cromosómicas y genéticas y, por último, las osteopenias secundarias a metabolopatías.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Existen diferentes poblaciones pediátricas con riesgo para desarrollar osteopenia, ya sea ésta de origen nutricional, de origen hormonal o secundario a enfermedades crónicas. El estudio de los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales se produce esta osteopenia es objeto de investigación para poder diseñar regímenes terapéuticos adecuados que permitan prevenir y tratar la osteopenia ya durante la infancia y adolescencia. Los escasos recursos terapéuticos de que se dispone en la actualidad en el tratamiento de la osteoporosis del adulto dirigen los esfuerzos hacia la *prevención de la pérdida de masa ósea* actuando en la edad pediátrica, momento en el que tiene lugar la máxima aposición de sales minerales en el esqueleto.

Diversas terapéuticas en el adulto, como el suplemento del aporte de calcio y vitamina D, la actividad física, el tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales y calcitonina y el empleo de derivados del ácido alendrónico y similares, no han tenido el resultado esperado y sí algunos efectos adversos, lo que brinda la posibilidad de actuar desde las primeras fases de la vida, tanto sobre los niños normales, con objeto de asegurarles la consecución de un contenido óptimo de mineral óseo, como sobre los pacientes pediátricos afectos de enfermedades crónicas y en los que su enfermedad de base puede influir de forma negativa en la adquisición de masa ósea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Audi L, Vargas D, Gussinyé M et al. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescents female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 2002; 51: 497-504.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Masa ósea y nutrición. En: Nutrición en la infancia y la adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006.
- Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D et al. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 1995; (Suppl 411): 18-23.
- Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D. Masa ósea, osteopenia y osteoporosis. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de endocrinología de la infancia y de la adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 1353-82.
- Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child* 2005; 90: 373-8.
- Del Río L, Carrascosa A, Pons F et al. Bone mineral density of the lumbar spine in caucasian mediterranean spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994; 35: 362-6.
- Greer FR, Krebs NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117: 578-85.
- Rabinovich CE. Osteoporosis: a pediatric perspective. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1023-5.
- Yeste D, Carrascosa A. Osteopenia/osteoporosis de origen nutricional. *Rev Esp Ped* 2003; 59: 99-105.
- Yeste D, Del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo, densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de endocrinología de la infancia y de la adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000. p. 1501-13.

24.6 Diagnóstico diferencial de las hipotonías

F. Carratalá

La hipotonía es un síntoma que puede indicar la presencia de trastornos neuromusculares graves, a la vez que puede ser una fase transitoria normal o una manifestación de un trastorno que sólo provocará leves inconvenientes en la vida del paciente. Por esta razón, el adecuado enfoque diagnóstico de este síntoma, no sólo permitirá detectar enfermedades neuromusculares graves potencialmente tratables, sino que puede evitar mantener angustiados de forma innecesaria a pacientes y familiares. La evaluación correcta del tono muscular del niño requiere, no sólo un buen entrenamiento clínico, sino también un profundo conocimiento de la fisiología del tono muscular normal y de los mecanismos patogénicos que lo alteran. Cada área funcional y estructural del músculo puede verse afectada, no sólo por anomalías intrínsecas del SNC y periférico, sino también por influencia de enfermedades sistémicas con intensidad y gravedad variables. Por otra parte, existe una variabilidad fisiológica del tono muscular del niño, dependiente de su nivel de maduración y condiciones de desarrollo en el momento de su valoración, lo que será considerado por el pediatra cuando evalúa al paciente hipotónico.

TONO MUSCULAR NORMAL

El tono muscular se define como la resistencia al movimiento pasivo. Es la oposición que un examinador encuentra cuando extiende o flexiona una articulación. Los mecanismos que regulan el tono muscular son, tanto dependientes del SNC como del periférico, a través de la acción de las motoneuronas superior e inferior. La vía final de influencia de ambos sistemas, la *motoneurona gamma*, influirá sobre el arco reflejo elemental a través de sistemas de monitorización y eferencia nerviosa sobre el tono muscular. Este sistema está en íntima relación con los dos detectores de tensión muscular: los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi.

Huso muscular. Es una estructura fusiforme que se localiza profundamente en la masa muscular, y que tiene un componente muscular, que es el haz intrafusal compuesto de varias fibras musculares distintas. Se encuentra envuelto por una estructura delgada que actúa a modo de manguito, dándole cierta firmeza estructural. El huso muscular contiene dos tipos de fibras musculares intrafusales: las nucleares saculares y las nucleares en cadena. Estas fibras poseen una *inervación sensitiva* por fibras aferentes de los grupos I y II. Las primeras se arrollan de forma espiral alrededor de ambos tipos de fibras musculares; las segundas sólo lo hacen alrededor de las nucleares en cadena. Ambos tipos de fibras musculares también reciben *inervación motora*, que actúa especialmente en los extremos del huso y que procede de las llamadas neuronas fusimotoras que, al igual que las neuronas esqueletomotoras, tienen su cuerpo neuronal en el *asta anterior de la médula espinal*, donde reciben la influencia de las motoneuronas gamma a través de los tractos espinales eferentes. Los husos musculares terminan en finos filamentos tendinosos que

llegan a ambos extremos del músculo esquelético, insertándose sobre los tendones musculares. Estas estructuras del huso están dispuestas paralelamente a las fibras musculares esqueléticas, disposición que le permite ser estimulado de formas diversas. La extensión del músculo provocará un estiramiento del huso y, por tanto, un estímulo aferente de sus terminaciones nerviosas sensibles. Por otra parte, la contracción de las fibras musculares intrafusales promoverá el ensanchamiento de la parte ventral del huso y, de nuevo, la estimulación de las fibras de las terminaciones nerviosas tipo I. Por último, la contracción del músculo esquelético disminuirá las tensiones de elongación del huso, lo que dará lugar a una falta de activación de las terminaciones sensibles del huso muscular. La interacción de estos mecanismos es lo que provocará la modulación sensorial normal del huso muscular.

Órganos tendinosos de Golgi. Se encuentran en alineación con las fibras musculares. Grupos de fibras musculares se introducen en el mismo a través de un anillo y, mediante uniones músculo-tendinosas, se anclan con fibras de colágeno retorcidas sobre sí, atravesando la cápsula fibrosa de la estructura sensorial. La contracción del músculo esquelético ejerce un estiramiento del haz de fibras de colágeno que, al alargarse, comprimen la terminación nerviosa aferente del órgano de Golgi, con la descarga subsiguiente. La combinación de los estímulos aferentes de estos sistemas con los de motoneuronas gamma de partes del SNC, como el córtex cerebral, tálamo, ganglios basales, núcleos vestibulares, formación reticular y cerebelo, permite que se pueda ejercer un control del tono muscular, con la inevitable hipotonía o hipertonía cuando estos sistemas se ven afectados por anomalías en la función de cada uno de sus componentes.

La complejidad de la fisiología del mantenimiento del tono muscular normal pone en evidencia lo sensible que será a los procesos madurativos normales del SNC y periférico, que tendrán un ritmo individual y no homogéneo durante las distintas fases de desarrollo del niño. Así, el rango de *normalidad del tono muscular* en el paciente pediátrico puede variar, desde la tensión mantenida en el reposo, a situaciones opuestas de hipocinesia y fuerza escasa. Sin embargo, la presencia de una hipotonía leve mantenida o intermitente puede ser el único signo durante mucho tiempo de una alteración patológica que, en ocasiones, como ocurre en algunos trastornos metabólicos o inflamatorios, podría ser abordada terapéuticamente de forma precoz.

RECIÉN NACIDO HIPOTÓNICO

En los primeros instantes después del parto, el tono muscular del RN se restablece desde un punto de relajación fisiológica que le habrá facilitado el paso de las cinturas a través del canal del parto. En condiciones normales, ese tono muscular se recupera en un breve espacio de tiempo, después del cual se procederá a la evaluación del estado de reactividad del niño. A partir de aquí, y en relación con la edad gestacional y postconcepcional, tamaño corporal, tiempo transcurrido desde las tomas de alimento y comportamiento del RN, se encontrará un patrón de tono cambiante fisiológicamente.

Evaluación de la hipotonía en recién nacido. Requiere una valoración especial por las condiciones de desarrollo de su SNC en ese momento. Salvado el efecto de la inmadurez fetal del prematuro, en general, la hipotonía revelará la afectación del SNC, que se puede acompañar de otros síntomas neurológicos poco específicos, como la letargia, anomalías en los reflejos arcaicos y de succión, aumento o descenso de la reactividad y mala calidad de movimientos espontáneos. Es poco frecuente encontrar manifestaciones neurológicas focales en el RN a pesar de que existan lesiones de esta naturaleza detectables por neuroimagen. La historia clínica pre y perinatal es indispensable para el diagnóstico etiológico de la hipotonía, ya que el examen neurológico neonatal suele ser poco expresivo y fácilmente oscurecido por otros síntomas. Por ejemplo, la necesidad de soporte ventilatorio mecánico con sedación imposibilitará la valoración neurológica del neonato. Así, datos como la presencia de un período libre de síntomas antes de que se presente el cuadro de hipotonía, la consanguinidad de los padres, la historia familiar de muerte neonatal, una encefalopatía rápidamente evolutiva de causas desconocidas, acidosis metabólica grave, hiperamonemia u olor peculiar, deben hacer considerar la presencia de un trastorno del metabolismo intermediario, en contra de una sintomatología aguda metabólica derivada, por ejemplo, de un cuadro séptico neonatal.

Cuadro 24.6.1. Enfermedades y trastornos neuromusculares con hipotonía parcial o generalizada en el recién nacido

Nivel de la afectación	*Enfermedad*
Alteraciones del asta anterior	Síndromes neuropáticos congénitos: atrofias musculares espinales neonatales. Anomalías cerebelo-espinales. Artrogriposis congénita múltiple
Nervios periféricos	Polineuropatías congénitas: neuropatías congénitas hipomielinizantes
Músculo	Ausencia, debilidad o hipoplasia muscular Artrogriposis congénita múltiple (miopática) Síndrome de Carey-Fineman-Ziter Miopatía *Central Core*. Ídem nemalínica. Otras miopatías estructurales (véase cap. 24.7) Retraso mental ligado a X Miopatías metabólicas: glucogenosis, mitocondriales, etc. Distrofias musculares congénitas (véase cap. 24.7) Distrofia miotónica congénita Miopatía de Bethlem
Unión neuromuscular	Miastenia neonatal Miastenia congénita y síndromes miasteniformes Botulismo neonatal
Sistema nervioso central	Encefalopatía neonatal (véase cap. 2.14) Malformaciones cerebrales Hemorragias intracraneales Intoxicaciones farmacológicas Distonía con respuesta a dopa
Encefalopatías de origen genético conocido	Síndromes de Prader-Willi y Angelman Síndrome de Williams-Beuren Síndrome de Woods-Black-Norbury
Endocrinológica	Hipotiroidismo congénito
Conectivopatías	Síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos
Anomalías esqueléticas precoces	Síndrome de camptodactilia y anomalías asociadas Síndrome de Camera-Marugo-Cohen

Causas de hipotonía neonatal. A menudo, la hipotonía generalizada es la única manifestación de una *hemorragia parenquimatosa hemisférica* en el período neonatal (véase cap. 2.14). Sólo después de que la lesión se estructura y que la maduración del paciente va estableciendo las conexiones cortico-espinales correspondientes, es posible detectar signos de focalidad, si bien el ritmo natural del proceso lo puede demorar en meses. Las *alteraciones metabólicas* del período neonatal pueden presentar hipotonía generalizada como única manifestación. En este período, la percepción sutil por parte de la madre de "sensación de bebé blando", acompañada de succión débil y falta de apetito, hace necesaria la reevaluación del paciente en este sentido. La *encefalopatía neonatal* (véase cap. 2.14), en sus formas moderada y grave, resulta el paradigma de los trastornos metabólicos inductores de hipotonía. Varias condiciones agudas, como la *sepsis* y los *errores innatos del metabolismo*, pueden manifestarse exclusivamente como hipotonía generalizada. Otros síntomas clínicos, como convulsiones, anomalías de los reflejos arcaicos o hallazgos en los análisis habituales, deben evocar la naturaleza metabólica del cuadro. Más excepcionalmente, se trata de hipotonía transitoria marcada por el *paso transplacentario de anestésicos* y sustancias relajantes administradas a la madre en los últimos momentos de la gestación o durante el trabajo de parto.

Menos frecuente es encontrar RN con *hipotonía como único síntoma*. En estos casos se ha de plantear el diagnóstico diferencial con una extensa lista de trastornos (Cuadro 24.6.1). La mayoría requieren un exhaustivo análisis de otras manifestaciones clínicas y exámenes complementarios para facilitar un diagnóstico diferencial correcto, por la necesidad de una toma de decisiones terapéuticas rápidas en este grupo de edad. Sin embargo, existen situaciones especiales en las que la hipotonía generali-

zada se establece como síntoma dominante y suele plantear dificultades diagnósticas por las discrepancias que puede presentar el cuadro clínico en la edad adulta. Es el caso del *síndrome de Prader-Willi* en RN a término pero con bajo peso, donde aparece una profunda hipotonía acompañada de importantes dificultades deglutorias, que condicionan desnutrición, requiriendo técnicas de alimentación especial durante semanas. El cuadro posteriormente cambiará a una hiperfagia que termina desarrollando obesidad en el contexto de un retraso mental.

En la evaluación y diagnóstico de estas posibles causas, se mantendrá un criterio dirigido a detectar situaciones que tengan potencialmente tratamiento, tales como algunos errores congénitos del metabolismo (ECM), dejando si es posible para un segundo nivel las pruebas más agresivas en las que el beneficio del diagnóstico inmediato es menos relevante. Sin embargo, la evaluación continuada del tono durante los primeros meses de la lactancia pueda aportar datos significativos sobre la evolución del proceso.

HIPOTONÍA EN EL LACTANTE

A partir del tercer o cuarto mes, una vez establecidas de forma consistente las conexiones corticoespinales, las lesiones del SNC se expresan clínicamente, aun a pesar de un origen pre o perinatal. El retraso de los hitos del desarrollo dependientes del tono se van a evidenciar dentro del primer trimestre, especialmente por un mal control cefálico, que se detecta ante la imposibilidad de mantener la cabeza erguida con la tracción desde los brazos hacia delante para conseguir la posición de sentado. Igualmente, la reacción de soporte, es decir, la fuerza que ejerce el niño cuando, sujeto por debajo de los brazos, se le planta sobre la mesa de exploración, suele faltar, a la vez que la suspensión ventral del paciente produce la postura de "U" invertida. Estos datos, unidos a una postura en decúbito de libro abierto con escasa flexión de miembros y poca resistencia a la extensión pasiva de las extremidades, configuran el *cuadro clínico esencial del lactante con hipotonía.*

Valoración. Algunas condiciones fisiológicas pueden provocar errores. En primer lugar, el estado de comportamiento del paciente, sobre todo al despertar con llanto o irritabilidad, puede afectar al control cefálico y la reacción de soporte, por la tendencia a la postura en opistótonos durante esos momentos. Si las condiciones de la exploración no tienen en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento, o si se encuentra con sueño, se puede encontrar a un paciente con tendencia al decúbito y a la relajación. Además de estos condicionantes fisiológicos, que también se aplican al RN, existen situaciones patológicas, no necesariamente graves, que pueden llevar a producir errores significativos en la interpretación de los reflejos que valorarán la hipotonía. Es frecuente encontrar el diagnóstico de hipotonía por la falta de control cefálico cuando se examina el reflejo de tracción cefálica; sin embargo, en cuadros distónicos leves que cursan con hipertonía extensora, como en el síndrome de Sandifer, esta falta de control cefálico es, en realidad, una hipertonía extensora que se mantiene con el paciente en decúbito prono.

La obtención de los reflejos osteotendinosos (ROT) es difícil en pacientes pequeños, dependiendo del momento de la exploración. Su ausencia en el lactante con hipotonía podrá orientar a trastornos de motoneurona del asta medular anterior. Es el caso de la atrofia muscular espinal tipo I que, al final del primer trimestre de vida, se manifestará como un cuadro hipotónico progresivo. Por el contrario, la existencia de unos ROT aumentados pondrá en evidencia la presencia de un cuadro de motoneurona superior que en ese momento de la exploración se encuentra en una fase clínica de hipotonía, pero que tenderá hacia la hipertonía, como ocurre en algunos tipos de parálisis cerebral infantil (PCI). Otros datos del desarrollo relacionados con la fuerza y el tono muscular que se pueden ver afectados en la época de lactante son la *sedestación*, la *bipedestación* y la *marcha autónoma*. Con rangos de normalidad que pueden oscilar en meses (véase cap. 13.3), la presencia de retraso persistente en estos hitos del desarrollo, junto a otras anomalías, obligan a pensar en las *distrofias musculares congénitas* de comienzo precoz, habiendo presentado los reflejos antigravitatorios básicos normales durante el primer semestre de vida. Todos estos trastornos tendrán un impacto inespecífico en las escalas de valoración del neurodesarrollo, referidas especialmente a los hitos motores groseros que, en los trastornos neuromusculares, tendrán un retraso significativo en contraposición a las adquisiciones del neurodesarrollo no dependientes del tono muscular tales como el lenguaje, relaciones sociales o la misma motricidad visiomotora. Las *enfermedades metabólicas* (encefalomiopatías mitocondriales, trastornos de la glicosilación de las proteínas, enfermedades peroxisomales) presentan hipotonía generalizada durante mucho tiempo como manifestación predominante y sin que exista historia familiar o perinatal. Generalmente, con un seguimiento corto, se pueden evidenciar más síntomas de implicación del SNC, pero a menudo se hace imprescindible la realización de otros exámenes complementarios, como estudios neurofisiológicos, bioquímicos y de neuroimagen.

Cuadro 24.6.2. Enfermedades con hipotonía parcial o generalizada después del período neonatal

Nivel de la afectación	*Enfermedad*
Alteraciones del asta anterior	Atrofias musculares espinales tipos I, II, III (véase cap. 24.7) Anomalías cerebelo-espinales (véase cap. 23.14)
Nervios periféricos	Polineuropatías congénitas Síndrome de Guillain-Barré (véase cap. 23.23) Disautonomía familiar (véase cap. 23.27)
Músculo	Distrofias musculares congénitas Distrofia miotónica congénita Miopatías congénitas Aminoacidopatía, acidurias orgánicas, enfermedades peroxisomales, lisosomales, mitocondriales, trastornos de la glicosilación de las proteínas, errores congénitos de los neurotransmisores, etc.
Unión neuromuscular	Miastenia y síndromes miasteniformes Polimiositis (véase cap. 24.7)
Sistema nervioso central	Accidentes cerebrovasculares Infección del SNC Hipoxia Parálisis cerebral infantil Hemorragias intraventriculares Enfermedades metabólicas Hiperbilirrubinemia. Hipermagnesemia Fármacos sedantes, hipnóticos, antiepilépticos Sustancias de abuso Traumatismo cerebral Distrofia muscular de Fukuyama con encefalopatía
Encefalopatías de origen genético conocido	Síndromes de Prader-Willi y Angelman Síndrome de Down Microdeleciones subteloméricas
Endocrinológica	Hipotiroidismo congénito
Conectivopatías congénitas	Síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos

Causas de hipotonía en el lactante. Algunos *síndromes dismórficos* y *anomalías cromosómicas*, excepto en los que la sintomatología es evidente desde el momento del nacimiento, como en las trisomías 21 y 13, pueden retrasar su diagnóstico sindrómico (véanse caps. 3.6 a 3.8). Los estudios de citogenética sólo resolverán parcialmente el problema, ya que es a escala molecular donde se vienen identificando importantes anomalías, como en las deleciones subteloméricas, especialmente las 22q- donde la hipotonía es un hallazgo casi constante (Cuadro 24.6.2). Los *trastornos desmielinizantes*, como la sulfatidosis (leucodistrofia metacromática), presentan principalmente irritabilidad e hipotonía, de forma que la evolución de la enfermedad, con debut entre los 10 y 25 meses en la forma tardía, afectará a hitos tono-dependientes, como la marcha, que se retrasará o evolucionará hacia un claro trastorno de la misma. Otras enfermedades de tipo leucodistrófico, con base metabólica conocida, pueden presentar un patrón evolutivo semejante en las formas infantiles tardías, como las enfermedades peroxisomales (a excepción de la adrenoleucodistrofia neonatal), amioacidopatías (fenilcetonuria) y acidurias orgánicas (acidurias glutáricas tipos I, II). Se ha mantenido la existencia de una *PCI hipotónica* descrita en el lactante con un predominio de hipotonía hasta más de la mitad de la primera década de la vida. Se argumenta

en contra que la falta de tono representaría una fase transitoria precedente a la fase hipertónica, por lo demás común a la mayoría de las PCI y que en algunos pacientes se prolonga de forma excepcional (véase cap. 23.12). Algunas *miopatías congénitas y enfermedades de tipo metabólico* con descompensaciones parciales e intermitentes de sus correspondientes vías, se expresarán de forma precoz y leve. Este tipo de pacientes pasará a engrosar el diagnóstico del síndrome del *floppy infant* que, en líneas generales, mantiene características de benignidad, cuando se trata de niños que, habiendo presentado un neurodesarrollo normal, mantienen un retardo en hitos específicos motores, como la marcha y que, una vez alcanzados, no repercutirán en la calidad de vida funcional del paciente.

HIPOTONÍA EN EL PREESCOLAR

En este grupo de edad, los problemas se solapan en gran parte con lo expuesto para el lactante mayor.

Clínica. El motivo de la consulta se corresponde con la incapacidad del niño de desplegar una actividad física normal según las expectativas familiares para la edad del paciente (subir y bajar escaleras, pedalear en el triciclo, hacer carreras). Además, los padres perciben una sensación de cansancio del niño a través de las demandas continuas de éste de subir a los brazos o al coche de paseo. La exploración clínica a esta edad permite detectar una *marcha característica*, balanceante si la hipotonía es importante, y con una *actitud postural* en bipedestación en la que se advierte un vientre prominente, hiperlordosis lumbar y *genu recurvatum* acompañado frecuentemente de un pie plano y talo valgo. Estas características suelen ser comunes a un amplio grupo de enfermedades que influyen sobre el tono, entre las que se encuentran, además de las neuromusculares, los trastornos del colágeno o situaciones metabólicas que induzcan hipoactividad y sobrepeso. Sobre este cuadro general, en algunos niños especialmente colaboradores se comprobará el *signo de Gowers* (véase cap. 24.7), que será significativo si el resto del desarrollo resulta normal. La exploración de los ROT presenta un rango variado de respuesta dependiendo del trastorno de base que esté provocando la hipotonía, desde la ausencia completa en ROT, con preservación del reflejo aquíleo, en casos de *atrofia muscular espinal tipo III* (enfermedad de Kugelberg-Welander), hasta la exaltación que se obtiene en pacientes en los que se instaura una PCI o en las enfermedades metabólicas. Su exploración puede resultar normal en las primeras fases de las distrofias musculares. Otros síntomas de la exploración general que ya se pueden evidenciar en el preescolar es la presencia de *pseudohipertrofias o atrofias musculares*, si bien las características físicas del paciente normal a esta edad pueden hacer difícil la valoración de los perfiles musculares. Las proporciones del tronco y extremidades todavía pueden presentar características más ajustadas al lactante. Los *exámenes complementarios de tipo bioquímico* (CK, creatina cinasa) empiezan a ser de gran ayuda, aunque las pruebas neurofisiológicas suelen permanecer todavía negativas.

HIPOTONÍA EN EL ESCOLAR

Causas y exploración. La manifestación clínica de la hipotonía de debut en la edad escolar se centra fundamentalmente en la debilidad de instauración insidiosa, pero que acaba dominando algunos aspectos, no exclusivamente motores, del paciente. La escasa resistencia al esfuerzo físico y la aparición simultánea de dolores musculares con el esfuerzo normal para la edad se presentan también de forma constante. Las atrofias o pseudohipertrofias ya son perceptibles y ayudarán a orientar el diagnóstico. Las *distrofias musculares congénitas* de tipo Becker (véase cap. 24.7), si bien han podido dar alguna sintomatología previamente, son en este momento en el que la debilidad y tendencia a la fatiga, junto al inicio de incipiente hipertrofia gemelar, quienes revelarán la presencia de esta enfermedad, que se confirmará con los correspondientes exámenes complementarios. El cuadro clínico, sin embargo, se puede confundir fácilmente con otro tipo de problemas, como las atrofias espinales de tipo III en las que, a pesar de la especial distribución del cuadro clínico y de lo insidioso de su instauración, pueden resultar comunes, como la hipertrofia gemelar. El resto de la exploración de la hipotonía en este grupo de edad no presentará grandes diferencias en comparación con la exploración del adulto y adolescente. Hay que hacer la salvedad de la dificultad en la relajación del tono voluntario que presentan algunos pacientes en el examen de los ROT. Este bloqueo se debe normalmente a la ansiedad del paciente. Se deben considerar aparte algunos *trastornos neurodegenerativos* que, en sus etapas iniciales, son paucisintomáticos y que durante tiempo pueden estar molestando al niño en el desarrollo de sus actividades físicas por la debilidad muscular que generan.

HIPOTONÍA EN EL ADOLESCENTE

Causas y valoración. En esta época, la mayoría de las enfermedades que cursan con hipotonía suelen haber sido identificadas u orientadas clínicamente. La *presentación aguda de hipotonía* debe hacer pensar en trastornos de tipo infeccioso o inflamatorio. Se acompañarán de un cortejo clínico que permitirá identificarlos precozmente, como en el caso del *síndrome de Guillain-Barré u otras formas de polineuropatías infecciosas* que cursan con hipotonía, parálisis flácida e impotencia funcional especialmente de miembros inferiores. A la par, trastornos inflamatorios del tipo de la miastenia gravis pueden en este momento producir manifestaciones subagudas de tipo hipotónico sutil. Un grupo de patología emergente en el ámbito de la neurología y psiquiatría infantojuvenil son los trastornos de la concentración y el aprendizaje que se identifican como el TDAH (véase cap. 22.10) y su repercusión más inmediata de fracaso escolar. Se asocian posibles discinesias e hipotonía, que tenderán a la mejoría final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta. Acompañando a las manifestaciones psicológicas, el fracaso escolar y la desadaptación social que los trastornos del aprendizaje comportan, se detectan una baja autoestima y situaciones de distimia que se siguen de actitudes posturales como cifosis, hiperlordosis y escaso tono de cinturas que, en algún adolescente, requerirán una evaluación adecuada para descartar patología neuromuscular.

BASES PARA LA EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

En los apartados anteriores se han expuesto, de forma gradual, las características más importantes del paciente con hipotonía por grupos de edad y de qué forma se manifiestan. Sin embargo, la correcta evaluación de la hipotonía descansa en una serie de técnicas o actuaciones básicas.

Anamnesis y examen clínico

La hipotonía es indispensable encuadrarla en el contexto clínico y el familiar. El conocimiento de los hitos básicos del desarrollo en los miembros de la familia más cercanos, como el caso de la marcha autónoma, ayuda a identificar hipotonías que se sitúan dentro del rango de la normalidad. Del mismo modo, la presencia de trastornos o anomalías visibles en los miembros de la familia, como la fuerza al dar la mano o la presencia de ptosis palpebral mínima de origen no aclarado, puede poner en la pista de un trastorno mitocondrial; el examen pediátrico general indicará si la hipotonía se sitúa en el contexto de una enfermedad sistémica del paciente o si se trata de un trastorno que afecta exclusivamente a las estructuras neuromusculares.

Exámenes complementarios

Bioquímica. Se puede encontrar, ocasionalmente, un aumento de la AST (GOT) de forma aislada, lo que debe llevar a contrastar inmediatamente la elevación de la CK, especialmente elevada en las distrofinopatías y otros trastornos neuromusculares, en la medida en que la integridad de las fibras musculares se va perdiendo. Su elevación no es patognomónica de ninguno de estos trastornos, pero puede correr paralelamente a la evolución de la enfermedad.

Punción lumbar. Puede ser necesaria para determinar el origen del cuadro hipotónico, incluso descartada la presencia de un cuadro infeccioso. Una elevación aséptica de los leucocitos en el LCR en presencia de hipotonía grave en el lactante revelaría la presencia de un síndrome

de Aicardi-Gutieres. Los procesos desmielinizantes activos producen una elevación de las proteínas. Los ECM de los neurotransmisores que cursan con alteraciones variadas del tono, especialmente la hipotonía, se detectan a través de la medición de aminas biogénicas en LCR.

Estudios metabólicos. Deben incluir niveles de aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, ácidos grasos de cadena muy larga, lactato y amonio en plasma, barrido para mucopolisacáridos y cuerpos reductores en orina. Se han de complementar con estudios enzimáticos en leucocitos o en biopsia de piel o músculo.

Genética. Los resultados de los estudios bioquímicos previos pueden confirmarse genéticamente. La disponibilidad de estudios genéticos, especialmente los dirigidos a los trastornos menos frecuentes, depende de la actividad de laboratorios que se encuentran desarrollando nuevas técnicas de identificación genética y en los que la disponibilidad del diagnóstico y rapidez del mismo pueden ser cambiantes. Es recomendable mantener la actualización y la identificación de bases de datos disponibles, en los que continuamente se renueva la identificación de los genes relacionados con las enfermedades referidas a la hipotonía.

Neuroimagen. Especialmente la RM es una herramienta indispensable para orientar el origen de la hipotonía debido a malformaciones del SNC o trastornos leucodistróficos progresivos o no. En la época neonatal, la ecografía transfontanelar puede detectar cuadros malformativos de forma eficiente, permitiendo retrasar el estudio de RM, que requiere sedación. Esto permite también que los fenómenos madurativos que producen variaciones de la mielinización entorpezcan lo menos posible una correcta valoración de los procesos desmielinizantes. Del mismo modo, la realización de un estudio espectroscópico en el mismo acto de la RM es de gran valor a la hora de orientar la patología metabólica del paciente. Se pueden identificar anomalías del metabolismo del ácido láctico como en las enfermedades mitocondriales, y detectar el déficit de neurotransmisores o de creatina en pacientes que acompañan la hipotonía con trastornos del movimiento.

Electrofisiología. EMG y electroneurografía son útiles en la valoración del paciente hipotónico y de primera indicación en el niño mayor y adolescente, aunque en el lactante y RN serán de escasa utilidad en procesos neuromusculares que no hayan alterado lo suficiente la estructura del músculo como para producir el patrón miopático diagnóstico. En otros trastornos, como las atrofias musculares espinales, permiten identificar los patrones específicos diagnósticos desde el primer momento. En ocasiones, en pacientes en los que se aprecia una hipotonía constante pero con altibajos comprobados, es conveniente realizar un EEG, ya que la presencia de crisis parciales simples puede poner al paciente en una situación de hipotonía post-ictal casi constante.

Biopsia muscular. Aunque la genética ha reducido la necesidad de su realización, la implicación de estructuras moleculares complejas sin conocimiento del gen codificador de su alteración hace indispensable la realización de estudios de inmunohistoquimia y microscopía electrónica para el establecimiento del diagnóstico etiológico de la hipotonía (véanse diferentes hallazgos en Lámina de color XVI).

La realización de todas estas pruebas necesitará una *adecuada programación*, para evitar la duplicación de intervenciones sobre el paciente y para aprovechar las muestras biológicas obtenidas. A pesar de todas las opciones diagnósticas disponibles en el momento actual, la ausencia de un diagnóstico etiológico de la hipotonía no es una situación extraña. Esto no debe llevar a un encarnizamiento diagnóstico, ya que la hipotonía aislada y no evolutiva con frecuencia es un rasgo madurativo anormal leve de escaso significado pronóstico, de modo que un seguimiento será suficiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bueno Sánchez M, Cruz Hernández M. Miopatías. Diagnóstico diferencial de las hipotonías. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1894 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Carratalá F, Moya M. Neonatal reflexes variability in the normal full term neonate during the neurological exam. *Rev Neurol* 2002; 34: 481-5.
- Clake JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. 2ª ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
- De Swert LF, Wouters C, Zegher F. Myopathy in children receiving high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med* 2004; 350: 1157-9.
- Fernández-Álvarez E, Fejerman N. Neurología Pediátrica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1988.
- García-Cazorla A, Ormazábal A, Artuch R et al. Errores congénitos de los neurotransmisores en Neuropediatría. *Rev Neurol* 2005; 41: 99-108.
- Prasad AN, Prasad Ch. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Develop* 2003; 27: 457-76.
- Swaiman K, Ashwal S, Ferreiro DM. Pediatric Neurology. Principles & Practice. San Luis: Mosby Elsevier, 1999.
- Vasta I, Kinali M, Messina S et al. Can Clinical Signs Identify Newborns with Neuromuscular Disorders? *J Pediatr* 2005; 146: 73-9.

24.7 Enfermedades neuromusculares. Miopatías

M. Bueno-Sánchez, O. Bueno-Lozano

Las enfermedades neuromusculares constituyen un conjunto de anomalías que cursan con debilidad muscular progresiva o estacionaria. Generalmente se incluyen en este grupo los trastornos que afectan a la vía motora inferior: células del asta anterior medular, neuropatías periféricas, alteraciones de la transmisión neuromuscular y enfermedades musculares primarias. En este capítulo se estudian las principales enfermedades que se presentan durante la infancia y que afectan primariamente al músculo (miopatías), así como también las atrofias espinales infantiles en las que la lesión primaria se localiza a nivel de la segunda motoneurona. Algunos aspectos han sido tratados en capítulos previos sobre diagnóstico diferencial de las hipotonías (véase cap. 24.6) y enfermedades inflamatorias musculares (véase cap. 4.16).

GENÉTICA

La aportación de la genética molecular ha permitido en los últimos años una importante transformación en la nosología de estas enfermedades y en su conocimiento clínico. Ha sido identificada una familia de cuatro *genes reguladores miogénicos* que comparten la codificación de factores de transcripción de las proteínas bHLH ("hélice-asa-hélice básica") del músculo estriado a partir de cualquier célula mesodérmica indiferenciada, aunque no se sabe su exacta implicación en este tipo de patología. El factor 5 miogénico (*Myf5*, locus humano localizado en el cromosoma 12) programa la diferenciación de los mioblastos, la miogenina (cromosoma 1) dirige la fusión de los mioblastos para formar miotúbulos, la *herculina* (o MYF6, locus en el cromosoma 12) y el MYOD1 (cromosoma 11) son otros dos genes miogénicos. Estos genes miogénicos pueden activarse unos a otros o incluso autoactivarse. Otros genes descritos son el *PAX3* y la *miostatina*, que impide la diferenciación de los miocitos.

Cuadro 24.7.1. Atrofias musculares espinales

Tipo	*Sinónimo*	*Definición*	*Genética*
I	W-H forma aguda infantil	Inicio antes de los 6 m. Sin sedestación. Evolución letal antes de los 10 años en el 90%	AR
II	Crónica infantil. Intermedia	Sedestación con ayuda; el 90% viven a los 10 años	AR
III	A K-W B juvenil	Llegan a caminar. Comienzo ± 3 años	AR (80%) AD ?
IV	Adulto	Comienzo antes de los 30 años. Variable	AD 70% AR 30%

Las *calpaínas* son un conjunto de proteasas cisteín-calcio dependientes (enzimas proteolíticas con cisteína en el lugar catalítico) que modulan la función celular. Se han identificado 14 genes independientes que codifican los diferentes miembros de la superfamilia de calpaínas. Unos son tisulares específicos y otros, ubicuitarios. Dentro de los primeros están los relacionados con las distrofias musculares de Duchenne y Becker y, especialmente, el que codifica la calpaína 3, cuyas mutaciones se asocian con la distrofia miembros-cintura tipo 2A.

La más prevalente y mejor conocida de las *distrofias musculares* es la enfermedad de Duchenne, originada por mutaciones en el gen de la *distrofina* situado en el cromosoma Xp21, también responsable de una forma menos grave, que es la enfermedad de Becker. La distrofina está involucrada en el complejo distrofina-glicoproteínas necesario para mantener la estabilidad entre el citoesqueleto subsarcolémico y la matriz extracelular de las células del músculo estriado. La organización molecular normal de este complejo es bien conocida, así como los distintos genes que intervienen en la expresión de sus diferentes proteínas (laminina, sarcoglicanos, distroglicanos, emerina, plectina). Actualmente se han podido identificar las mutaciones responsables de otras *distrofias musculares genéticas* (congénita, facio-escápulo-humeral, óculo-faríngea). El diagnóstico molecular de las *atrofias musculares espinales* se ha conseguido estableciéndose la relación entre la enfermedad de Werdnig-Hoffmann y las mutaciones de los genes situados en el cromosoma 5q13.1. La *distrofia miotónica* (Steinert) es un ejemplo de enfermedad debida a la expansión del trinucleótido repetitivo CTG situada en el cromosoma 19q13.

ENFERMEDADES DE LAS ASTAS ANTERIORES DE LA MÉDULA

Atrofias musculares espinales

Es la denominación más difundida para designar este grupo. Constituyen un grupo de enfermedades hereditarias *caracterizadas por la degeneración progresiva de las células de las astas anteriores espinales*. Después de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), son las enfermedades neuromusculares graves más frecuentes de la infancia, afectando a 1 de cada 10.000 niños. Cursan con atrofia muscular proximal simétrica y se clasifican, de acuerdo con su comienzo y gravedad, en cuatro grandes grupos:

Tipo I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Es el más grave y el más frecuente. También se denomina forma aguda infantil, ya que se hace evidente durante el nacimiento o poco después y tiene un curso invariablemente fatal dentro de los primeros tres años de vida. La enfermedad se transmite de forma AR.

Tipo III o enfermedad de Kugelberg-Welander. Se inicia después del segundo año de vida y su evolución es, habitualmente, crónica, aunque se han descrito algunas formas con rápida progresión. Si bien su patrón de herencia es también AR, se han reportado algunos casos con herencia dominante.

Tipo II o grupo intermedio. Incluye variedades clínicas no encuadrables en los dos tipos anteriores.

Tipo IV o del adulto. El comienzo es tardío y es AD en el 70% de los casos (Cuadro 24.7.1).

Etiología. El diagnóstico genético molecular de la atrofia muscular espinal ha sido posible una vez identificados los genes SMN (*Survival Motor Neuron*) y NAIP (*Neural Apoptosis Inhibitor Protein*). Las deleciones del SMN se han confirmado en el 98% de los casos pero, ocasionalmente, se han identificado deleciones en portadores no afectos. La deleción del exón 5 del gen NAIP y del 7 del SMN se asocia con un riesgo alto de padecer la enfermedad de Werdnig-Hoffmann.

Clínica. La enfermedad de Werdnig-Hoffmann puede iniciarse en el período prenatal, refiriendo la madre una movilidad disminuida fetal hacia el final de la gestación. Durante el período neonatal, el lactante es hipotónico y tiene problemas respiratorios o alimentarios. En muchos casos estas complicaciones conducen a su muerte antes de cumplir el primer año de edad. El cuadro clínico viene presidido por la reducción de la motilidad espontánea y de la fuerza muscular (Cuadro 24.7.2). Esta debilidad muscular predomina en áreas proximales de extremidades, aunque también se afectan los músculos del tronco, nuca, tórax y, finalmente, diafragma (Figs. 24.7.1 y 24.7.2). Los reflejos tendinosos están disminuidos o abolidos, sin trastornos de la sensibilidad, retraso mental, ni afectación de esfínteres. La *evolución letal* de esta forma viene precedida de una progresiva debilidad muscular que conduce a fallo respiratorio y muerte en ausencia de ventilación mecánica. Por ello, el manejo de estos pacientes es variable, dependiendo de la decisión familiar sobre la asistencia respiratoria. Desde un punto de vista ético cualquier decisión debe contemplar los "mejores intereses" del paciente.

Diagnóstico. El diagnóstico definitivo es el estudio molecular en sangre del gen SMN. La biopsia muscular evidencia un patrón de denervación con fibras atróficas tipo 1 e inmaduras en otros casos (véase Fig. 1 en Lámina de color XVI). Estos cambios neurógenos también se evidencian en el EMG.

Poliomielitis, esclerosis lateral amiotrófica, diversas metabolopatías y síndrome de Pena-Shokeir son *otros procesos con afectación de la motoneurona*, descritos en los capítulos correspondientes.

LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Las neuropatías periféricas representan un 30% de los pacientes que acuden a una unidad de neuropatología infantil. Los signos clínicos que deben hacer sospechar su diagnóstico son: debilidad muscular, hipotonía,

Cuadro 24.7.2. Criterios diagnósticos de la atrofia muscular espinal proximal (International SMA Consortium)

Criterios de inclusión	*Criterios de exclusión*
Debilidad muscular simétrica de tronco y extremidades	Afectación músculos extraoculares, diafragma y miocardio*
Músculos proximales > distales	Debilidad marcada facial*
Extremidades inferiores > extremidades superiores	Disfunción SNC
Fasciculaciones de lengua, temblor de manos	Artrogriposis (excepcionalmente en AMS tipo I)
Cambios neurogénicos en EMG y en biopsia muscular	CK habitualmente < 5 veces el límite superior de la normalidad
Ausencia de homocigosis/mutación del gen SMN telomérico	Reducción de la velocidad de conducción motora (< 70% del límite inferior de la normalidad o anormalidad); los potenciales de acción de nervios sensoriales en AMS II-III (conducción motora y sensitiva) no son definitorios, pero son marcadamente anormales en AMS I)

*Son excepcionales las formas de presentación congénita con oftalmoplejía externa y debilidad facial.

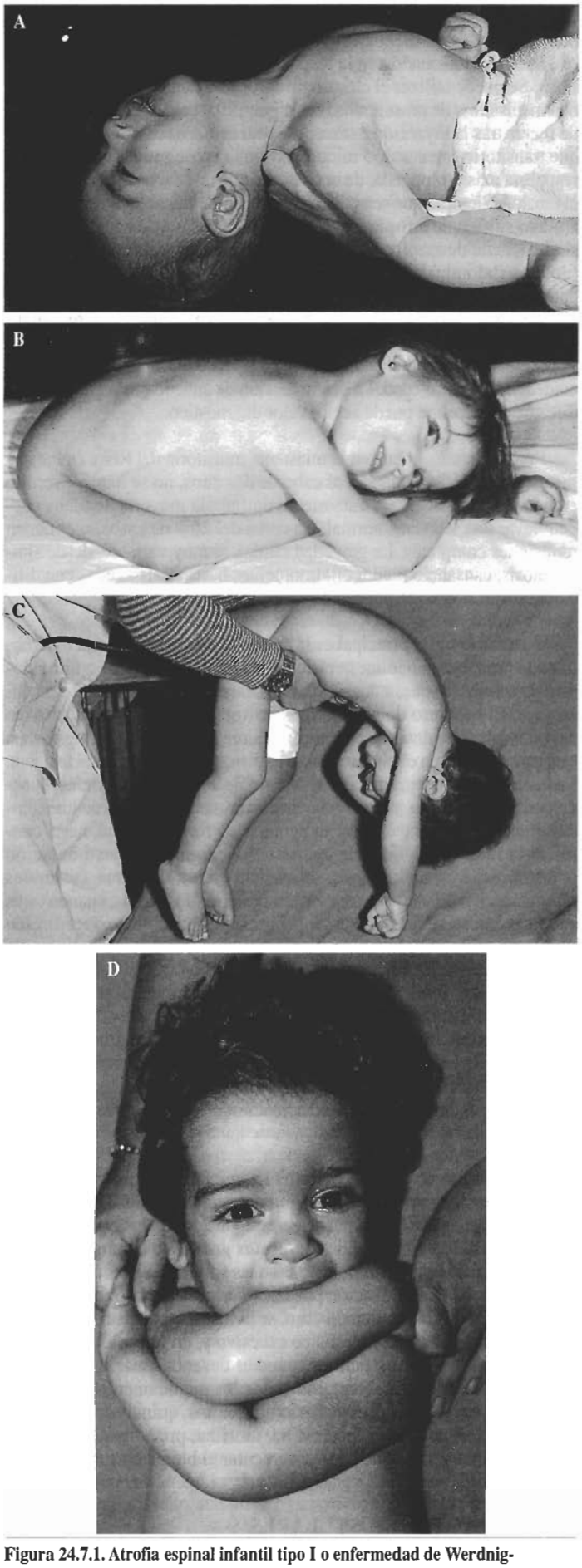


Figura 24.7.1. Atrofia espinal infantil tipo I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann. A) Signo de la cabeza colgante. B) Signo de la navaja. C) Signo de Landau. D) Signo de la bufanda.

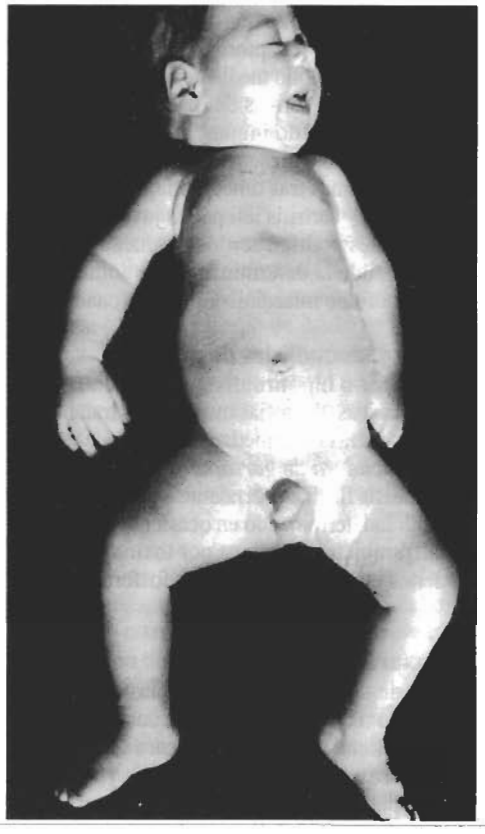


Figura 24.7.2. Enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Forma precoz (tipo I) a los 9 meses de edad, con afectación de casi toda la musculatura, excepto diafragma y cara.

atrofia muscular, ausencia o gran disminución de los reflejos osteotendinosos, alteración de la sensibilidad y deformidades esqueléticas. Dos tercios de las neuropatías periféricas infantiles son crónicas y el 70% de las mismas son de origen hereditario. En las localizadas tiene poco interés el diagnóstico diferencial de las hipotonías. En las generalizadas destaca clínicamente el *predominio distal* de la afección. El EMG evidencia un patrón neurógeno; está alterada la velocidad de conducción motora o sensitiva (véase Fig. 2 en Lámina de color XVI). En los capítulos 23.23 y 23.25 se estudian con detalle los diferentes cuadros clínicos.

ENFERMEDADES DE LA PLACA NEUROMOTRIZ

La alteración funcional de la unión neuromuscular (placa motriz) ocasiona el conocido síndrome miasténico, caracterizado clínicamente por una anormal fatigabilidad, general o localizada, de intensidad variable, que se manifiesta tras una actividad muscular repetida o sostenida y que cede con el reposo. El prototipo de estas enfermedades es la *miastenia gravis*, si bien el síndrome miasténico puede ser ocasionado por defectos congénitos, tóxicos, infección o colagenosis. Como trastorno agudo destacan la *intoxicación por insecticidas organofosforados* y el *botulismo* por la ingestión de alimentos contaminados por *Clostridium botulinum*, cuya toxina produce bloqueo de la liberación de acetilcolina en los sistemas nerviosos autónomo y periférico. Los músculos más afectados son los extrínsecos del ojo, masticatorios, de la deglución y fonación, pero puede estar implicada también la musculatura respiratoria y de las extremidades (véase cap. 9.2). Macroscópicamente los músculos son pequeños, pero de aspecto normal. El estudio microscópico revela zonas de atrofia sugestivas de denervación, con signos de linforragia.

Miastenia *gravis*

Es una enfermedad consecuencia de un bloqueo neuromuscular, por descenso de respuesta de la placa neuromotriz al estímulo de acetilcolina. Se origina por una reacción de autoinmunidad dirigida contra los receptores de la acetilcolina en el músculo. Se han identificado anticuerpos

circulantes en la sangre, así como una respuesta inmunocelular mediada por linfocitos contra dichos receptores. La miastenia *gravis* puede ser transmitida pasivamente al mono mediante inyecciones repetidas de fracciones inmunoglobulínicas séricas del paciente. Otros hechos a favor de la existencia de un trastorno inmunológico son: hiperplasia tímica hasta en el 50% de los casos; presencia menos frecuente de un timoma; mejoría de algunos pacientes tras timectomía; coexistencia de colagenosis (principalmente LED y artritis idiopática juvenil) y diabetes mellitus. Tal vez procesos virales podrían ser los desencadenantes en pacientes predispuestos. Es posible la determinación de anticuerpos específicos. Se incluyen en el síndrome miasténico distintos cuadros clínicos:

Formas asociadas y secundarias de miastenia

Son casos de hiper o hipotiroidismo, colagenosis, tumores, polineuritis, anemias aplásicas, distrofias musculares, tratamientos con hidantoína o antibióticos y otras enfermedades en las que existe un síndrome miasteniforme. La *picadura de garrapatas* produce un cuadro pseudomiasténico con parálisis flácida ascendente aguda y alteraciones no constantes de la sensibilidad, terminando en ocasiones con la muerte por parálisis respiratoria. También se produce por toxina botulínica, veneno de cobra, curare, ciertos insecticidas orgánicos fosforados y fármacos, como la neomicina.

Miastenia neonatal transitoria

Del 10 al 20% de los hijos de madres miasténicas presentan en los primeros días de vida un cuadro alarmante de debilidad para llorar, mamar y deglutir. La facies tiene aspecto de máscara con ptosis palpebral. El examen clínico muestra hipotonía generalizada y, si no se pone un tratamiento adecuado, pueden surgir graves trastornos respiratorios. En algunas ocasiones la enfermedad de la madre es muy leve y puede haber pasado desapercibida. La enfermedad se debe al paso de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina, transmitidos a través de la placenta, que son muy altos en la madre y en el niño. La terapéutica consiste en la administración oral de prostigmina, alimentación mediante sonda y sostén respiratorio. El proceso tiende a la remisión espontánea en 2-4 semanas o, como máximo, en 3 meses.

Miastenia congénita o infantil

Aparece en hijos de madres no miasténicas y no cede como la anterior, sino que persiste toda la vida con tendencia a aumentar con la edad. Las principales características diferenciales son: afectación de la musculatura ocular; la madre no está afecta; pueden existir hermanos y otros familiares enfermos; posible comienzo tardío pasadas varias semanas o meses, pero siempre en los primeros años de vida. Se ha sugerido un tipo de herencia AR.

Miastenia grave infanto-juvenil

La sintomatología aparece al cabo de meses o años de normalidad, siendo desencadenada a menudo por alguna enfermedad infecciosa intercurrente. Alrededor del 4% de todos los casos de miastenia grave comienzan antes de los 10 años y un 24% antes de los veinte. Las niñas se afectan más que los varones (5/1). Los músculos implicados son los oculares extrínsecos, succión, deglución, fonación, respiratorios, faciales, extremidades, nuca, abdominales, tímpano y esfínter anal externo. Un síntoma característico es su mejoría tras el reposo y su exacerbación tras movimientos repetidos. Existen remisiones espontáneas poco frecuentes y son excepcionales los antecedentes familiares. En este grupo de pacientes es especialmente importante distinguir las *formas localizadas*, habitualmente miastenias oftalmopléjicas, en las que la afección queda localizada al territorio del motor ocular común, de las *formas generalizadas*, a su vez primitivas o consecutivas a las anteriores. Se han descrito crisis convulsivas. La gravedad depende de la afectación de la musculatura respiratoria pero, en general es menor que para la enfermedad del adulto. Las agudizaciones bruscas o *crisis miasténicas* ponen en peligro la vida del paciente y aparecen en el curso de infecciones o situaciones de estrés, tales como intervenciones quirúrgicas, aun mínimas. La verdadera crisis miasténica mejora, tanto con prostigmina, como con cloruro de edrofonio, mientras la *crisis colinérgica* es agravada por el cloruro de edrofonio y mejora con atropina.

Diagnóstico. Está basado en la distribución característica de la pérdida de fuerza y en la progresión de la parálisis tras esfuerzos musculares. Vendrá confirmado con la respuesta a los *fármacos anticolinesterásicos*. Se puede utilizar el cloruro de edrofonio (tensilón 0,2 mg/kg/EV) o el metilsulfato de prostigmina (neostigmina 0,04 mg/kg/IM). El aumento de fuerza tras la inyección intravenosa de tensilón es casi inmediato, aunque transitorio (menos de 5 minutos). Con la neostigmina se obtiene una respuesta más prolongada, de unos 30 minutos, al cabo de 10 ó 15 tras la inyección. Siempre que sea utilizada la neostigmina, es conveniente tener a mano sulfato de atropina, que se administrará a dosis de 0,01 mg/kg si el paciente desarrolla signos de estimulación parasimpática excesiva (dolores abdominales, salivación, bradicardia). El *EMG* demostrará un patrón miasténico con disminución progresiva de la respuesta muscular tras estimulación repetida. Es corriente la existencia de un patrón mixto miógeno y neurógeno. Cuando existe sospecha clínica fundada y el EMG es normal debe ser practicado estudio de EMG con fibra única, que suele evidenciar la enfermedad. La determinación de anticuerpos para los receptores de acetilcolina puede ser de valor diagnóstico.

Pronóstico. Es bueno en la miastenia transitoria del RN y en las formas oftalmopléjicas cuando, al cabo de dos años, no se han convertido en generalizadas. Con un tratamiento óptimo, la mayoría de niños pueden llevar una vida casi normal. En cerca del 25% de casos se obtienen remisiones completas. La gravedad clínica es muy variable, desde simple ptosis, cansancio fácil u oftalmoplejías, hasta crisis agudas con dificultad respiratoria que pueden conducir a la muerte.

Terapéutica. La principal es la administración por vía oral o parenteral de fármacos anticolinesterásicos (prostigmina, piridostigmina, cloruro de edrofonio) que, a dosis excesivas, pueden producir una crisis colinérgica. El bromuro de *piridostigmina* (mestinón) es el menos tóxico de todos ellos. La dosis de comienzo se sitúa alrededor de 30 mg por vía oral cada 4 horas en el niño mayor, y de 5 mg cada 4 horas en el lactante. La *neostigmina* (prostigmina) o el cloruro de ambenonio (mytelase) pueden utilizarse solos o junto con la piridostigmina. Las dosis de los agentes anticolinesterásicos deben aumentarse de forma gradual, hasta controlar la falta de fuerza o la aparición de síntomas de estimulación parasimpática, como lagrimeo, salivación, vómitos, diarrea, calambres musculares o bradicardia. La elevación posterior de la dosis, cuando estos síntomas han aparecido, puede ser peligrosa y producir una exacerbación de la pérdida de fuerza, debido al acúmulo excesivo de acetilcolina en la unión neuromuscular. En ocasiones puede ser difícil asegurar si el aumento de la parálisis es debido a un empeoramiento de la miastenia o a un exceso de medicación anticolinesterásica. La *prueba del tensilón* mejorará los síntomas miasténicos; sin embargo, aumentará de forma transitoria la pérdida de fuerza, cuando ésta es debida a un exceso de medicación anticolinesterásica. Los padres del niño con miastenia *gravis* deben ser advertidos de la posibilidad de una exacerbación brusca en casos de estrés y de la necesidad de atención médica inmediata cuando esto suceda.

Tratamiento etiológico. Se refiere a la inmunoterapia. La timectomía o el tratamiento con esteroides, inmunosupresores, ACTH, globulina gamma EV o plasmaféresis, pueden estar indicados en los casos de miastenia muy intensa e intratable. En *formas graves* se han mejorado los resultados asociando espironolactonas a las sustancias anticolinesterásicas. En las crisis de agravación pueden ser necesarias la traqueotomía y respiración controlada. En todo caso, se evitarán medidas fisioterápicas enérgicas, deportes, ejercicio físico excesivo y, en lo posible, infecciones, ya que todos estos factores pueden desencadenar agotamiento muscular intenso. Están contraindicados los medicamentos relajantes musculares, como diazepam y próximos, quinina, quinidina, neomicina, estreptomicina, colistina, lincomicina, morfina, procainamida, propranolol, procaína y otros que pueden aumentar el bloqueo neuromuscular.

ENFERMEDADES MUSCULARES

También se denominan con cierta redundancia *miopatías miógenas*, es decir, enfermedades que afectan al músculo, sin participación pre-

Cuadro 24.7.3. Clasificación genética de las distrofias musculares

Enfermedad	*Localización cromosómica*	*Proteína defectuosa*	*OMIM*
DMD	Xp21	Distrofina	310200
DMB	Xp21	Distrofina	310200
DMLG-1A	5q22-34	Desconocida	159000
DMLG-1B	1q11-21	Desconocida	159001
DMLG-1C	3p25	Caveolina-3	601253
DMLG-2A (Amish)	15q15-21	Calpaína-3	253600 114240
DMLG-2B/miopatía Mioshi	2p13	Disferlina	253601 603009
DMLG-2C/DMSCAR	13q12	γ-sarcoglicano	253700
DMLG-2D/DMAR	17q12-21	α-sarcoglicano	600119
DMLG-2E (Amish)/DMAR	4q12	β-sarcoglicano	600900
DMLG-2F	5q33-34	δ-sarcoglicano	601287 601411
DMLG-2G	17q11-12	Desconocida	601954
DMLG-2H (Hutterite)	9q31-34	Desconocida	254110
DMC, clásica	6q2	Merosina	156225
DMC, Fukuyama	9q31-33	Fukutina	253800
DMED	Xq28	Emerina	310300
DMOP	4q11-13	PABP2	164300 257950
DMFSH	4q	Repetición en tándem	158900

via neurológica. Dentro de este amplio grupo, adquieren especial relevancia las distrofias musculares progresivas, las enfermedades musculares congénitas y las miopatías endocrinometabólicas.

DISTROFIAS MUSCULARES PROGRESIVAS

Este grupo es el más importante. Las distrofias musculares se caracterizan por ser hereditarias y cursar con degeneración muscular, frecuentemente progresiva. En el Cuadro 24.7.3 se incluye la clasificación molecular de las distintas enfermedades que completan este grupo.

Distrofia muscular de Duchenne y de Becker (DMD/DMB)

En 1861, Duchenne describió el caso de un paciente varón afecto de miopatía progresiva, denominando a esta enfermedad "parálisis muscular pseudohipertrófica". Años después, en 1879, Gowers describe 21 nuevos casos y revisa los 139 referidos en la literatura, caracterizando la enfermedad como una miopatía progresiva de comienzo precoz, que afecta a varones y que presenta deterioro físico significativo hacia los 10 años, con muerte hacia los 20 años de edad. Los músculos de las pantorrillas de estos pacientes están aumentados de tamaño y la biopsia muscular presenta marcada proliferación. En 1955, Becker y Kiener describen una forma más benigna de distrofia muscular progresiva en varios miembros de la familia del último autor y se propone que esta forma clínica puede ser una variedad alélica de la enfermedad de Duchenne, ya que parece una copia de ésta, aunque con comienzo clínico más tardío y curso evolutivo más lento.

La DMD tiene una incidencia de 1/3.500 nacidos varones. En casos aislados se ha referido en el sexo femenino (translocación del X/der 5) o en niñas con síndrome de Turner y deleciones del X. En el momento actual la clonación del gen de las DMD/DMB en la región Xp21 y la secuenciación de su producto, distrofina, han aportado datos decisivos para una exacta definición del genotipo y las implicaciones derivadas para un asesoramiento genético.

Patogenia. Debe explicarse a partir de un defecto primario que impide la síntesis de distrofina normal. Secundariamente a esto, se alteran los mecanismos de la llegada, captación y distribución del calcio intracelular, especialmente en mioblastos. Esto conduce a una serie de cambios, que culminan en los fenómenos de degeneración muscular. Recientemente se ha implicado a las DMD y DMB con una alteración de la función de proteasas cisteín-dependientes de calcio (calpaínas). Estas proteasas modulan la función celular.

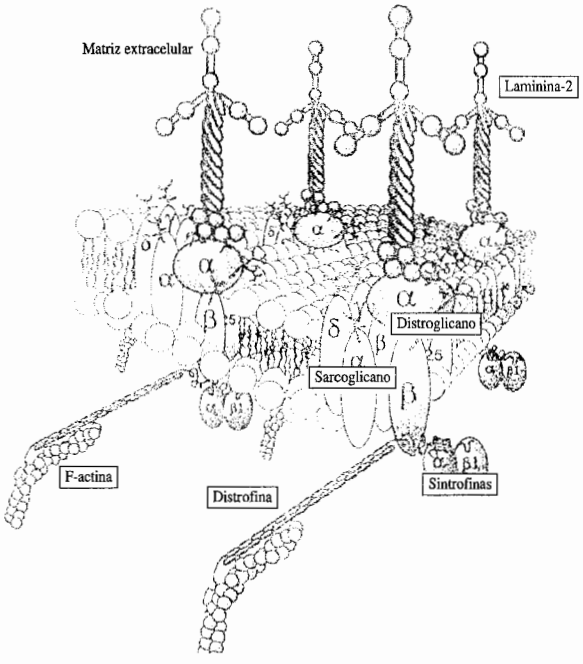


Figura 24.7.3. Modelo molecular: distrofina y complejo de proteínas y glicoproteínas transmembrana.

La tecnología recombinante de ADN ha permitido el análisis del cromosoma X. Ello ha conducido a la localización y clonación del gen de las distrofias musculares de Duchenne y Becker a partir de análisis de microdeleciones y translocaciones cromosómicas que afectan a la región Xp21, completadas por estudios de ADN. El gen Duchenne/Becker es el mayor de los genes humanos (2 x 106 pb) y contiene un mínimo de 60 exones, que se corresponden con la transcripción ARN de 14 Kb. Equivale a 1.000 veces el gen de la globina y a la mitad del genoma completo de *Escherichia coli*. Esta estructura tan amplia explica que sea una diana fácil para sufrir mutaciones. Codifica la proteína distrofina, cuyas propiedades y distribución sugieren que tiene un papel clave en asegurar la integridad y función de las miofibrillas. El ratón mutante *mdx* parece un modelo experimental válido para su estudio.

La patología molecular de las DMD y DMB muestra una amplia variedad de defectos subyacentes mutacionales con deleción total o parcial. Estas técnicas pueden ser utilizadas fiablemente en la detección de portadores y en el diagnóstico prenatal. En el análisis del producto del gen de la DMD, la *distrofina* es una proteína de 427 Kb de peso molecular y está constituida por más de 3.568 aminoácidos, que contienen secuencias homólogas con las alfa-actinina y espectrina. La distrofina, en su grupo C-terminal, se asocia con diferentes proteínas y glicoproteínas, cuyas mutaciones génicas son responsables de diferentes distrofias musculares (Fig. 24.7.3). La cantidad de esta proteína es determinante de la gravedad de las manifestaciones clínicas de las distrofias musculares. Los métodos inmunohistoquímicos permiten demostrar su localización en la superficie de las fibras musculares. El estudio de material procedente de biopsia muscular muestra la presencia (músculo normal), ausencia (DMD) o depósito irregular de distrofina (portadores de DMD o pacientes de DMB). Su principal acción sería la de proporcionar estabilidad estructural al sarcolema, que continuamente está sometido a las tensiones del ciclo contracción-relajación. Los hallazgos inmunocitoquímicos de las biopsias musculares de pacientes con DMD se califican igualmente de distrofina ausente o no detectable; en la DMB existiría distrofina de tamaño anómalo o bien, distrofina de reducido peso molecular (Figura 24.7.4 y Fig. 6 en Lámina de color XVI). La localización de otros genes mutantes se incluye en el Cuadro 24.7.3, aunque es un tema en conti-

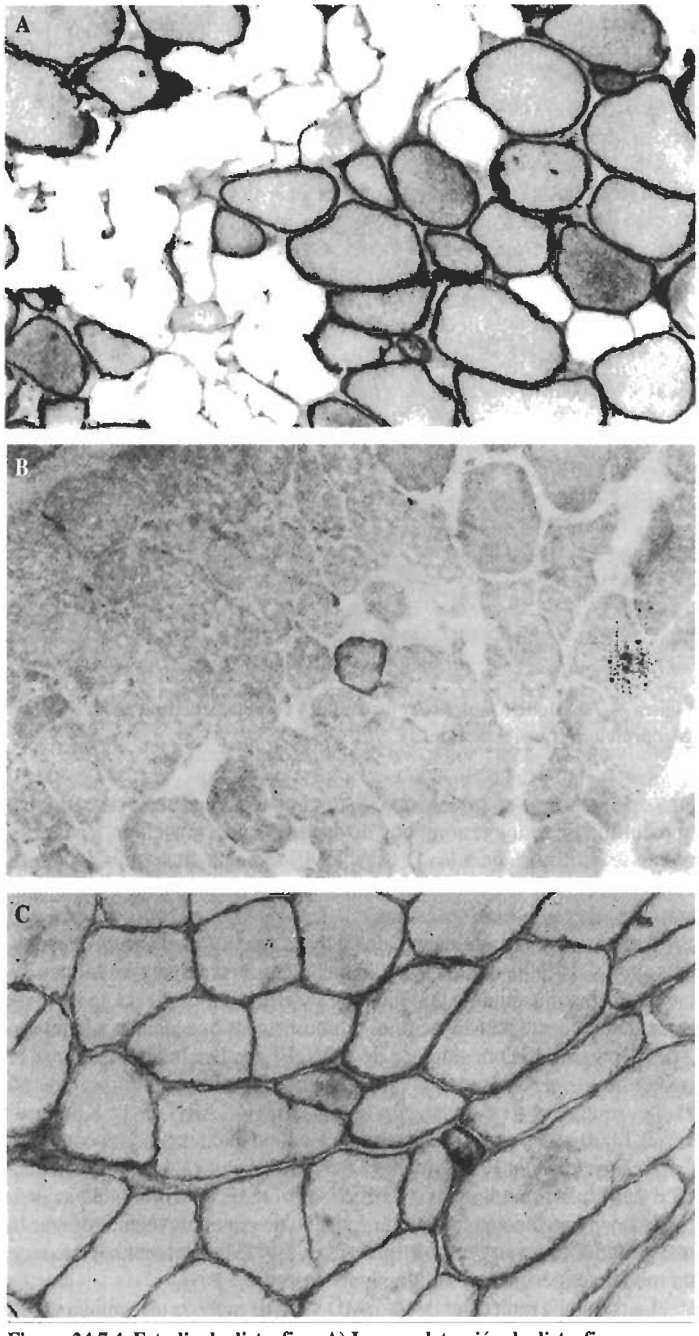


Figura 24.7.4. Estudio de distrofina. A) Inmunodetección de distrofina en un caso de distrofia muscular facio-escápulo-humeral avanzada; nótese la sustitución adiposa e inmunotinción positiva para todas las fibras musculares. B) Inmunomarcaje de distrofina en un caso de DMD; la gran mayoría de las fibras son negativas, encontrándose sólo una fibra positiva central aislada. C) DMB: la detección de distrofina es positiva, aunque el dibujo de la membrana plasmática es más débil que en el caso control (por cortesía de la Dra. Carmen Navarro Fernández-Balbuena).

nua expansión y revisión, si bien la distrofia DMD representa el 70% de las distrofias musculares.

Clínica. La DMD se caracteriza por iniciarse dentro de los primeros 5 años de vida, con retraso en la marcha y caídas frecuentes, deambulación anadeante, dificultad para trepar (signo de Gowers positivo) imposibilidad de saltar, prominencia de pantorrillas y debilidad progresiva muscular proximal, más en piernas que en brazos (Fig. 24.7.5). La pérdida progresiva de función afecta a la deambulación entre los 8 y 12 años; las infecciones respiratorias se hacen frecuentes y el fallecimiento por cardiomiopatía o bronconeumonía tiene lugar hacia los 20 años de edad. En la Figura 24.7.6 se exponen los efectos pleiotrópicos del gen de Duchenne, de acuerdo con la interpretación de Emery.

Pruebas diagnósticas. Incluyen el estudio de la biopsia muscular con diagnóstico molecular de las DMD/DMB, bien con la metodología del *Western blot* para distrofina, o PCR o *Southern blot* sumadas a las clásicas y estudio de la actividad enzimática (CPK) y pruebas poligráficas (EMG y VCM del nervio periférico). El diagnóstico molecular permite el examen prenatal de muestras procedentes de biopsia de vellosidad corial (Fig. 24.7.7).

Ensayos terapéuticos. El alopurinol ha sido utilizado con resultados dispares; los glucocorticoides realizarían un efecto paliativo por acción antiinflamatoria; la penicilamina y los antiserotoninérgicos, como el pizotifeno y la metisergida, han sido experimentados en la distrofia muscular del pollo; la superóxido-dismutasa podría restaurar la síntesis proteica en las células musculares; los inhibidores cálcicos (verapamilo, nifedipino) aumentarían el calcio intracelular de las células distróficas. En todos los casos, las notas previas alentadoras no han sido seguidas de hechos favorables de comprobación evidente. Lo mismo hay que decir del uso de taurina, carnitina, piriglutina, vitamina E y nucleótidos. El *trasplante de mioblastos* normales despertó perspectivas prometedoras, pero sin una aceptación general. Esta técnica exige una metodología compleja que se inicia con la obtención de biopsia muscular de un donante sano (el padre); aisladas las células, se multiplican en un cultivo y, previa preparación del receptor, se inyectan en todos los músculos del organismo, ya que en sangre no se aprovecharían los mioblastos al no tener capacidad para atravesar la pared vascular. Ensayos recientes son también el empleo de los *análogos de distrofina* y la *aplicación de minigenes*. Son prometedores los resultados con oligonucleótidos antisentido en infusión EV que pueden conseguir la expresión de una distrofina semifuncional.

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

Esta forma de distrofia muscular progresiva se transmite también de forma recesiva ligada a X. El gen se ha localizado en Xq28. La enfermedad se inicia a partir de los 10 años de edad, tiene un curso evolutivo lento y cursa con debilidad y contracturas húmero-peroneales. No suele haber pseudohipertrofia de las masas gemelares, pero puede presentar afectación miocárdica.

Distrofias musculares de miembros-cintura

Al menos existen ocho enfermedades distintas que se transmiten de forma AR y tres de forma AD. Todas ellas pueden ser definidas por su mutación génica, lo que ha permitido relacionar estas distrofias musculares con anomalías del complejo distrofina-glicoproteínas. En el Cuadro 24.7.3 se adelantó la clasificación.

Las formas AR de las distrofias musculares de cinturas se denominan *sarcoglicanopatías*. Se manifiestan en forma de debilidad muscular de predominio proximal, particularmente de cintura pelviana, que condiciona una marcha peculiar. La edad de comienzo de la enfermedad clínica se sitúa entre los 3 y 15 años y se han reportado tasas elevadas de CPK en la fase presintomática. La forma más prevalente es la DMLG2A, que se presenta en el 30% de los casos y es causada por mutaciones del gen CAPN3 (p94). Estos pacientes tienen una afectación simétrica y selectiva de la cinturas proximales, son de inteligencia normal y no tienen alteraciones faciales ni cardíacas. La enfermedad muestra una gran variabilidad clínica inter e intrafamiliar. La edad de comienzo tiene un rango entre 2 y 40 años, aunque lo más frecuente es el inicio en la segunda-tercera década de la vida. Muchos pacientes llegan a alcanzar los 60 años sin utilizar silla de ruedas. Se han descrito casos de evolución mucho más rápida en familias de Brasil y de Italia. La biopsia muscular es consistente con el diagnóstico de proceso distrófico miopático. Las tasas de CPK están moderadamente incrementadas.

El defecto genético del α-sarcoglicano está localizado en 17q12-q21.33. El déficit de β-sarcoglicano es poco frecuente y se han descrito dos fenotipos: uno, benigno, en los Amish del sur de Indiana; y, otro, más grave, que se asemeja a la enfermedad de Duchenne. Ambos se sitúan en el cromosoma 4q12. La forma por déficit de γ-sarcoglicano (13q) fue descrita inicialmente en Túnez y su fenotipo también recuerda al de la distrofia muscular de Duchenne, del que se diferencia por afectar a ambos sexos y por no presentar alteraciones cardíacas. El déficit de δ-sarcogli-

Figura 24.7.5. Actitudes características en la distrofia muscular progresiva para pasar del decúbito a la posición de pie (signo de Gowers).

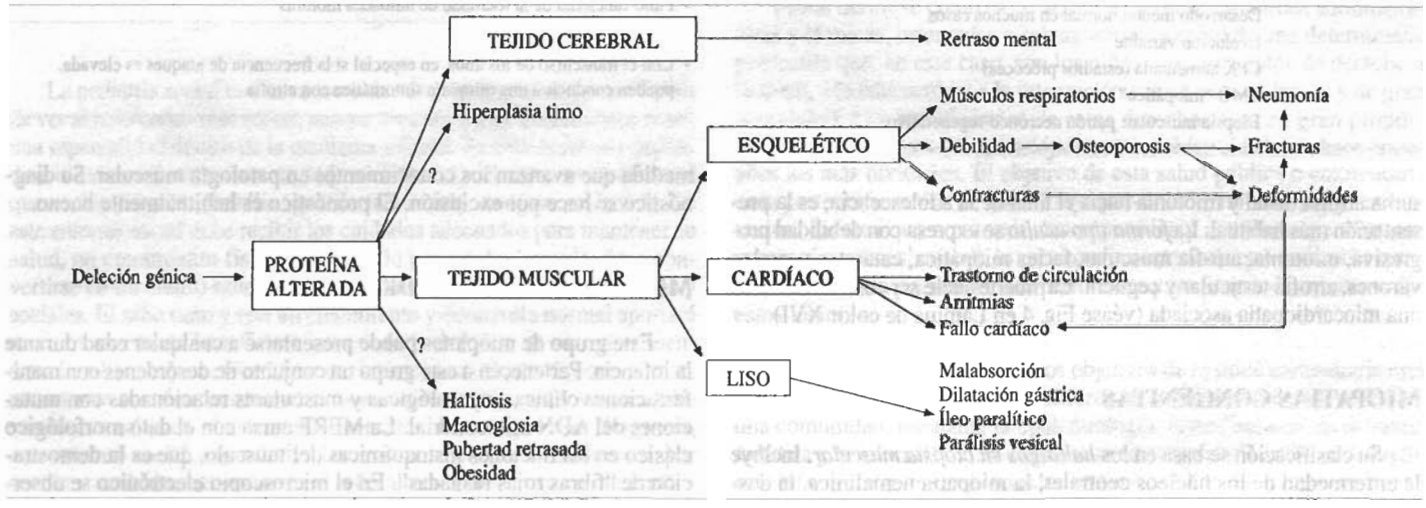


Figura 24.7.6. Efectos pleiotrópicos del gen de la DMD.

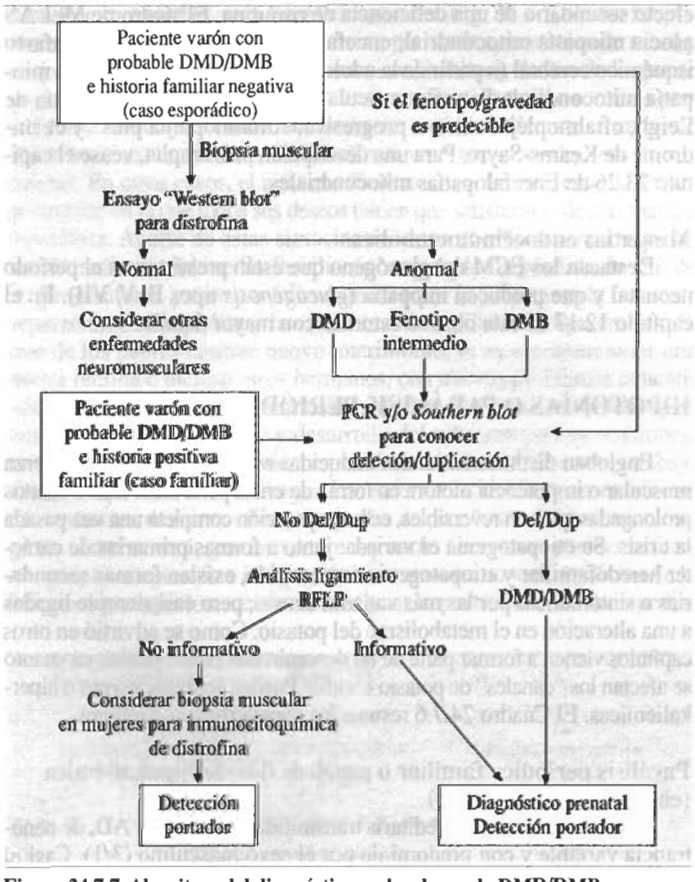


Figura 24.7.7. Algoritmo del diagnóstico molecular en la DMD/DMB. Del/Dup: deleción/duplicación.

cano (5q33-q34) se ha descrito recientemente y aún no se ha caracterizado el fenotipo. El déficit de ε-sarcoglicano no produce patología.

Distrofias musculares congénitas

Este grupo ha sido clasificado de forma confusa desde sus descripciones iniciales. Actualmente, el diagnóstico molecular permite su diferenciación de acuerdo con los datos de la biopsia muscular en formas no deficientes en merosina, y formas deficientes en merosina (Cuadro 24.7.4). La clínica de la deficiencia total de merosina es la de un niño hipotónico, normosíquico y con contracturas articulares. El pronóstico es malo dada la participación de la musculatura respiratoria. El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante la identificación de la mutación del gen LAMA2, así como el estudio de la merosina expresada en el trofoblasto materno. El Cuadro 24.7.5 muestra los criterios diagnósticos. También se pueden clasificar en DMC de predominio muscular (con o sin deficiencia de merosina) y con afectación cerebral predominante (Fukuyama, Santavuori, Walker-Warburg).

DISTROFIA MIOTÓNICA (STEINERT)

La distrofia muscular miotónica tiene una frecuencia de 1/8.000 y se transmite de forma AD. El gen mutado está en el cromosoma 19q13 y se incluye en las enfermedades genéticas debidas a la expansión de un trinucleótido repetitivo (CTG). Estas enfermedades se caracterizan por la amplificación anómala de las secuencias repetitivas, originando una mutación dinámica de ADN inestable que se manifiesta en la descendencia por el comienzo de la enfermedad clínica cada vez en edad más temprana y con expresión más grave (anticipación genética).

Sintomatología. La *forma clínica congénita* cursa con hipotonía grave, diplejía facial, distrés respiratorio y retraso psicomotor. La facies miopática o inexpresiva, asociada a dificultades del aprendizaje, a las que se

Cuadro 24.7.4. Principales distrofias musculares congénitas (DMC) según el estado de la merosina en la biopsia muscular

1. Deficiencias de merosina (completa o parcial): LAMA 2 (6q2)
2. DMC con deficiencia secundaria de merosina (parcial)
3. DMC no deficientes en merosina
   - Formas clínicas próximas a la deficiencia de merosina
   - Síndrome espinal rígido: 1p36
   - Síndrome de Ullrich: 21q22/2q37
   - Otras formas

Cuadro 24.7.5. Criterios diagnósticos de la distrofia muscular congénita

Hipotonía de comienzo precoz (< 6 meses)
Contracturas múltiples precoces
Debilidad muscular difusa y atrofia
Desarrollo mental normal en muchos casos
Evolución variable
CPK aumentada (estadios precoces)
EMG "miopático"
Biopsia muscular: patrón necrótico-regenerativo

suma atrofia distal y miotonía hacia el final de la adolescencia, es la presentación más habitual. La *forma tipo adulto* se expresa con debilidad progresiva, miotonía, atrofia muscular, facies miopática, cataratas y, en los varones, atrofia testicular y ceguera. La muerte suele ser consecuencia de una miocardiopatía asociada (véase Fig. 4 en Lámina de color XVI).

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Su clasificación se basa en los *hallazgos en biopsia muscular*. Incluye la enfermedad de los núcleos centrales, la miopatía nemalínica, la desproporción congénita de los tipos I y II de miofibrillas, la miopatía en *multicores* y la miopatía centronuclear-miotubular. Son difícilmente diferenciables por la clínica, que suele ser común con hipotonía muscular precoz, retraso en el control postural, debilidad muscular generalizada de predominios proximal y axial y curso clínico muscular relativamente benigno. Algunas se acompañan de retraso mental (tipo Fukuyama, enfermedad músculo-ojo-cerebro, síndrome de Walker Warburg, entre otras), siendo normal en las deficiencias de merosina, con rigidez espinal, enfermedad de Ullrich y déficit de integrina alfa-7. La *biopsia muscular* proporciona los datos más característicos que permiten su catalogación. Los cuidados de fisioterapia, prótesis, cirugía y respiración asistida, si fuera preciso, son aquí especialmente interesantes y de mayor utilidad.

La forma más común y típica de este grupo es la *miopatía nemalínica* (*nema* significa hilo o filamento); se transmite de forma AD o AR y, morfológicamente, evidencia una alteración de los miofilamentos con formaciones en bastón. El microscopio electrónico comprueba que estas formaciones están constituidas por una sustancia similar a la tropomiosina, dispuesta transversalmente al eje mayor del bastón.

La *enfermedad del núcleo central* se transmite de forma dominante. La marcha de estos niños se inicia entre los 4 y 5 años de edad. La biopsia muscular es definitoria, mostrando fibras atróficas y algunas hipertróficas, siendo lo fundamental una zona central de la fibra más intensamente coloreada que la periferia (*core*). La microscopía electrónica pone de manifiesto la falta de mitocondrias y de retículo endoplasmático. Las bandas Z están engrosadas y muestran una disposición en zig-zag bastante característica. Otras miopatías congénitas estructurales son: enfermedad *minicore* (*multicore*), *miopatía miotubular* o centronuclear, miopatía miotubular con hipotrofia de fibras tipo I, miopatía miotubular congénita grave ligada al cromosoma X, miopatías congénitas con cuerpos de inclusión (miopatías con cuerpos en huellas dactilares, con cuerpos reductores, con diversos cuerpos citoplásmicos), otras miopatías raras y poco definidas (Castro-Gago, 2005).

Además de los cuadros antes enumerados, existen *otras miopatías congénitas de difícil catalogación* que se incluyen tradicionalmente como *hipotonía congénita benigna* de Walton, grupo que irá disminuyendo a medida que avanzan los conocimientos en patología muscular. Su diagnóstico se hace por exclusión. El pronóstico es habitualmente bueno.

Cuadro 24.7.6. Características comunes de las parálisis periódicas

Características generales
- Parálisis flácidas, de aparición paroxística. Los ataques ceden o cesan del todo después de los 30 años de edad

Factores desencadenantes e inhibidores
- Reposo prolongado, tras un esfuerzo corporal precedente; tiempo frío y húmedo. Antes del ataque se comprueba hiperaldosteronuria. La influencia voluntaria de la musculatura puede impedir el ataque en su comienzo o reducir la intensidad

Musculatura paralizada
- Participación predominante del cinturón escapular y de las piernas. Con más intensidad en los músculos extensores, posible tetraparesia completa

Excitabilidad y reflejos
- La reducción cuantitativa de la excitabilidad eléctrica y la debilitación de los reflejos propioceptivos (hasta la arreflexia) van paralelas con la gravedad del acceso paralítico

EMG
- Fallo funcional de la totalidad de unidades motoras

Consecuencias
- Con el transcurso de los años, en especial si la frecuencia de ataques es elevada, pueden conducir a una miopatía sintomática con atrofia

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Este grupo de miopatías puede presentarse a cualquier edad durante la infancia. Pertenecen a este grupo un conjunto de desórdenes con manifestaciones clínicas, neurológicas y musculares relacionadas con mutaciones del ADN mitocondrial. La MERF cursa con el dato morfológico clásico en las tinciones histoquímicas del músculo, que es la demostración de "fibras rojas rasgadas". En el microscopio electrónico se observan acúmulos de mitocondrias (miopatía pleoconial o miopatía megaconial). El metabolismo lipídico mitocondrial puede estar alterado como efecto secundario de una deficiencia de carnitina. El síndrome MELAS asocia miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica e infarto isquémico cerebral (a partir de la adolescencia). También presentan miopatía mitocondrial: distrofia muscular oculofaríngea, encefalopatía de Leigh, oftalmoplejía externa progresiva, "oftalmoplejía plus" y el síndrome de Kearns-Sayre. Para una descripción más amplia, véase el capítulo 23.26 de Encefalopatías mitocondriales.

Miopatías endocrinometabólicas

Destacan los ECM del glucógeno que están presentes en el período neonatal y que producen miopatía (*glucogenosis* tipos II, V, VII). En el capítulo 12.17 de esta obra se estudian con mayor detalle.

HIPOTONÍAS O PARÁLISIS PERIÓDICAS

Engloban distintas entidades traducidas en clínica por falta de fuerza muscular o impotencia motora en forma de crisis periódicas más o menos prolongadas que son reversibles, con recuperación completa una vez pasada la crisis. Su etiopatogenia es variada: junto a formas primarias de carácter heredofamiliar y etiopatogenia desconocida, existen formas secundarias o sintomáticas por las más variadas causas, pero casi siempre ligadas a una alteración en el metabolismo del potasio. Como se advirtió en otros capítulos vienen a formar parte de las denominadas *canalopatías*, en cuanto se afectan los "canales" de potasio o sodio. Pueden ser hipo, normo o hiperkaliémicas. El Cuadro 24.7.6 resume las características comunes.

Parálisis periódica familiar o parálisis flácida hipokaliémica (enfermedad de Cavaré)

Es una enfermedad hereditaria transmitida con carácter AD, de penetrancia variable y con predominio por el sexo masculino (3/1). Casi el 50% de todos los casos comienza entre los 7 y 20 años. Las crisis pueden variar desde una debilidad transitoria hasta parálisis completas. Gene-

Cuadro 24.7.7. Principales diferencias entre las parálisis paroxísticas hipo e hiperkaliémicas*

Tipo	*Hipokaliémica*	*Hiperkaliémica*
Herencia	AD, con penetrancia del 100% en varón y menor en la mujer	AD, con 100% penetrancia en ambos sexos
Edad de comienzo	Pubertad y adulto	Primera infancia y edad escolar
Momento de aparición	Nocturno	Diurno o de madrugada
Duración de los ataques	De horas a días (media 12 horas)	Alrededor de 30-60 minutos
Frecuencia de los ataques	De 1 a 200 por año	Uno por semana
Pródromos	Cefaleas, fatiga, sed, dolorimiento	Acroparestesias
Factores desencadenantes	Comida rica en hidrocarbonados. Reposo tras ejercicio. Frío. Ansiedad	Ayuno, reposo y administración de potasio
Músculos afectados	Cuatro extremidades	Igual y pares craneales
Intervalos	Fuerza y reflejos normales	Fuerza y reflejos normales
Potasio en suero durante la crisis	Disminuido	Aumentado
ECG en el ataque	Trazado de hipokaliemia	Trazado de hiperkaliemia
Administración de potasio	Yugula la crisis	Desencadena la crisis
Administración de hidrocarbonados	Desencadena la crisis	Previene la crisis
Administración de calcio	Ineficaz	Corta el ataque
Electromiograma en la crisis	Fallo funcional de las unidades motoras totales y de cada fibra muscular. Rarefacción del potencial básico en acortamiento miopático y baja amplitud. Ausencia de actividad espontánea	Fallo funcional de las unidades motoras totales con hiperexcitabilidad de las fibras musculares que restan activas. Presencia de actividad espontánea fibrilación-similar y descargas miotonía-similares
Patogenia	Alteración metabolismo energético muscular	Disminución del potencial de membrana
Tratamiento	ClK oral o parenteral, antagonistas aldosterona, vitamina B_1	Gluconato Ca EV, glucosa con insulina, diuréticos, salbutamol

*En la parálisis normokaliémica la herencia es AD y la clínica, similar a la hiperkaliémica.

ralmente se presentan por la noche y afectan de forma asimétrica a los grandes músculos de los miembros (distribución rizomélica). Durante el ataque, en los casos más graves, el enfermo permanece inmóvil y sólo son posibles movimientos de lateralización de la cabeza, pero no se afectan los músculos de la faringe, lengua y laringe, por lo que no existen trastornos de la fonación y deglución. La duración de la parálisis es variable de horas a días (24 horas lo más corriente). La frecuencia de los accesos es variable, quedando en los intervalos el enfermo totalmente sano. La afectación respiratoria y de la musculatura bulbar es excepcional.

Durante el acceso, existe de manera constante un descenso de potasio sérico y, a veces, un hiperaldosteronismo que, para muchos, sería el mecanismo patogénico fundamental. Sin embargo, su inconstancia hace suponer que lo primitivo es una alteración en el metabolismo energético de la célula muscular, que lleva a la captación del K sérico y a un trastorno en el potencial de membrana. Como factores desencadenantes actuarían los esfuerzos musculares intensos y reiterados, hipertiroidismo, situaciones de estrés (intervenciones, traumatismos), comidas copiosas (fundamentalmente, las ricas en hidratos de carbono) y la administración de ciertos medicamentos, como insulina y corticoides.

Tratamiento. Durante el acceso, son las sales de potasio por vía oral o endovenosa. En ocasiones se han utilizado los saluréticos del tipo de la clorotiazida y los inhibidores de la aldosterona (espironolactonas).

Adinamia episódica familiar o parálisis periódica hiperkaliémica (enfermedad de Gamstorp)

Es transmitida con carácter AD, afectando por igual, ambos sexos. Aparece más precozmente que la forma hipokaliémica (el 90% antes de los 10 años) y la duración de las crisis es menor (30 minutos por término medio), si bien repiten con mayor frecuencia. Comienza con gran pesadez de las extremidades. Pueden afectarse los pares craneales, por lo que existen trastornos de la fonética y deglución. El momento de aparición de las crisis es de día o de madrugada y durante las mismas existe elevación del potasio sérico, aumento de la creatinuria y signos electrocardiográficos de hiperpotasemia (Cuadro 24.7.7). Como factores desencadenantes actúan: ayuno prolongado, reposo y administración de K.

Tratamiento. En los casos graves consiste en la administración endovenosa de gluconato cálcico y saluréticos (clorotiazida) o inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida). La administración conjunta de glucosa e insulina también puede ser eficaz, al favorecer la incorporación de potasio al medio intracelular (aumento de la concentración de potasio) y el recambio electrolítico del túbulo renal. En el tratamiento de las crisis se ha preconizado el salbutamol en forma de inhalación.

Parálisis periódica normokaliémica

Es un raro cuadro clínico, similar a la *adinamia episódica hereditaria*, en el que las crisis aparecen de preferencia de noche y madrugada, generalmente, en las últimas horas de sueño. Su duración es mayor que en las otras formas de parálisis periódica. Afecta, en la mayoría de ocasiones, a personas que duermen muchas horas seguidas. La administración de ClK puede desencadenar el ataque y la de ClNa, en cambio, tiene eficacia terapéutica ya que, durante la crisis, su concentración se encuentra muy descendida. Las parálisis son extensas (cuadriplejía), afectándose también los músculos inervados por pares craneales. Es interesante la posible alteración de la sensibilidad térmica y la dolorosa. Tanto en los intervalos como en las crisis, las cifras de potasio son normales. Como profilaxis se preconiza una dieta rica en sodio y la acetazolamida.

Tratamiento. Consiste en la administración de ClNa a dosis elevadas, por vía endovenosa.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Miositis agudas

Los músculos esqueléticos pueden ser asiento de inflamación local, como cualquier otro órgano de la economía. Los microorganismos que con más frecuencia producen miositis localizadas son *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Clostridium*, entre las bacterias. Interesa recordar la polimialgia estreptocócica. También los virus (enterovirus) y ciertos parásitos (triquina) pueden afectar al músculo. En términos generales, salvo la triquinosis, las miositis infecciosas cursan de forma aguda o subaguda. Junto a los síntomas locales (tumefacción y dolor muscular), existen signos generales (fiebre, mal estado general, leucocitosis, VSG acelerada), con lo cual el diagnóstico es relativamente fácil. El *síndrome eosinofilia-mialgia* es debido, en adultos y a veces en niños, posiblemente a la ingestión de preparados de triptófano contaminados. La miositis focal tiene un

curso subagudo, afectando a un grupo muscular localizado, sin causa definida. Sobre miositis tropical, véase el capítulo 10.15.

Polimiositis

En un 17% de los casos empieza en la edad infantil. Afecta a los dos sexos, pero con franco predominio por el femenino (2/1). Queda incluida entre las *enfermedades del colágeno o reumáticas* (véase cap. 4.16). Consistiría en un fenómeno autoinmune desencadenado por virus (adenovirus, mixovirus, enterovirus), agentes tóxicos (sulfas, penicilina) o carencia de vitamina E. El comienzo, generalmente, es insidioso y el curso, progresivo, pero con remisiones espontáneas. Cuando el comienzo es agudo existen fenómenos generales (fiebre, cansancio, dolores musculares). Lo que define a la enfermedad son los síntomas musculares, caracterizados por la tríada: disminución de la fuerza, atrofia y contracturas tardías. Inicialmente son afectados los músculos del hombro, pantorrillas y muslos, extendiéndose progresivamente a los de la cadera, abdomen, canales vertebrales, tórax y cuello. La alteración de los músculos faríngeos y respiratorios es una complicación frecuente y grave, en la que la vida del enfermo está comprometida. En su evolución, el músculo afecto pasa por tres fases: edema, atrofia y esclerosis. En la fase edematosa el músculo es doloroso y ofrece al tacto una consistencia pastosa. En la fase final de esclerosis los músculos pierden su elasticidad, se acortan, son indoloros y al tacto ofrecen una consistencia leñosa. No es raro que en fases avanzadas se depositen en las zonas fibrosadas concreciones calcáreas, dando lugar a una cuarta fase de osificación. En la polimiositis pura faltan los síntomas cutáneos (eritema facial y en regiones descubiertas, hiper o hipohidrosis, edema), mucosos (enantema, lesiones herpéticas) y de las faneras (alopecia), característicos de la dermatomiositis.

Diagnóstico. Clínicamente es difícil, dado el comienzo y evolución insidiosa, siendo habitual que estos enfermos sean etiquetados, en principio, de distrofia muscular. Por ello es necesario recurrir a exámenes complementarios, que confirman el diagnóstico al demostrar la naturaleza inflamatoria del proceso. En sangre existe, de forma casi constante, leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia y aumento de la velocidad de sedimentación globular. El proteinograma revela aumento manifiesto de alfa-2 y gammaglobulina. La lactacidemia y piruvicemia en ayunas y reposo pueden estar aumentadas, como índice del incremento del catabolismo glucídico en el músculo. La enzimología sérica traduce la destrucción muscular: en la fase de actividad se encuentran muy elevadas las transaminasas, aldolasa y creatina cinasa. En las remisiones, las enzimas séricas musculares descienden a cifras normales, descenso que, curiosamente, precede en varias semanas a la mejoría clínica. El EMG ofrece alteraciones variables con un patrón mixto miógeno y neurógeno: fibrilación, fasciculación espontánea en reposo, potenciales de acción disminuidos (en magnitud y duración) y ráfagas pseudomiotónicas. La biopsia muscular es fundamental para el diagnóstico (véase Fig. 8 en Lámina de color XVI). El pronóstico es reservado. Pueden producirse contracturas importantes que conducen, en pocos años, a la invalidez total.

Tratamiento. De elección son los corticoides, con los que a dosis altas se obtienen mejorías espectaculares en los casos de evolución aguda. Los antipalúdicos de síntesis, de eficacia inferior, pueden utilizarse, lo mismo que los inmunosupresores, en sustitución de los corticoides o cuando éstos resulten ineficaces. En los casos complicados con calcinosis generalizada se administra el EDTA disódico por vía EV.

Miositis osificante progresiva

Cursa a brotes que dan origen a depósitos de masas calcáreas en músculos, tendones y aponeurosis, hasta conducir a una invalidez completa. Predomina en varones y su etiología es desconocida. Es probable que exista un error congénito del metabolismo. En un porcentaje elevado de casos coexisten malformaciones diversas, siendo la más frecuente la microdactilia de los pulgares o dedo gordo del pie. El comienzo de la enfermedad tiene lugar a veces después de un traumatismo o enfermedad aguda, con fiebre, dolor y tumefacción muscular, interesando inicialmente los músculos del cuello y espalda, para extenderse en brotes sucesivos a la mayor parte de la musculatura. Respeta de forma constante manos, pies, diafragma, lengua, laringe y esfínteres. Tras un período de latencia, la tumefacción muscular es sustituida por una induración del músculo consecutiva al proceso de osificación que tiene lugar en su interior, el cual se pone de manifiesto por el estudio radiológico y la anatomía patológica. Ésta comprueba que las zonas musculares calcificadas en nada difieren del hueso normal, tanto en su estructura, como en su composición química. Aunque existen remisiones prolongadas, la evolución es infausta y, en períodos avanzados, es posible demostrar una cinta ósea que va del occipucio a la pelvis. Los corticosteroides en el período inicial a veces producen mejoría.

Miopatías inflamatorias idiopáticas juveniles

Son enfermedades raras de probable naturaleza autoinmune. La miositis infantil es relativamente más homogénea que la miositis del adulto. En este grupo puede incluirse, también, la *dermatomiositis* que es, con mucho, la más frecuente, descrita en el capítulo 4.16.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brockington M, Sewry CA, Herrmann R et al. Assignment of a Form of Congenital Muscular Dystrophy with Secondary Merosin Deficiency to Chromosome 1q42. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 428-35.
- Bueno M, Olivares JL, Jiménez A et al. Distrofia muscular progresiva: desde el fenotipo al gen. *Arch Pediatr* 1994; 45: 69-74.
- Bueno Sánchez M, Cruz Hernández M. Miopatías. Diagnóstico diferencial de las hipotonías. En: Cruz M. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 879.
- Bueno Sánchez M, Cruz Hernández M. Miopatías. Diagnóstico diferencial de las hipotonías. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1894-905 (con citas bibliográficas de años previos).
- Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Pintos-Martínez E et al. Aspectos actuales de las miopatías congénitas estructurales. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 114-25.
- Castro-Gago M, Novo Rodríguez MI, Pintos Martínez E et al. Aspectos actuales de las distrofias musculares congénitas. *Rev Esp Pediatr* 2005; 60: 451-67.
- Castro Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Colección de Terapéutica pediátrica (Dir. M. Cruz). Barcelona: Espaxs, 1999.
- Colomer J, Iturriaga C. Patología neuromuscular. Miopatías y atrofias espinales. En: Aparicio JM, Artigas J, Campistol J et al. Neurología pediátrica. Madrid: Ergon, 2000. p. 425-46.
- Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. Inflammatory Myopathies in Children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 493-520.
- Dubowitz V. Congenital muscular dystrophy: an expanding clinical syndrome. *Ann Neurol* 2000; 47: 143-4.
- Emery AEH. Duchenne and other X-linked muscular dystrophies. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RT, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 4ª ed. Nueva York: Churchill-Livingstone, 2002. p. 3266-84.
- Hardart MKM, Truog RD. Spinal muscular atrophy-type I. The challenge of defining a child's best interests. *Arch Dis Child* 2003; 88: 848-50.
- Ikezoe K, Yan C, Momoi T et al. A novel congenital myopathy with apoptotic changes. *Ann Neurology* 2000; 47: 531-6.
- Panozzo C, Fragier T, Cifuentes-Díaz C et al. Spinal Muscular Atrophy. En: Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001. p. 5833-44.
- Takeshima Y, Yagi M, Wada H et al. Intravenous Infusion of an Antisense Oligonucleotide Results in Exon Skipping in Muscle Dystrophin mRNA of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Res* 2006; 59: 690-4.
- Tidball JG, Spencer MJ. Calpains and muscular dystrophies. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 1-5.
- Worton RG, Molnar MJ, Brais B et al. The Muscular Dystrophies. En: Scriver ChR, Beaudet Al, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8ª ed. Nueva York: Mc-Graw-Hill, 2001. p. 5493-524.
- Yoshida M, Hama H, Ishikawa-Sakurai M et al. Biochemical evidence for association of Dystrobrevin with the sarcoglycan-sarcospan complex as a basis for understangings sarcoglycanopathy. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1033-40.
- Zatz M, Starling A. Calpains and Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2413-23.
- Zerres K, Rudeik-Schöneborn S. Spinal muscular atrophies. En: Rimoin DL, Connor JM, Byeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice Medical Genetics. 4ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2002. p. 3349-72.

24.8 Tumores musculoesqueléticos

L. Sierrasesúmaga, R. Huguet-Carol

Los tumores malignos del sistema musculoesquelético más frecuentes en el niño y adolescente se dividen en dos grandes grupos, los sarcomas de partes blandas, que se subdividen en el rabdomiosarcoma y otros tumores de partes blandas, y los tumores óseos, que comprenden fundamentalmente al sarcoma de Ewing y al osteosarcoma. Juntos representan entre un 10 y un 12% de los tumores en edades pediátricas (Cuadro 24.8.1). Existen avances en el conocimiento de su biología y tratamiento. La identificación de alteraciones genéticas específicas, tanto en el rabdomiosarcoma como en el sarcoma de Ewing, han clarificado la patogenia, permitiendo una mejor clasificación y diagnóstico. El abordaje terapéutico multidisciplinar, junto con unas medidas de soporte más eficaces, han permitido incrementar las cifras de supervivencia desde un 10-20% en 1960, hasta cifras superiores al 70% al comienzo del siglo XXI.

TUMORES ÓSEOS

Incidencia. Los tumores óseos malignos, con tasas medias en Europa del orden de 6 casos por millón, son generalmente entre el 5 y el 7% de los cánceres infantiles. Los dos tipos más frecuentes son los osteosarcomas (OS) y los tumores de Ewing (TE). Los primeros son algo más de la mitad de los tumores óseos y los Ewing, más del 40%. Los condrosarcomas son alrededor del 2% (tasas en el orden de 0,1 casos por millón). Los tumores óseos son muy poco frecuentes en los primeros años de la vida y su incidencia aumenta con la edad, hasta que son algo más del 10% de los tumores en el grupo de 10-14 años. Los OS son muy raros antes de los 5 años. Hasta esa edad, los TE son algo más frecuentes que los OS. Prácticamente, la incidencia de ambos tipos se iguala en el grupo de edad de 5 a 9 años y, en los 10 a 14 años de edad, la incidencia de los OT supera la de los TE. En estos segundos hay un ligero predominio de varones.

OSTEOSARCOMA

Epidemiología. Es el tumor óseo maligno más frecuente en la infancia y adolescencia, representando el 60% de los tumores óseos malignos y un 5% del total de tumores sólidos infantiles. Tiene una clara preferencia por desarrollarse en las primeras décadas de la vida, de forma que un 8% aparecen en la primera, un 60% en la segunda y un 30% en épocas posteriores. Existe un predominio de varones sobre mujeres de 1,6/1. La localización primaria más habitual es en huesos largos, en sus regiones metafisarias. El fémur es el hueso afecto con mayor frecuencia (40 a 50% de los casos) seguido de tibia (20%) y del húmero (10 a 15%). Con menor frecuencia se observa en mandíbula y maxilar (7%), pelvis (7%) y peroné (4%).

Algunas observaciones apoyan la *asociación entre la velocidad de crecimiento y el OS*. En primer lugar, la incidencia en niñas alcanza el máximo a la edad de 13 años, mientras que la mayor incidencia en niños ocurre entre los 15 y los 17 años de edad, coincidiendo con los distintos patrones de crecimiento. En segundo lugar, se ha especulado que los pacientes con OS tienden a ser más altos que el resto. De todos modos, estas observaciones no han sido siempre contrastadas por otros estudios. A pesar de que existen algunos *factores externos*, tal como la radiación o la exposición a agentes alquilantes, y algunos *factores genéticos* predisponentes, como el retinoblastoma hereditario, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Rothmund-Thompson, la mayor parte de OS ocurren de forma esporádica o espontánea. A diferencia de los adultos, en los que más del 25% de OS aparecen en condiciones óseas patológicas, como la enfermedad de Paget o la displasia fibrosa, la mayor parte de OS pediátricos se originan espontáneamente en áreas sin ninguna anormalidad. En los pacientes sobrevivientes de retinoblastoma, la incidencia aumentada de OS se limita casi exclusivamente al grupo de pacientes con enfermedad bilateral, esto es, con mutación germinal del gen retinoblastoma-1 (RB1). Este grupo de pacientes con retinoblastoma hereditario tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias secundarias no oculares, independientemente del uso de radioterapia. La incidencia acumulativa estimada de segundas neoplasias a los 50 años es del 51% en sobrevivientes de retinoblastoma hereditario, y 5% en sobrevivientes de retinoblastoma no hereditario. El OS es la neoplasia secundaria más común en estos pacientes, y representa el 44% de los casos.

Cuadro 24.8.1. Tasas de incidencia de tumores musculoesqueléticos ajustadas para la edad, por 1.000.000 de habitantes menores de 18 años. Datos SEER 1975-2002

Diagnóstico/edad (años)	*< 1*	*1-4*	*5-9*	*10-14*	*15-19*
Todos	223,9	188,3	197,9	118,0	198,4
Óseos	***0,4***	***1,4***	***5,0***	***12,8***	***15,0***
Osteosarcoma	0	0,5	2,4	7,4	8,3
Condrosarcoma	0	0	0,1	0,6	1,3
Sarcoma de Ewing	***0,2***	***0,7***	***2,3***	***4,3***	***4,8***
Otros tumores óseos	0,2	0,1	0,2	0,5	0,6
Sarcoma de partes blandas	14,6	9,7	8,7	10,9	15,6
Rabdomiosarcoma	5,7	6,7	4,9	3,0	3,6
Fibrosarcoma/tumores fibromatosos	4,7	1,3	1,4	3,5	5,5
Otros específicos	3,5	1,1	1,7	3,1	4,6
Inespecíficos	0,7	0,6	0,7	1,4	1,8

Biología. Alteraciones en distintos componentes del sistema de control del ciclo celular, en particular las vías de supresión de tumores de los genes *TP53* y *RB1*, parecen caracterizar la ontogenia del OS. De hecho, la mayor parte de los casos tienen algún tipo de inactivación combinada de ambas vías. Estudios sobre el gen *RB1* han demostrado que existen alteraciones de dicho gen en un 80% de los casos, y también están descritas otras alteraciones que pueden dar lugar a una inactivación secundaria del *RB1*. Sin embargo, la ontogenia es compleja y requiere de otras alteraciones genéticas distintas a la pérdida de función del *RB1*. Entre un 25 y un 50% de casos tienen alteraciones estructurales en 17p13, donde se halla el gen supresor de tumores *TP53*, cuyas mutaciones son frecuentes. Evidencia adicional sobre el papel del gen *TP53* en la patogénesis del OS incluye la predisposición por parte de pacientes con la mutación germinal del *TP53* a desarrollar este tumor. Otras alteraciones genéticas asociadas a la vía del *TP53* incluyen la amplificación del gen *MDM-2*, cuya producto de trascripción es importante en la regulación de la función del p53. Finalmente, se ha observado pérdida alélica al nivel de otros cromosomas como 3q, 13q, y 18q en un 75%, analizado su cariotipo, lo cual sugiere la presencia de por lo menos dos genes supresores de tumores involucrados en la patogénesis y progresión del OS. Existen evidencias preclínicas de que la vía de señalización de Fas puede estar implicada en el desarrollo de sus metástasis.

Diagnóstico

El *diagnóstico clínico* registra en muchos casos antecedentes traumáticos; la sintomatología incluye signos inflamatorios en la zona afecta, dolor, fiebre y, excepcionalmente, fractura espontánea (Fig. 24.8.1 y Lámina de color XII.7). La *radiología* típica muestra imágenes osteolíticas y osteoblásticas, con destrucción de la cortical y afectación de los tejidos blandos (imagen en rayos de sol) (Fig. 24.8.2). La exploración torácica debe ser meticulosa, al ser el pulmón asiento de la mayoría de las metástasis (Fig. 24.8.3). El estudio debe comprender la arteriografía selectiva tumoral, gammagrafía ósea, TC local y pulmonar, y estudio seriado de las fosfatasas alcalinas que ofrecen un dato de valor pronós-

Figura 24.8.1. Paciente con osteosarcoma distal de fémur en fase evolucionada del proceso, que presenta una fractura patológica.

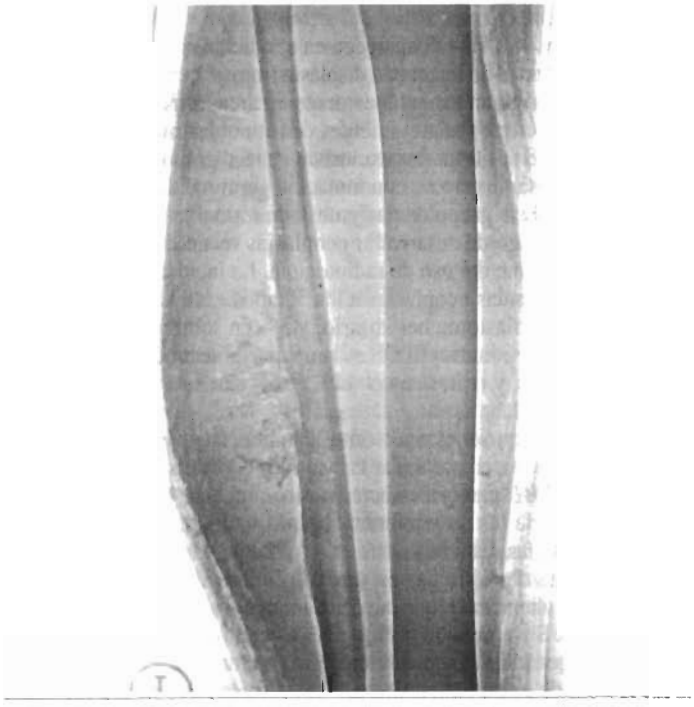


Figura 24.8.2. Osteosarcoma del tercio medio del peroné en el que se observa una alteración de la cortical con infiltración de partes blandas en forma de rayos de sol.

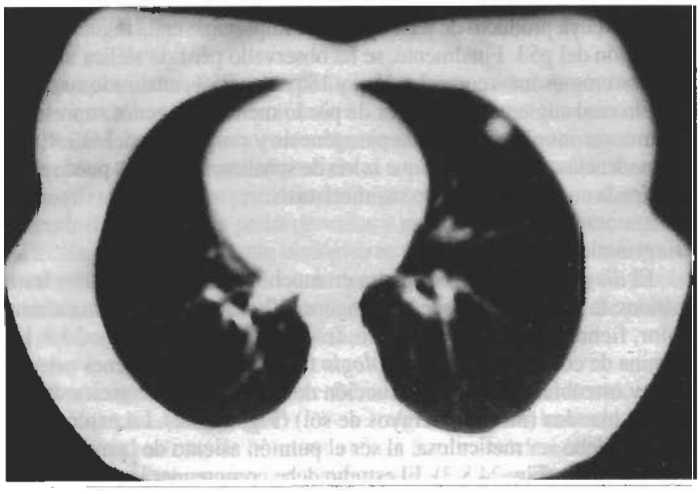


Figura 24.8.3. Lesión nodular pulmonar en una adolescente afecta de osteosarcoma.

tico. La *anatomía patológica* está caracterizada por la presencia de un estroma fusiforme con producción de osteoide. Histológicamente, los OS convencionales se pueden subdividir en tres grupos, en función del tipo celular predominante. Aproximadamente un 50% son osteoblásticos ya que el elemento extracelular predominante es osteoide, mientras que un 25% son condroblásticos, con un componente cartilaginoso predominante. Finalmente, un 25% de los casos tienen un patrón similar a los fibrosarcomas y, por ello, se denominan fibroblásticos. Datos recientes sugieren que los pacientes con tumores de histología fibroblástica tienen mejor respuesta histológica y mejor pronóstico que con histología osteoblástica o condroblástica. Las formas parostal y periosteal son consideradas de bajo grado de malignidad y se comportan como una enfermedad más benigna, requiriendo exclusivamente tratamiento quirúrgico.

Factores pronósticos. El factor adverso más importante es la presencia de metástasis. Asimismo, la localización del tumor es importante; pacientes con tumores primarios de la tibia o el fémur distal parecen tener un pronóstico más favorable que los primarios de tronco, lo cual confirma la importancia de la resección completa en el tratamiento de esta neoplasia. Para pacientes con enfermedad localizada, los factores asociados a un mal pronóstico incluyen las medidas de carga tumoral, como el tamaño del tumor, o los niveles de fosfatasa alcalina o LDH, así como medidas biológicas como la pobre respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria, la hiperdiploidía, o la expresión aumentada de glicoproteína P o Ki-67. El porcentaje de necrosis tumoral después de la quimioterapia parece ser el factor pronóstico más consistente e importante en pacientes con enfermedad localizada. Una respuesta favorable (más de un 90% de necrosis tumoral) se correlaciona con una supervivencia excelente. Pacientes con una respuesta inferior al 90% son de peor pronóstico.

Tratamiento del osteosarcoma

En el momento del diagnóstico, los mejores métodos de detección de metástasis solamente detectan enfermedad a distancia en un 10-20% de los casos. Sin embargo, sin un tratamiento adecuado, la mayor parte de los pacientes que aparentemente sólo tienen enfermedad localizada desarrollarán metástasis en 1 año si solamente reciben tratamiento local. Esto significa que existen micrometástasis en el momento del diagnóstico en la mayoría. El mal pronóstico asociado inicialmente a los pacientes tratados exclusivamente con terapia local tomó un giro beneficioso cuando se introdujo la quimioterapia en los esquemas de tratamiento en los años 1980. Con un tratamiento multidisciplinario adecuado, un 60-70% de los enfermos con OS localizado pueden ser curados. Sin embargo, un uso inapropiado de los estudios diagnósticos y una terapia subóptima pueden comprometer irrevocablemente las posibilidades de curación. Consecuentemente, es muy importante que los pacientes sean tratados en centros especializados que puedan proveer todas las facetas del tratamiento multidisciplinario.

En la enfermedad localizada el tratamiento consiste en una quimioterapia agresiva seguida de resección quirúrgica "en bloque" del tumor primario junto con medidas reconstructivas que permitan la conservación del miembro afecto (Fig. 24.8.4). La poliquimioterapia consta de metotrexato en altas dosis, seguido de rescate con ácido folínico, junto con combinaciones secuenciales de bleomicina, ciclofosfamida, ifofosfamida, actinomicina D, cisplatino y adriamicina. La duración del tratamiento se prolonga alrededor de 12 meses.

Cirugía. El objetivo de la cirugía es conseguir la resección del tumor a la vez que preservar la mejor función posible. El control local solamente se puede conseguir con márgenes de resección completos. De acuerdo con las definiciones de Enneking, una resección completa implica una extirpación completa del tumor (incluyendo la cicatriz de la biopsia) rodeado de un manguito de tejido normal no afectado. En función de la situación anatómica individual, esto puede ser conseguido bien mediante técnicas ablativas, como la amputación o la desarticulación, una plastia de rotación o mediante una cirugía de conservación de la extremidad. En el OS localizado, a diferencia de otros sarcomas, la posibilidad de conseguir una remisión quirúrgica es muy importante para la curación. En el pasado, ha existido una controversia sobre la idoneidad de la cirugía de

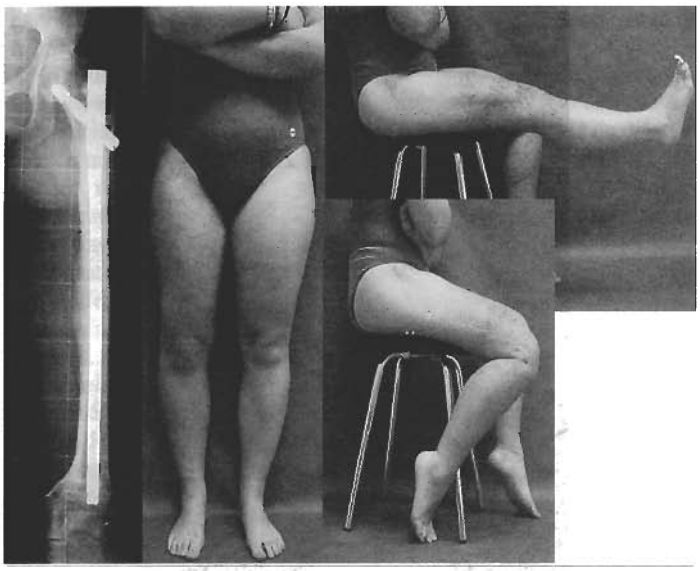


Figura 24.8.4. Técnica de reconstrucción funcional en una paciente afecta de un osteosarcoma de fémur que fue resecado en bloque, implantándose un injerto sobre prótesis metálica.

preservación frente a la amputación; sin embargo, en la actualidad, con los tratamientos modernos, el tipo de cirugía no parece tener un impacto en el pronóstico; la incidencia de recaídas locales es de un 4-10% de los pacientes, y no parece haber diferencias entre la cirugía ablativa y la cirugía de conservación. La *amputación* está reservada para casos en que el tumor primario no es resecable. Como resultado de la quimioterapia neoadyuvante, ingeniería biomecánica y estudios de imagen, aproximadamente un 80% de los pacientes van a ser candidatos a la cirugía de preservación. Los resultados funcionales a largo plazo deben ser cuidadosamente comparados con los obtenidos con la amputación. Complicaciones de la cirugía de conservación incluyen infecciones, falta de unión, fractura y articulaciones inestables.

Quimioterapia. Antes de la introducción de la quimioterapia adyuvante, más del 80% de los pacientes desarrollaban enfermedad metastásica. Los primeros estudios utilizando agentes únicos empezaron en los años 1960 y 1970, y establecieron, en forma no randomizada, el papel de la quimioterapia. Respuestas a agentes quimioterápicos únicos, como las altas dosis de metotrexato o doxorrubicina, fueron descritas en un 20-40% de los pacientes con enfermedad metastásica. Sin embargo, la prueba final demostrando la importancia del tratamiento sistémico no se estableció definitivamente hasta la publicación de los resultados del estudio multiinstitucional MIOS, que randomizó a pacientes con cirugía solamente o cirugía y quimioterapia. Desde entonces, distintas combinaciones de compuestos de *platino*, *doxorrubicina* y *altas dosis de metotrexato*, han formado la base del tratamiento que consigue la curación del 50-75% de los pacientes con enfermedad localizada.

Enfermedad metastásica. Aproximadamente un 20% de los pacientes tienen metástasis macroscópica en el momento del diagnóstico, y su pronóstico es malo. El tratamiento debe incluir quimioterapias preoperatoria y postoperatoria intensivas, y resección, tanto del tumor primario como de las metástasis. Los protocolos contemporáneos incorporan *ifosfamida* o la *combinación de ifosfamida con etopósido*, además de *metotrexato*, *doxorrubicina* y *cisplatino*; han reportado normalidad a los 2 ó 5 años del 25-45%, si bien es necesario un seguimiento más prolongado. Algunos autores han investigado el uso de quimioterapia de altas dosis y rescate autólogo de células hematopoyéticas. Si bien esta modalidad es factible, no parece que tenga ventaja sobre el tratamiento convencional.

Osteosarcoma en recaída. Se recomienda un abordaje quirúrgico muy agresivo. La supervivencia después de recaída a los 5 años en pacientes con resección completa de todo el tumor macroscópico es cercana al 30-40%, mientras que es del 0% si no es resecable. El papel de la quimioterapia parece limitado a los casos con enfermedad no resecable. Los factores pronósticos después de recaída incluyen la presencia de metástasis pulmonares aisladas, recaídas tardías (> 24 meses) y bajo número de lesiones pulmonares.

SARCOMA DE EWING

Epidemiología. La actualmente conocida como familia de tumores de Ewing (FTE) está formada por las diferentes entidades clínico-patológicas denominadas como sarcoma o tumor óseo de Ewing (TOE), sarcoma de Ewing extraóseo (EOE), neuroepitelioma periférico primitivo o tumor neuroectodérmico periférico primitivo (PNETp) y el tumor de Askin (PNET de pared torácica, véase Fig. 12 en Lámina de color XII). Estudios basados en el análisis citogenético, de genética molecular, cultivo tisular e inmunohistoquímica, indican que todos ellos derivan de una misma célula madre (*stem*) primordial. Su incidencia representa del 1,4 al 1,8 por 100 de todos los procesos malignos en niños de raza blanca menores de 15 años de edad. Su incidencia en esta raza es universalmente uniforme: de 2,2 a 3,1 casos por millón de habitantes < de 15 años/año y de 3,9 a 5,4 entre los 15 y 19 años. Tanto en niños de raza negra como amarilla se ha detectado una incidencia muy inferior (0,4/10^6/año en < 19 años) 9 veces menor que en la raza blanca, sin que este fenómeno haya quedado explicado. Tiene una clara predilección por desarrollarse en la segunda década de la vida (64%), respecto a la primera (24%) o la tercera década (9%). Su diagnóstico es excepcional por debajo de los 5 años y por encima de los 30 años. No existen diferencias por sexo hasta la edad de 13 años; durante la adolescencia, de los 13 a los 19 años, la incidencia en varones duplica a la observada en mujeres. Su etiología es desconocida. A diferencia de otros tumores pediátricos, no se ha encontrado asociación con síndromes congénitos. Si bien su incidencia se incrementa entre los 13 y 19 años, no parece existir una asociación consistente con la altura, peso o edad durante el estirón de la pubertad.

Histogénesis. Hoy en día se considera su origen citogenético en células pluripotenciales procedentes de la cresta neural, desechando otras posibilidades como son el mesénquima, endotelio o pluripotenciales hematopoyéticas. Dicho origen neural se basa en criterios inmunocitoquímicos, citogenéticos y de investigación molecular. La capacidad que presentan las células malignas de sintetizar acetilcolina transferasa, enzima esencial para la síntesis de acetilcolina, junto con la falta de síntesis de precursores adrenérgicos, sitúa su origen en células primordiales parasimpáticas postgangliónicas, situadas en condiciones normales a lo largo del SNA parasimpático. Al contrario que los neuroblastomas, que expresan una amplificación del N-myc, los FTE presentan una elevada expresión de c-myc ARN, con o sin amplificación del gen.

Citogenética y genética molecular. Se han identificado múltiples translocaciones cromosómicas no randomizadas, que dan idea de posibles mecanismos genéticos de malignización. Estas translocaciones interrumpen genes específicos y los recombinan creando nuevos genes de fusión, que se expresan y codifican proteínas, combinando dominios funcionales habitualmente encontrados en moléculas separadas; su producción muestra una gran especificidad tumoral, así como una presencia casi constante por lo que su caracterización es de gran valor para la comprensión de la biología tumoral, su diagnóstico e incluso apuntan como posibles dianas terapéuticas. Los FTE presentan cinco translocaciones recíprocas bien caracterizadas. Aproximadamente un 85% de casos presentan la t(11;22)(q24;q12). A nivel molecular, el cromosoma 22 se rompe en q12, dentro de un gen denominado EWS (por *Ewing's sarcoma*) y el cromosoma 11 en q24 dentro de un gen denominado FLI1 (gen homólogo del *Friend leukemia virus integration site 1*). En este reordenamiento, la porción distal de FLI1 se yuxtapone con la porción proximal de EWS creando un nuevo gen de fusión EWS-FLI1. La nueva proteína codificada contiene el dominio amino-terminal de EWS y la región carboxiterminal de FLI1, dando origen a una nueva proteína con una función transformante. La segunda translocación más frecuente es la EWS-ERG [t(21;22)(q22,q12)], lo cual ocurre en un 10% de FTE. Las proteínas quiméricas EWS-FLI1 y EWS-ERG tienen capacidad de modificar el patrón

Cuadro 24.8.2. Translocaciones características y su frecuencia en FTE

Translocaciones tumorales	*Alteración cromosómica*	*Frecuencia*
EWS-FLI1	***t(11;22)(q24;q12)***	***85%***
• Tipo 1	EWS exon 7/FLI1 exon 6	60/70%
• Tipo 2	EWS exon 7/FLI1 exon 5	20/25%
• Otros	EWS exon 10/FLI1 exon 5	6%
	EWS exon 10/FLI1 exon 6	4%
	EWS exon 10/FLI1 exon 8	2%
	EWS exon 9/FLI1 exon 7	2%
	EWS exon 9/FLI1 exon 4	2%
	EWS exon 7/FLI1 exon 8	2%
	Otros	< 2%
EWS-ERG	***t(21;22)(q22;q12)***	***5-10%***
• Tipo 1	EWS exon 7/ERG exon 6	60%
• Otros	Otros	40%
EWS-ETV1	***t(7;22)(p22;q12)***	***< 1%***
EWS-EIAF (ETV4)	***t(17;22)(q22;q12)***	***< 1%***
EWS-FEV	***t(2;22)(q33;q12)***	***< 1%***

de crecimiento celular *in vitro*. En cultivos de fibroblastos, las células adquieren propiedades tumorales. Además, EWS-FLI1 es capaz de cooperar con otros factores de trascripción, como el receptor del IGF-1, necesario para la transformación maligna de fibroblastos. Otras translocaciones se muestran en el Cuadro 24.8.2. Más alteraciones cromosómicas se refieren a las trisomías 8 y 12 y deleción (cromosomas 22, 16q y 1p36). Estas alteraciones afectan a locus específicos, dando origen a disfunciones en genes supresores tumorales, reguladores del ciclo celular, indicadores de vías de transducción y genes todavía no identificados. La deleción homocigota del CDKN2A (p16, INK4) ha sido descrita en un 18 a 30% de FTE y mutaciones del p53 en un 5 a un 20%.

Diagnóstico

Una mayoría de pacientes consultan por presentar un cuadro clínico caracterizado por *dolor*, *palpación de una masa*, *presencia de una zona de aparente inflamación y fiebre*, de intensidad moderada pero persistente (véanse Figs. 5 y 6 en Lámina de color XII). El dolor se constata en un 70 a 95% de casos, siendo el síntoma principal. La presencia de una masa palpable se observa en un 60 a 75%, siendo más evidente en las localizaciones de extremidades, especialmente en las distales y en los primarios de pared torácica (*tumor de Askin*). La fiebre aparece en un 25% de casos y habitualmente indica la coexistencia de una lesión muy voluminosa con presencia de enfermedad sistémica diseminada o bien la reiniciación de una recidiva tumoral. A nivel del primario es muy frecuente la necrosis tisular y focos de hemorragia que inducen el desarrollo de edema e inflamación de tejidos blandos peritumorales, obligando a hacer un diagnóstico diferencial con una infección. En un 15% de primarios llega a observarse una *fractura patológica*. Además del dolor local ocasionado por el tumor primario, también son frecuentes los dolores irradiados, especialmente en localizaciones pélvicas y en cuerpos vertebrales, así como la existencia de múltiples focos de dolor en formas metastásicas de la enfermedad. Con cierta frecuencia se observa un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico en los FTE. Mientras que el tiempo medio de diagnóstico en lesiones periféricas se sitúa en 3 meses, en lesiones pélvicas llega a los 10 meses. Estos retrasos justifican que se observe el mayor grado de desnutrición que, por causa tumoral, se observa en pacientes oncológicos pediátricos.

Existen diferencias importantes en la distribución de la localización del tumor primario dependientes del subtipo histopatológico dentro de la familia de tumores Ewing. TOE, que representa un 70% de FTE, en un 53% de casos se localiza en extremidades y en un 47% afecta a huesos de localización axial. Dentro de las extremidades, un 53% son distales respecto a codo y rodilla y un 47% son proximales. Dentro de las localizaciones axiales, las más frecuentes son las de pelvis (45%), seguidas de las de pared del tórax (34%), huesos de la columna vertebral (12%) y cabeza y cuello (9%). EOE comprende un 10% del total. De éstos, un 36% se desarrollan en partes blandas de extremidades y un 64%, en el tronco. Un 20% de FTE son PNETp. La localización más frecuente es la axial (74%), siendo un 60% de ellos de pared torácica o tumor de Askin, y el 40% en otras localizaciones centrales. Los PNETp tienen una menor incidencia en extremidades, siendo del 26%.

Figura 24.8.5. Sarcoma de Ewing de tibia. Se observa una gran destrucción del hueso primario sobre el que asienta el tumor.

La *exploración radiológica* muestra lesión osteolítica difusa, de bordes mal definidos y aspecto moteado; la elevación perióstica, que se produce por neoformación ósea, da la imagen característica en "capas de cebolla", existiendo asimismo afectación de los tejidos blandos (Fig. 24.8.5). Es obligada TC local y pulmonar, siendo conveniente el estudio de catecolaminas y fosfatasas alcalinas séricas y la gammagrafía ósea con tecnecio. La *biopsia de la lesión primitiva* es inexcusable para confirmar el diagnóstico, ante la existencia de otros procesos óseos que puedan plantear un diagnóstico diferencial (neuroblastoma, osteosarcoma, osteomielitis). La biopsia del tumor se completará con la de los tejidos blandos y zonas ganglionares adyacentes. Microscópicamente muestra gran celularidad con células mal delimitadas, de citoplasma pálido, cromatina fina y núcleos redondos con pequeños nucléolos, siendo característica su gran actividad por la tinción del PAS. El diagnóstico diferencial de este tumor, como del OS, debe ser planteado a menudo con otros *tumores de células redondas en la infancia*, que comprenden: sarcoma de Ewing, osteosarcoma de células pequeñas, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, linfoma o condrosarcoma mesenquimal. El ME determina sus características ultraestructurales, siendo también útiles los métodos inmunohistoquímicos (marcadores hematopoyéticos, proteínas del citoesqueleto, marcadores neurales).

Factores pronósticos. Unos guardan relación con aspectos biológicos de la enfermedad, mientras que otros pertenecen al ámbito de los programas terapéuticos. Localización y tamaño del tumor primario, edad al diagnóstico y sexo se han relacionado con el pronóstico. Las localizaciones centrales (cráneo, clavícula, vértebra y costilla), proximales de extremidades y pelvis se asocian con un pronóstico menos favorable. Asimismo un volumen del tumor primario mayor de 200 mL, una extensión a partes blandas mayor de 1 cm o un diámetro de la lesión principal superior a 10 cm se han relacionado con un peor pronóstico. Los tumores grandes tienden a ocupar localizaciones de mal pronóstico. Los niños menores de 15 años tienen mejor pronóstico, lo mismo que las niñas. Fiebre, anemia y valores elevados de LDH son de mal pronóstico. Todos estos datos se relacionan con la existencia de una elevada masa tumoral y con enfermedad metastásica que, si existe en el momento del diagnóstico, determina un mal pronóstico: a los 5 años para enfermedad localizada es 70%, mientras en la metastásica es menor del 30%. La presencia

exclusiva de metástasis pulmonares es de mejor pronóstico que la de metástasis óseas o de médula ósea.

Tradicionalmente se ha establecido una diferenciación anatomopatológica entre el sarcoma de Ewing clásico (patrón celular con mínima diferenciación) y los PNETs (patrón celular con evidencia de diferenciación neural o neuroepitelial).Sin embargo, bajo un punto de vista pronóstico, no existen tales diferencias. El estudio molecular de los diferentes transcritos de fusión resultantes de la translocación t(11;22) revela que el trascrito tipo I EWS-FL1, en pacientes con enfermedad localizada, es de buen pronóstico. La persistencia de transcritos de fusión en sangre periférica o en médula ósea, detectados mediante RT-PCR, una vez alcanzada la remisión clínica, se ha relacionado con un mayor riesgo de recidiva. *Sobreexpresión de la proteína p53 y alteraciones citogenéticas adicionales* a la t(11;22), especialmente la pérdida 16q, se relacionan con un pronóstico especialmente desfavorable. La actividad telomerasa en células del tumor primario obtenidas al diagnóstico no se relaciona con el pronóstico; sin embargo, medida durante el tratamiento y en el seguimiento posterior en células de sangre periférica, la persistencia de una actividad elevada se correlaciona con un mal pronóstico. Si el tumor primario es resecable, tanto completa como con enfermedad mínima residual en lecho tumoral, se considera de buen pronóstico. El *análisis de la pieza quirúrgica resecada* tras haber recibido un tratamiento adyuvante preoperatorio proporciona datos con valor pronóstico. El hallazgo de una necrosis total o la ausencia de enfermedad residual tras la administración de quimioterapia neoadyuvante se ha relacionado con un buen pronóstico. El efecto de la adición de la quimioterapia a los tratamientos locales (cirugía más radioterapia) como factor pronóstico favorable ha quedado extensamente documentado: desde cifras inferiores al 20% de supervivencia alcanzables con tratamiento exclusivamente local, con la adición de la quimioterapia se alcanzan supervivencias a 5 años del 70%.

Tratamiento

En su descripción inicial como "endotelioma difuso del hueso", Ewing señaló, entre otras características de este tumor, su "elevada sensibilidad al radio". Durante los siguientes 50 años, la radioterapia continuó siendo predominante, si bien un 80% de los pacientes fallecieron por recidiva local o por enfermedad metastásica durante los 2 años siguientes al diagnóstico. El abordaje terapéutico actual busca la curación del paciente preservando la funcionalidad del segmento corporal afecto y la minimización de efectos secundarios tardíos. Contempla un enfoque multidisciplinario, basado en: a) dado que los FTE son enfermedades malignas de carácter sistémico en el momento del diagnóstico, su abordaje terapéutico requiere un adecuado control local de la enfermedad macroscópica, junto con un control sistémico de las micrometástasis. b) El control local de la enfermedad macroscópica ha de ser multidisciplinario, combinando según necesidades cirugía, radioterapia y quimioterapia. La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y las posibilidades quirúrgicas determinarán las dosis y campos de radioterapia. Las medidas de control local no deben comprometer el control sistémico. c) El control sistémico de micrometástasis debe realizarse mediante una pauta de poliquimioterapia cíclica, intensiva, compuesta por agentes de la máxima actividad antitumoral conocida. d) El tratamiento ha de adaptarse a las características de cada paciente, teniendo en cuenta la localización del tumor primario, tamaño de la lesión, estadiaje y posibilidades terapéuticas según edad. En la práctica el tratamiento de pacientes con *enfermedad localizada* se basa en la aplicación de *radioterapia con megavoltaje* a dosis muy elevadas (hasta 6.000 rad o 60 Gy en la zona central del tumor), seguida de *poliquimioterapia* con la asociación de actinomicina D, adriamicina, ciclofosfamida y vincristina o, más recientemente, con la combinación de ifosfamida y etopósido. La *combinación de cirugía, radiación y quimioterapia* permite una curación entre el 60 y el 80% de los pacientes a los cinco años. Los pacientes con enfermedad localizada en pelvis tienen un peor pronóstico ya que resulta difícil una radiación adecuada del campo afecto. Deben ser tratados con quimioterapia, cirugía y resección de la lesión seguida de intensificación de la quimioterapia.

El pronóstico de la *enfermedad metastásica* es malo, con supervivencia a tres años inferior al 30%. El tratamiento con pautas intensivas de quimioterapia, más radioterapia sobre los focos donde se localice la enfermedad macroscópica, combinando cirugía sobre lesiones resecables, permite alcanzar la remisión completa en un elevado porcentaje de casos. No obstante, las tasas de curación no superan el 20% a largo plazo. Los pacientes con metástasis exclusivas en pulmón o pleura tienen un mejor pronóstico, alcanzando tasas de curación del 30%. Deben ser tratados con irradiación pulmonar a bajas dosis. Los pacientes con metástasis en hueso o médula ósea tienen una probabilidad de curación del 20 al 25%, siendo menor en formas combinadas de hueso/médula ósea y pulmón (15%).

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Los sarcomas de partes blandas (SPB) de la infancia son un grupo heterogéneo de enfermedades malignas, que se originan a partir del tejido mesenquimal primitivo y que pueden desarrollarse en cualquier localización de la economía. Las células mesenquimales pluripotenciales se comprometen y diferencian hacia líneas celulares normales, dando lugar a tejidos bien diferenciados, como son el músculo esquelético y el liso, grasa, tejido fibroso, hueso y cartílago. La transformación maligna de estas líneas celulares da lugar a: fibrosarcoma (tejido fibroso), liposarcoma (tejido adiposo), leiomiosarcoma (músculo liso), rabdomiosarcoma (músculo estriado), angiosarcoma y hemangiopericitoma maligno (vasos sanguíneos), sarcoma sinovial (tejido sinovial) y condrosarcomas (cartílago). Tumores derivados de tejidos del sistema nervioso periférico también son incluidos en el apartado de sarcomas de partes blandas, como es el caso del schwannoma maligno y el sarcoma de Ewing extraóseo.

Incidencia. Los SPB son un 6-7% de todos los tumores infantiles y en cada grupo de edad considerado, con tasas brutas y ajustadas del orden de 9 a 11 casos por millón, la mayor incidencia está en los primeros años de vida. Los rabdomiosarcomas (RMS) forman el principal grupo, con aproximadamente dos tercios de los SPB, presentan las tasas específicas más altas en el grupo de 1-4 años y predominan en el sexo masculino. El resto de los grupos y tipos de SPB presentan incidencias muy bajas. Así, el sarcoma de Kaposi, con 7 casos entre 53.717 registrados es extremadamente raro en los niños y niñas europeos. Los fibrosarcomas y neurofibrosarcomas son 1 caso por millón, presentan la incidencia más alta en el primer año de vida, seguida de una fuerte caída y un repunte a partir de los 8-10 años. La miscelánea de otros SPB especificados es 2 casos por millón en conjunto y presenta una distribución por edad similar a la del grupo de fibrosarcomas.

RABDOMIOSARCOMA

Ha sido expuesto en el capítulo 19.9.

OTROS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Epidemiología. La *International Classification of Childhood Cancer* divide los SPB en cinco subcategorías: a) rabdomiosarcoma (incluye embrionario y alveolar); b) fibrosarcoma (tumores malignos fibromatosos y tumores de vaina del nervio periférico); c) sarcoma de Kaposi; d) otros sarcomas específicos, entre los que incluyen el sarcoma sinovial, tumores malignos de vasos sanguíneos, miomatosos, lipomatosos y el sarcoma de Ewing extraóseo; e) sarcomas inespecíficos. De acuerdo con los datos publicados por la SEER, la incidencia total de SPB en menores de 20 años es de 11 casos por millón y por año, lo cual representa el 7% de todos los tumores malignos que afectan a esta población. De ellos un 40% fueron rabdomiosarcomas; un 29% se corresponden con la subcategoría de fibrosarcoma; un 21% son sarcomas específicos y un 10% son sarcomas inespecíficos. El sarcoma de Kaposi es una entidad asociada con la infección por VIH y es extremadamente infrecuente en este grupo de edad.

La incidencia de los diferentes subtipos de SPB varía considerablemente con la edad. El *subgrupo rabdomiosarcoma* representa un 60% del conjunto de los SPB en menores de 5 años, pero su frecuencia relativa disminuye en cada grupo de etario de 5 años sucesivamente, llegando

Cuadro 24.8.3. Translocaciones y aberraciones cromosómicas frecuentes en SPB de categoría no-rabdomiosarcoma

Entidad patológica	*Translocación cromosómica*	*Genes translocados*	*Otras aberraciones cromosómicas*
Dermatofibrosarcoma	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB	
Fibrosarcoma infantil	t(12;15);+11; también +8, +17, +20	ETVG(TEL)/NTRK3	
Neurofibrosarcoma			Deleción 17q11.2
Histiocitoma fibroso maligno			19p+, ring chromos.
Hemangiopericitoma	t(12;19)(q13;q13.3) y t(13;22)q22;q13.3)		
Sarcoma alveolar de partes blandas	t(x;17)(p11.2;q25)	ASPL/TFE3	
Leiomiosarcoma	t(12;14)		
Sarcoma sinovial	t(x;18)(p11.2;q11.2)	SYT/SSX	
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22)(q22;q12)	EWS-CHN	
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	ATF1/EWS	
Liposarcoma mixoide	t(12;16)(q13;p11)	FUS/CHOP	
Tumor desmoplásico	t(11;22)(p13;q12)	WT1/EWS	

a representar tan sólo un 23% de los sarcomas en la edad de 15 a 19 años. El patrón opuesto lo ocupan las subcategorías no-rabdomiosarcoma que, partiendo de un 40% en los niños de menor edad, alcanzan el 77% de casos en los más mayores. La *subcategoría de fibrosarcoma* incluye los siguientes diagnósticos: dermatofibrosarcoma ($1{,}0/10^6$), histiocitoma fibroso maligno ($0{,}8/10^6$), fibrosarcoma ($0{,}6/10^6$), tumor de vaina nerviosa periférico maligno ($0{,}6/10^6$) y fibrosarcoma infantil ($0{,}2/10^6$). Todos ellos, excepto el fibrosarcoma infantil, se observan en el niño y en el adulto. El fibrosarcoma infantil sólo se ha descrito en menores de 5 años de edad. Respecto a la subcategoría de otros sarcomas específicos, el más común es el sarcoma sinovial ($0{,}7/10^6$), seguido del sarcoma de Ewing extraóseo ($0{,}4/10^6$) y el leiomiosarcoma ($0{,}3/10^6$). Con menor frecuencia se observan los tumores de vasos sanguíneos, liposarcomas y sarcoma alveolar de partes blandas. Exceptuando el mesenquimoma maligno y el hemangiopericitoma maligno, que muestran una mayor incidencia en menores de 5 años, el resto de entidades del subgrupo tienen una clara predilección por pacientes de mayor edad. Las tasas de incidencia son muy altas en el primer año de la vida para, posteriormente, caer y permanecer estables durante 10 años; posteriormente, sufren un progresivo incremento, fundamentalmente a expensas del grupo de sarcomas no-rabdomiosarcoma. Tienen una especial incidencia durante el primer año de la vida el fibrosarcoma infantil, el fibrosarcoma, sarcomas inespecíficos (22%), el hemangiopericitoma (5%) y el mesenquimoma maligno (5%). Las tasas de incidencia por sexo indican un ligero predominio en el varón (11,8 *versus* $10{,}3/10^6$ en < 20 años). No existen diferencias raciales reseñables.

Etiología y genética. Se han descrito *factores genéticos y ambientales* relacionados con el desarrollo de SPB en niños. Es bien conocida la predisposición a desarrollar sarcomas de partes blandas en pacientes afectos del síndrome de Li y Fraumeni. Se ha relacionado con una pérdida de heterocigosidad que determina una alteración en el gen supresor tumoral p53 y facilidad para desarrollar SPB, sarcomas óseos, tumores de mama, tumores cerebrales y leucemia aguda. Aproximadamente un 4% de pacientes afectos de neurofibromatosis tipo 1 desarrollan tumores malignos de vainas de nervios periféricos (TMVNP), habitualmente tras un largo período de latencia. Son pacientes que presentan deleciones a nivel del cromosoma 17, tanto a nivel del brazo largo como del corto, sugiriendo que la pérdida de heterocigosidad o la presencia de alteraciones homocigotas en dicho cromosoma pudieran estar en relación con la patogénesis de algunos de los sarcomas de partes blandas. Se han descrito translocaciones cromosómicas específicas para determinadas patologías de sarcoma en un elevado número de pacientes (Cuadro 24.8.3). La formación de transcritos quiméricos con poder oncogénico pudiera estar jugando un papel crucial en la oncogénesis de estas entidades malignas. Se ha relacionado el desarrollo de SPB-no-rabdomiosarcoma, principalmente el histiocitoma fibroso maligno, con la aplicación previa de radiaciones ionizantes, y leiomiosarcoma en pacientes afectos de inmunosupresión.

Cuadro 24.8.4. Clasificación histopatológica de los sarcomas de partes blandas en edad pediátrica

- ***I. Tumores fibrosos***
  - Fibromatosis
    - Superficial. Profunda (tumor desmoide)
  - Tumores malignos
    - Fibrosarcoma
      - Congénito o infantil. Tipo adulto
      - Fibrosarcoma inflamatorio (tumores miofibroblástico inflamatorio)
- ***II. Tumores fibrohistiocíticos***
  - Malignidad intermedia
    - Fibroxantoma atípico
    - Dermatofibroma protuberans
    - Fibroblastoma de células gigantes
    - Tumor fibrohistiocítico plexiforme
    - Histiocitoma fibroso angiomatoide
  - Alta malignidad
    - Histiocitoma fibroso maligno
- ***III. Tumores lipomatosos***
  - Liposarcoma
- ***IV. Tumores de músculo liso***
  - Leiomiosarcoma. Leiomiosarcoma epitelioide
- ***V. Tumores músculo esquelético***
  - Rabdomiosarcoma. Ectomesenquimatosa
- ***VI. Tumores de vasos sanguíneos y linfáticos***
  - Malignidad intermedia
    - Hemangioendotelioma
  - Alta malignidad
    - Angiosarcoma. Linfangiosarcoma
    - Sarcoma de Kaposi
- ***VII. Tumores perivasculares***
  - Hemangiopericitoma maligno
- ***VIII. Tumores sinoviales***
  - Sarcoma sinovial
  - Tumor maligno de células gigantes de vaina tendinosa
- ***IX. Tumores mesoteliales***
- ***X. Tumores neurales***
  - Neurofibrosarcoma, schwannoma maligno
  - Tumor de Triton maligno
  - Tumores neuroectodérmicos primitivos
- ***XI. Tumores paragangliónicos***
  - Paraganglioma maligno
- ***XII. Tumores óseos y cartilaginosos extraesqueléticos***
  - Condrosarcoma extraesquelético
- ***XIII. Tumores del mesénquima pluripotencial***
  - Mesenquimoma maligno
- ***XIV. Miscelánea***
  - Sarcoma alveolar de partes blandas. Sarcoma epitelioide
  - Sarcoma de células claras (melanoma de partes blandas)
  - Tumor rabdoide extrarrenal maligno
  - Tumor de células pequeñas desmoplásico
- ***XV. Tumores no clasificados***

Clasificación histopatológica y comportamiento biológico. Los SPB en edad pediátrica se clasifican histológicamente de acuerdo con el tejido celular de origen que recuerden con mayor compatibilidad. Tal como se indica en el Cuadro 24.8.4, el número de entidades histopatológicas es muy numeroso, siendo algunas de escasa relevancia clínica; en todo caso, su enfoque de evaluación diagnóstica y tratamiento se ajusta a los principios generales de todo el grupo de sarcomas. Las entidades más representativas se describen a continuación.

TUMORES DE TEJIDO FIBROSO

Fibromatosis

El concepto de fibromatosis propuesto por Stout cubre un amplio espectro de lesiones fibrosas proliferativas con apariencia microscópica similar, que afectan a diferentes localizaciones anatómicas. Las fibromatosis ocupan una situación biológica intermedia entre las lesiones benignas y los tumores de tejido fibroso maligno. De acuerdo con su localización primaria, se dividen en superficiales y profundas. Todas las fibromatosis tienen una alta tendencia a la recidiva local pero carecen prácticamente de capacidad metastásica.

Fibromatosis digital infantil. Conocida también como fibromatosis digital, es una proliferación fibrosa que se presenta como un nódulo solitario o múltiple localizado en dedos de manos o pies en niños pequeños. Tiene la particularidad de su gran tendencia a la recidiva local tras la cirugía. Histológicamente los nódulos están formados por un tejido fibroso blando rico en miofibroblastos.

Fibromatosis infantil (tipo desmoide). Existen formas maduras e inmaduras. El tipo inmaduro ocurre en los dos primeros años de la vida y consiste en una proliferación difusa de fibroblastos y de tejido adiposo que infiltran el músculo esquelético. El tipo maduro generalmente se desarrolla en niños mayores de dos años de edad y consiste en un crecimiento difuso de haces entrelazados de fibroblastos con cantidades variables de colágeno. Algunos son idénticos a la típica fibromatosis musculoaponeurótica del adulto o tumor desmoide. Tiene una gran tendencia a la recidiva local, pero no metastatiza. Varios estudios han demostrado la existencia de receptores estrogénicos en el citosol de las células desmoides y su respuesta a hormonas sexuales y a antiestrógenos.

Fibromatosis hialina juvenil. Es una alteración genética AR; las lesiones se desarrollan entre los 2 y 5 años de edad como pápulas que evolucionan hacia nódulos y masas en la piel y tejidos subcutáneos de cabeza, espalda y extremidades. Los tumores pueden afectar a las articulaciones y encías e incluso desarrollarse en huesos como múltiples lesiones quísticas, pero no afectan a las vísceras. Clínicamente las manifestaciones musculoesqueléticas pueden ser intensas, con presencia de masas desfigurantes y alteraciones a nivel articular.

Miofibromatosis infantil. Se corresponde con una lesión bien delimitada que puede ser solitaria o multicéntrica que frecuentemente afecta a la piel y puede afectar a los tejidos subcutáneos y profundos incluyendo hueso y vísceras. Un 54% son de carácter congénito y un 90% se desarrollan antes de los dos años de edad. La presencia de una cierta incidencia familiar sugiere un patrón de herencia AR o AD. En un 26% de casos las lesiones son multicéntricas. Las lesiones presentan un centro celular con características de hemangiopericitoma rodeado de una capa de células fusiformes con características de miofibroblastos. El pronóstico depende de la extensión de las lesiones. Las formas multicéntricas se clasifican como múltiples o generalizadas, teniendo estas últimas afectación visceral y un peor pronóstico.

Fibrosarcoma

Es el SPB más frecuente en menores de un año de edad. Se han descrito dos picos de incidencia en este tumor, el primero en menores de 5 años y el segundo en la adolescencia. Existe una ligera predominancia en el varón. Clínicamente se presenta como una masa indolente, de crecimiento lento, que evoluciona durante semanas o meses antes del diagnóstico. Un 40% de casos se desarrollan en las extremidades y un 15% en el tronco. Debido al mejor pronóstico de las formas del lactante algunos autores han optado por clasificar la entidad en fibrosarcoma congénito y fibrosarcoma tipo adulto.

Fibrosarcoma congénito. Es un tumor de baja agresividad, con una incidencia de metástasis menor del 10% de casos y que presenta con frecuencia una translocación t(12;15) que implica la fusión del gen ETV6 (o TEL) con el gen del factor de crecimiento nervioso TRKC. Microscópicamente es un tumor compuesto por una población uniforme de fibroblastos y miofibroblastos, con escaso componente de estroma. Debido a su buena evolución y a la edad de los pacientes, las *recomendaciones terapéuticas* son muy conservadoras. Se ha descrito una citorreducción excelente con quimioterapia no agresiva que permite una resección completa de las lesiones en una mayoría de casos.

Figura 24.8.6. Fibrosarcoma de extremidad inferior que muestra signos de gran agresividad.

Fibrosarcoma tipo adulto. Tiene un comportamiento más agresivo (Fig. 24.8.6). Un 20% de casos presenta enfermedad diseminada al diagnóstico. Histológicamente es un tumor de células fusiformes con un patrón en espiga y que, en ocasiones, resulta difícil de diferenciar de la fibromatosis agresiva. Se han descrito múltiples alteraciones citogenéticas como son las t(X;18), t(2;5) y t(7;22). En general el pronóstico es de mayor gravedad que la forma congénita, con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 60%. Debe ser tratado de acuerdo con criterios de sarcoma de partes blandas de alto grado de malignidad.

Fibrosarcoma inflamatorio. Meis y Enzinger han descrito un tumor de localización mesentérica o retroperitoneal, que han denominado como fibrosarcoma inflamatorio, relacionándolo con la lesión benigna denominada pseudotumor inflamatorio miofibroblástico. De predominio en la infancia, se presenta como una masa con dolor abdominal, anemia, fiebre o con obstrucción intestinal y masas en intestino, mesenterio, retroperitoneo, mediastino o hígado. Pueden formar lesiones múltiples e invadir a través de la pared intestinal hacia la mucosa en forma de masas polipoides ulceradas. La histología recuerda al pseudotumor miofibroblástico inflamatorio, con presencia de fibroblastos, miofibroblastos y células histiocíticas, además de células inflamatorias tipo plasmáticas y algunos linfocitos. No suelen observarse neutrófilos ni eosinófilos. El hamartoma mixoide sería una variante de este tumor.

TUMORES FIBROHISTIOCÍTICOS

Dermatofibrosarcoma protuberans. Tumor de Bednar (neurofibroma estoriforme). Son tumores estrechamente relacionados o quizá variantes de una misma neoplasia. De baja incidencia en la infancia, se ha postulado que representan el producto final de la evolución de los fibroblastomas de células gigantes. Algunos defienden que este tipo de lesiones subcutáneas pediátricas, con aspecto de estera o estora son, en realidad, neurofibromas o tumores de vainas del nervio periférico de poca malignidad.

Histiocitoma fibroso maligno (HFM). Es un SPB muy frecuente en la edad adulta; no así en los niños, en los que representa entre el 5 y el 10% del total de SPB. Suele presentarse como una masa de partes blandas, no dolorosa, de crecimiento lento y larga evolución. Un 20% cursa con dolor

y las formas retroperitoneales asocian sintomatología abdominal. Sus localizaciones más frecuentes son las extremidades, tronco, retroperitoneo y cabeza y cuello. Se ha descrito una mayor incidencia en tejidos irradiados previamente. Con cierta frecuencia se ha descrito como tumor secundario en retinoblastoma, en los tejidos periorbitarios irradiados. Las metástasis son poco frecuentes, pero han sido descritas en pulmón, hueso y ganglios. El estudio citogenético muestra con frecuencia la existencia de cromosomas en anillo y que la presencia de la alteración 19p+ se asocia con una marcada tendencia a la recidiva local y sistémica de la enfermedad. El patrón clásico del HFM muestra una distribución estoriforme de las células tumorales, con un marcado pleomorfismo celular, que resulta patognomónico de esta lesión. Otros subtipos descritos incluyen los patrones mixoide, angiomatoide e inflamatorio. Algunos autores han deslindado el *HFM angiomatoide* del resto y postulan que pudiera corresponder a una entidad propia habida cuenta de que presenta un comportamiento biológico más benigno (incidencia de metástasis inferior al 2% de casos), tiene una edad de presentación característica en menores de 15 años y presenta diferencias de expresión inmunofenotípica e histoquímica. Si bien tanto el papel de la *radioterapia* como el de la quimioterapia necesitan una mejor definición, una mayoría de protocolos contemplan su utilización en forma neoadyuvante o adyuvante a la *cirugía*. En pacientes con tumores resecables se ha demostrado que la adición de radioterapia sobre el lecho tumoral disminuye el riesgo de recidiva local. Las pautas de *quimioterapia* utilizadas, tipo sarcoma, contemplan la combinación de vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y adriamicina o bien ifosfamida y etopósido. El HFM angiomatoide debe ser tratado exclusivamente con medidas locorregionales dada su baja incidencia de metástasis. En caso de diseminación se ha descrito respuesta a la quimioterapia.

TUMORES DE TEJIDO ADIPOSO

Liposarcoma. Su incidencia en la infancia es muy baja. Tiene un predominio por los primeros años de la segunda década de la vida. Se presentan como grandes masas no dolorosas, generalmente en extremidades en la región del muslo a la rodilla; la localización retroperitoneal, tan típica del adulto, no se observa en edad pediátrica. La presencia de metástasis al diagnóstico es baja en comparación con la edad adulta. Hay una marcada tendencia extrapulmonar de las metástasis. La apariencia macroscópica es la de una masa blanco grisácea, blanda, parcialmente encapsulada. Se han descrito cinco subtipos: mixoide, bien diferenciado, fibroblástico, lipoblástico y pleomórfico. Una mayoría de casos se corresponden con el subtipo mixoide (72 a 82%). En niños menores de 2 años es importante diferenciar el liposarcoma del lipoblastoma. El *tratamiento* de elección es la resección quirúrgica. Si el tumor es irresecable de inicio, se utilizan tratamientos neoadyuvantes con radioterapia o quimioterapia para reducirlo y convertirlo en quirúrgico. Se han descrito tasas de respuesta a adriamicina/DTIC del 44%.

TUMORES DE VASOS SANGUÍNEOS

Hemangioendotelioma epitelioide. Es una entidad de grado medio de malignidad con un comportamiento que se sitúa entre el angiosarcoma y el hemangioma. Inicialmente es una lesión solitaria, ligeramente dolorosa, que se sitúa en zonas superficiales o en tejidos profundos. También se han descrito formas primarias en hígado, pulmón o hueso. La mitad de las lesiones crecen a partir de vasos y recuerdan a un trombo organizado. En su comportamiento biológico es relativamente indolente. Weiss y cols. han descrito una incidencia de recidiva local del 13% y de metástasis en los ganglios, pulmón, hígado o hueso, del 31%. Un 50% de pacientes con enfermedad metastásica fallecieron de su enfermedad.

Hemangioendotelioma de células fusiformes. Considerado como un angiosarcoma de bajo grado (Weiss), algunos autores han cuestionado la naturaleza maligna de la lesión. Afecta fundamentalmente a la piel o al tejido subcutáneo superficial de extremidades, pared torácica o abdominal en forma de nódulos bien circunscritos, rojo-azulados. El pico de incidencia está entre la segunda y tercera décadas de la vida. Las lesiones múltiples son más recidivantes que las solitarias. Crece de forma lenta con tendencia a la afectación de grandes extensiones corporales si no se tratan adecuadamente. Se asocia a otros procesos como la enfermedad de Milroy, el síndrome de Maffucci o el angiosarcoma. El *tratamiento* se basa en la resección quirúrgica.

Angioblastoma de células gigantes. Lesión congénita y de baja frecuencia, muestra un patrón de crecimiento infiltrativo extenso.

Hemangioendotelioma kaposiforme. Es un tumor vascular pediátrico raro con una histología intermedia entre el sarcoma de Kaposi y el hemangioma capilar. La mayoría de casos ocurren en la primera década de la vida y se presentan como una masa de partes blandas. Las localizaciones preferentes son extremidades, retroperitoneo, pared torácica, mediastino y cuero cabelludo. El tumor crece en forma de masas nodulares en tejidos profundos y, ocasionalmente, en la piel. Las lesiones más profundas tienden a invadir estructuras adyacentes como hueso, intestino, sistema biliar, páncreas o periné.

Hemangiopericitoma. De baja frecuencia en la infancia, un 10% de casos ocurren en menores de 15 años y un tercio de ellos son congénitos. La localización más frecuente es en extremidades seguida del retroperitoneo, cabeza, cuello y tronco. En lactantes se ha descrito en lengua y en región sublingual. Metastatiza el hueso y el pulmón. Se ha descrito la asociación con hipoglucemia y raquitismo hipofosfatémico, que desaparecen al resecar el tumor (véase cap. 11.11). En algunos casos se ha demostrado la alteración citogenética t(12;19)(q13;q13.3) y la t(13;22)(q22;q11), además de otras alteraciones cromosómicas múltiples. A pesar de mostrarse con un patrón agresivo, en lactantes tiene un buen pronóstico. En niños mayores, la incidencia de metástasis es más elevada, conllevando una mayor mortalidad. En lactantes el *tratamiento* de elección es la resección quirúrgica. En niños mayores, debe optarse por resecciones amplias de las lesiones, complementando el tratamiento con radioterapia y quimioterapia si la extirpación no fue completa.

Angiosarcoma. Es un tumor de muy baja frecuencia en la infancia, con preferencia por el adolescente mayor. Se ha descrito asociado a neurofibromatosis tipo I, angiomatosis, hipertrofia congénita de extremidades y postradioterapia. Se ha postulado un mejor pronóstico del angiosarcoma pediátrico respecto al del adulto, si bien es un tumor muy agresivo con elevada mortalidad y mala respuesta al tratamiento.

TUMORES DE MÚSCULO LISO

Leiomiosarcoma. De baja frecuencia en la infancia, es un tumor que puede desarrollarse sobre cualquier estructura de partes blandas o vascular. En niños es posible en tracto gastrointestinal, especialmente en el estómago. Con menor frecuencia se ha descrito en retroperitoneo, partes blandas periféricas y en tracto genitourinario. Se conoce como *tríada de Carney* la asociación de leiomiosarcoma epitelioide gástrico (leiomioblastoma) con paraganglioma adrenal o extraadrenal y condroma pulmonar. Se ha asociado la patogénesis de este tumor con la inmunosupresión crónica o adquirida, al haberse relacionado con infecciones crónicas por virus de Epstein-Barr y VIH. También se ha asociado su desarrollo a la irradiación previa. El *tratamiento* es quirúrgico. En general y exceptuando el leiomiosarcoma epitelioide de estómago, que tiene mejor pronóstico, los leiomiosarcomas gastrointestinales tienen peor pronóstico que los de otras localizaciones debido a su tendencia a recidivar. Se han descrito respuestas a combinaciones de quimioterapia. El leiomiosarcoma epitelioide tiene un comportamiento benigno, por lo que debe ser tratado exclusivamente con cirugía.

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Tumor maligno de vaina del nervio periférico (TMVNP). También se denomina sarcoma neurogénico, neurofibrosarcoma, neurosarcoma o schwannoma maligno. Aproximadamente un 10% de los TMVNP

ocurren en pacientes menores de 20 años de edad. El TMVNP puede crecer *de novo* o a partir de un fibroma preexistente. Casi la mitad de los casos se desarrollan en personas afectas de neurofibromatosis tipo I: hasta un 5% de casos desarrollan este tumor. Estudios citogenéticos demuestran la existencia de alteraciones a nivel del 17p y 22q, además de otras localizaciones en los cromosomas 1, 11, 12 y 14; estos hallazgos sugieren que la inactivación del gen NF-1 y la pérdida de determinados supresores tumorales pueden estar en relación con su oncogénesis. Una mayoría de TMVNP crecen en extremidades, especialmente en la inferior. Suele presentarse como una masa en crecimiento, dolorosa y con frecuente sintomatología neurológica asociada. El *tratamiento* de elección es la resección completa de la lesión. La supervivencia a 5 años es del 67% tras la extirpación completa de la lesión.

Tumor de Triton. Es una neoplasia maligna del nervio periférico que asocia elementos rabdomiosarcomatosos.

TUMORES DE HISTOGÉNESIS DESCONOCIDA

Sarcoma sinovial. Es uno de los sarcomas de partes blandas más frecuentes de la infancia. Representa entre un 17 y un 26% de los SPB-no rabdomiosarcoma de la infancia, aunque típicamente ocurre en jóvenes con un discreto predominio en el varón. Un 70% de casos se desarrollan en extremidades. Con menor frecuencia se observan primarios de tronco y de cabeza y cuello. Tanto las recidivas locales como las metástasis pulmonares son frecuentes (94%), no así las ganglionares (15 a 17%). Presenta cuatro subtipos histológicos: a) tumor bifásico compuesto por células fibrosas fusiformes y por células epiteliales glandulares; b) tumor fibroso monofásico; c) tumor monofásico de células epiteliales, y d) tumor pobremente diferenciado. El *tratamiento* debe combinar cirugía con quimioterapia y radioterapia. Con este tipo de abordaje, los grupos pediátricos han referido cifras de supervivencia libre de enfermedad del 68 al 74% a 5 años.

Sarcoma epitelioide. Es un tumor típico del adolescente y adulto joven pero de baja frecuencia. Un 32% de casos son menores de 20 años al diagnóstico. Presenta un cierto predominio en el varón. La localización más frecuente es la parte distal de la extremidad superior (58%) en forma de una masa sólida que afecta a piel, tejido subcutáneo o a tejidos profundos, como tendones, fascias o aponeurosis. Las lesiones cutáneas pueden estar ulceradas. El crecimiento es lento. Son frecuentes las metástasis (ganglios linfáticos, pulmón) y las recidivas a largo plazo. Son factores de buen pronóstico la localización distal, el sexo femenino, edad menor de 10 años y tamaño inferior a 1 cm, entre otros.

Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas. Es un tumor típico del adolescente y del adulto joven, de preferencia intraabdominal en abdomen y pelvis, si bien se ha descrito en cavidad torácica, pulmón, ganglios y fosa posterior. Clínica: dolor abdominal, ascitis, distensión o masa abdominal, náuseas, vómitos y obstrucción intestinal o vesical. La diseminación peritoneal es común, así como las metástasis hepáticas, pulmonares y ganglionares y, con menor frecuencia, en el hueso. Con frecuencia es irresecable por su gran tamaño y múltiples implantes peritoneales, pero es posible *quimiorreducción previa a la cirugía.*

Sarcoma de células claras. Se afectan tendones y aponeurosis. Dada la presencia de melanina intracelular y su tendencia a metastatizar ganglios linfáticos, ha sido también denominado como *melanoma maligno de partes blandas*. Tiende a desarrollarse en las segunda y tercera décadas de la vida, con un discreto predominio en mujeres. La localización preferente son las extremidades, especialmente en el pie, como una masa de crecimiento inicial lento que progresivamente se indura y hace dolorosa. Tras la *extirpación* tiende a recidivar localmente. Produce metástasis con facilidad en pulmón (59%), ganglios (53%) y hueso (22%). Es un tumor muy agresivo. Su pronóstico está relacionado con el tamaño, la posible resección y la existencia de metástasis. Aunque se han descrito respuestas a quimioterapia, su papel no está bien definido.

Sarcoma alveolar de partes blandas (SAPB). Propio de la segunda y tercera décadas de la vida, representa entre un 5 y un 10% de SPB en edad pediátrica. Se presenta como una masa no dolorosa de partes blandas, generalmente en extremidades pero con una cierta predilección por localizaciones de cabeza (órbita y lengua) y cuello en niños. De carácter inicial indolente y con un crecimiento lento, presenta una mala evolución a largo plazo debido a la difícil erradicación del proceso y a su tendencia a producir metástasis en pulmón, huesos, cerebro y ganglios. La cirugía que no sea realizada con amplios márgenes se sigue de una alta tasa de recidiva local y de metástasis. Se han descrito respuestas a pautas que incluyen antraciclinas. La radioterapia en altas dosis es capaz de obtener el control local de las lesiones. La alta toxicidad de la radioterapia en cabeza y cuello hace que ésta sea una localización ideal para la aplicación de braquiterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Casanova M, Ferrari A, Bisogno G et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: A report from the Soft-Tissue Sarcoma Italian Cooperative Group. *Ann Oncol* 2000; 11: 1445-9.
- Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108-14.
- Díaz MA, Vicent MG, Madero L. High-dose busulfan/melphalan as conditioning for autologous PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transpl* 1999; 11: 1157-9.
- Dorfman HD, Czerniak B. Osteosarcoma. Bone tumors. San Luis: Mosby, 1998. p. 128-252.
- Ferris Tortajada J, Berbel Tornero O, Ortega García JA et al. Factores de riesgo para los tumores óseos malignos pediátricos. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 537-47.
- Fuchs B, Valenzuela RG, Petersen JA et al. Ewing sarcoma and the development of secondary malignancies. *Clin Orthop* 2003; 315: 371-6.
- Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. SEER Monograph, 1999. p. 99-110.
- Juergen D, Schuck A. Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 465-70.
- Ladanyi M, Gorlick R. Molecular pathology and molecular pharmacology of osteosarcoma. *Pediatr Pathol Mol Med* 2000; 19: 391-413.
- Madero L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005.
- Martínez R, Garrán C, Cambeiro M et al. Feasibility report of conservative surgery, perioperative HDR brachyterapy and low to moderate dose external beam radiation therapy (EBRT) in pediatric sarcomas. *Brachyterapy* 2004; 3: 196-200.
- Miser JS, Pappo AS, Triche TJ. Other soft tissue sarcomas of childhood. En: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4ª ed. Filadelfia: Lippincott, Williams, Wilkins, 2002. p. 1017-50.
- Muñoz Villa A. Sarcoma osteogénico. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klussman F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson. Prentice-Hall, 2006. p. 645.
- Rodríguez Galindo C. Osteosarcoma. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klussman F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson. Prentice-Hall, 2006. p. 637.
- Sierrasesúmaga L, Sanjulián M, Aristu J. Familia de tumores Ewing. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klussman F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson. Prentice-Hall, 2006. p. 617.

SECCIÓN 25. PEDIATRÍA SOCIAL. ECOPATOLOGÍA

25.1 Principales aspectos de la pediatría social

G. Galdó, F. Botet-Mussons

La pediatría social es una manera de entender la pediatría: una forma de ver al niño como ente social, aunque también puede considerarse como una especialidad dentro de la medicina infantil. El niño tiene una dependencia extraordinaria, durante toda su infancia, del entorno social en el que se desenvuelve (familia, guardería, escuela, amigos, sociedad). De este entorno social debe recibir los cuidados adecuados para mantener su salud, un crecimiento físico y desarrollo personal adecuado, para convertirse en un adulto sano y normal en sus aspectos físicos, psíquicos y sociales. El niño sano y con un crecimiento y desarrollo normal aportará en su momento un beneficio a la sociedad, en forma de un mejor bienestar familiar, mejor rendimiento escolar e incluso, desde el punto de vista meramente económico, con menor gasto sanitario y llegará a ser un adulto con buena salud en el más amplio sentido del concepto. Por desgracia, este entorno social, con relativa frecuencia se convierte en agresor, por acción u omisión, ocasionando al niño alteraciones en su crecimiento y desarrollo e incluso, a veces, ocasionándole la muerte.

El niño, en general, es un sujeto pasivo receptor de las acciones que parten de la sociedad, sean beneficiosas o no (Fig. 25.1.1). Entre las primeras se va a beneficiar de la medicina preventiva, controles de salud y mejor educación en la salud (alimentación, hábitos), dentro de lo que se engloba en el concepto de medicina comunitaria. Entre las acciones perjudiciales sufrirá las consecuencias de una sociedad adversa: en un grado extremo, existen niños que reciben malos tratos en cualquiera de sus formas. En otros casos, el niño cae fácilmente en un ambiente de sobreprotección en la que todos sus deseos tienen que satisfacerse de una manera inmediata. Aparte de estas situaciones, sobre el niño repercuten todas las alteraciones del medio familiar; por ejemplo, la pérdida de uno de los progenitores, ya sea por fallecimiento o por la cada vez más frecuente separación de los padres y la existencia de familias monoparentales. Si uno de los padres contrae nuevo matrimonio, le va a proporcionar una nueva familia e incluso otros hermanos, con nuevos problemas educativos y de adaptación. Las enfermedades agudas, en general, no tienen repercusiones en el crecimiento y desarrollo del niño aunque, en ocasiones, causen angustias y dificultades, especialmente relacionadas con el trabajo de ambos padres fuera del hogar. Las enfermedades crónicas, recidivantes, causantes de minusvalías, o aquellas de pronóstico fatal, pueden originar, como se verá, graves trastornos y serán necesarios grandes esfuerzos para su aceptación e integración. En suma, como total medicina de la infancia, los aspectos sociales tienen gran importancia en toda la pediatría y no se puede extraer al niño de su contexto familiar y social, considerando el pediatra estas interrelaciones en el momento de atenderlo. Como es bien sabido, todo lo relacionado con el niño adquiere gran importancia, tanto por su propio valor intrínseco (el niño será el adulto del mañana), como por el numeroso grupo de población que representa (véase cap. 1.1).

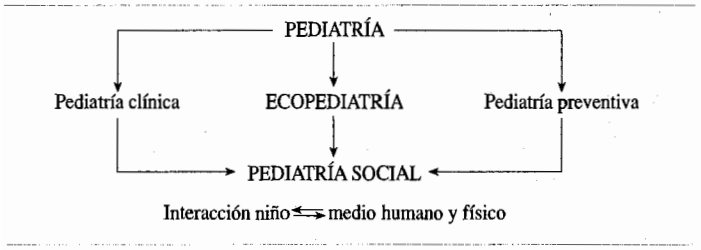


Figura 25.1.1. Pediatría social: interrelaciones.

MEDICINA DE LA COMUNIDAD

Puede definirse como todas aquellas medidas sanitarias, administrativas y técnicas, orientadas a salvaguardar la salud de una determinada población que, en este caso, son los niños. Los conceptos de derecho a la salud, a la educación y a la integración social, son modernos y de gran actualidad. Los beneficiarios de estos derechos son, en gran proporción, niños y jóvenes que, paradójicamente, habían sido hasta hace pocos años los más olvidados. El objetivo de esta salud pública o comunitaria es la protección sanitaria, que incluye prevención, tratamiento y readaptación, facetas que a menudo son separadas y atendidas por distinto personal sanitario, cuando lo más conveniente sería que cada niño estuviera controlado por una misma persona o equipo, capaz de atender todos estos factores.

Objetivos generales. Entre los objetivos de la salud comunitaria está el conocer la prevalencia de las diferentes enfermedades que se dan en una comunidad, mediante la epidemiología, con el soporte de la bioestadística y la informática, así como los análisis de morbimortalidad. Según esta información, se establecen las actuaciones necesarias para atender a un grupo de población (planificación y administración), así como las medidas de medicina preventiva y saneamiento ambiental o higiene del medio, orientadas a evitar esta patología. En el área específica de la pediatría hay que destacar los aspectos de *prevención y readaptación*, especialmente aquellos que necesitan de unas infraestructuras complejas y muy costosas en su elaboración y mantenimiento en las que deben colaborar diversos técnicos y especialistas y que, en general, no son rentables si no van a utilizarse por un elevado número de población.

Los objetivos generales de prevención (Cuadro 25.1.1) en el niño incluyen el diagnóstico precoz (cribado) para diversas enfermedades entre las que destacan las endocrino-metabólicas, beneficiarias de un tratamiento precoz, como el hipotiroidismo y la fenilcetonuria (véase cap. 3.11); el consejo o asesoramiento genético dado a familias con alto riesgo de presentar enfermedades (véase cap. 3.2); el calendario de vacunas (véase cap. 5.4); medidas de declaración de enfermedades infecciosas, así como orientaciones y normas para su cuidado y profilaxis; saneamiento ambiental (aguas potables y residuales), lucha contra la contaminación atmosférica, que favorece gran número de procesos respiratorios en los niños, contaminación por ruidos y otros agentes físicos, fluoración de las aguas (prevención de las caries), yodación de la sal (erradicación del bocio), y la prevención de adicción a drogas, tanto legales (alcohol, tabaco, fármacos, disolventes), como ilegales (cannabis, mórficos, de síntesis, cocaína, alucinógenos) y de los efectos de su consumo pasivo, especialmente en el caso del tabaco. El pediatra, de forma individualizada, va a intervenir más en el diagnóstico y tratamiento, en algunos casos con la colaboración de otros especialistas o centros hospitalarios, pero también puede realizar y no debe olvidar una importante labor de prevención a través de medidas de educación sanitaria familiar, higiene escolar, orientación en hábitos dietéticos, trastornos de conducta, toxicomanías, vacunas, etc. Son medidas que recibe un niño concreto, pero que repercuten en la salud comunitaria y van cambiando con la nueva morbilidad.

Organización. Lógicamente, depende de la estructura sanitaria de cada país. Los Servicios de Salud deben dividirse en Servicios Regionales que, al tener un mayor conocimiento de las zonas y de sus necesida-

Cuadro 25.1.1. Nuevos objetivos de prevención en el niño

Favorecer la lactancia materna	Accidentes. Intoxicaciones
Educación de hábitos dietéticos	Higiene dental
Prevenir obesidad y aterosclerosis	Salud del adolescente
Sugerencias en educación	Educación sexual
Trastornos del sueño	Enfermedades de transmisión sexual
Fracaso escolar	Embarazo
Hábitos intestinales. Enuresis	Drogas (legales o ilegales)

Cuadro 25.1.2. Función del pediatra en la guardería

Detección de trastornos de conducta (informar)	Colaboración psicopedagógica
Detección de alteraciones sensoriales	Colaboración en la rehabilitación
Enfermedades infecciosas agudas (aislar)	Colaboración en tratamientos prolongados
Control de epidemias	Asistencia de posibles urgencias
Calendario vacunal	Orientación dietética. Dietas especiales
Prevención de accidentes	Normas generales de higiene

Cuadro 25.1.3. Acciones de la pediatría escolar

Detección de trastornos	***Asistencia***
• Déficit mentales	• Urgencias médicas
• Defectos físicos	• Accidentes
• Trastornos sensoriales	***Vigilancia sanitaria***
• Escolares superdotados	• Higiene del medio
• Alteraciones de conducta	• Prevención de accidentes
• Fatiga escolar	• Nutrición escolar
• Fracaso, inadaptación	• Transporte escolar
Controles	• Organización del ocio
• Somatometría	• Educación física
• Evaluación del desarrollo	***Educación sanitaria***
• Tratamientos prolongados	• Estilo de vida
• Enfermedades recurrentes	• Higiene sexual
• Niño abandonado	• Higiene y aseo personales
• Trastornos familiares	• Higiene dental
• Enfermedades infecciosas	• Hábitos tóxicos. Prevención
• Vacunaciones	• Enfermedades infecciosas
	• Enfermedades de transmisión sexual

des, pueden dar una mejor asistencia. Necesitan de los medios suficientes, así como personal médico y sanitario (enfermeras, trabajadores sociales, etc.), de forma que su acción llegue a todos los beneficiarios de la salud, incluidas las áreas rurales o aisladas que a menudo son las más abandonadas y, en peores condiciones sanitarias. Todo centro asistencial para niños y adolescentes debería tener un servicio o unidad de pediatría social. Cada país debe establecer un programa mínimo según sus posibilidades y el nivel sanitario, pero deben ser definidas unas necesidades básicas y unos criterios para identificar a los niños más vulnerables. El Documento de Salud Infantil es un elemento útil y muy valioso para seguir el crecimiento, desarrollo del niño, vacunas y enfermedad, en cualquier momento y cualquiera que sea la persona que le atienda.

PEDIATRÍA ESCOLAR

En los países desarrollados, prácticamente toda la población comprendida entre los 6 y los 16 años está escolarizada. Esto supone que un gran número de niños pasa muchas horas en la escuela, que adquiere un papel importante en la vida psicosocial y logra responsabilidades educativas y sanitarias (Cuadros 25.1.2 y 25.1.3), que, en parte, corresponden a la familia. Con la incorporación de la mujer en el mercado laboral, existe un gran porcentaje de niños preescolares, que acuden a *guarderías*, *parvularios*, *jardines de infancia* o *escuelas maternales*, donde pasan varias horas y, a veces, gran parte del día. Aunque es deseable que el niño antes de los dos años no asista a la guardería, esto no significa que exista una contraindicación absoluta, ya que algunos niños la toleran bien y los efectos desfavorables no se constatan. El trabajo de los padres fuera de casa en muchos casos, una cierta comodidad o desidia en otros y, a veces, las características psicológicas del niño, hacen que el número de pequeños, incluso lactantes, que van a estos centros sea cada día más numeroso. La asistencia de los niños a estos centros puede tener una gran repercusión. Desde una edad muy temprana están en contacto con otros niños y adultos extraños, lo que puede alterar sus patrones de conducta (adquiriendo una mayor agresividad) y es muy discutible que pueda ser beneficioso para la aceleración del desarrollo y la sociabilidad del niño. Dada la inmadurez inmunológica, existe un conocido aumento en el número de contagios de procesos infecciosos y las posibles repercusiones nutricionales que puedan representar. Es habitual que estos niños tengan, con mayor frecuencia, procesos respiratorios y digestivos, que en algunos casos se prolongan y enlazan unos con otros. Todas las enfermedades infecciosas y las parasitosis intestinales son frecuentes y se presentan en edad temprana; a ello se suma la separación de la madre lo que produce, en algunos lactantes, un retraso en el desarrollo pondoestatural; la falta de crecimiento o de aumento de peso (incapacidad para crecer) que obedece, en muchas ocasiones, a causas de tipo psicoambiental y, probablemente, la aquí comentada.

Se procurará que las condiciones de la institución preescolar sean las más idóneas: local y utillaje en buenas condiciones y siguiendo unos criterios técnicos adecuados; en los grupos pequeños de niños (máximo 6 niños) disminuyen el número de infecciones, así cómo el establecimiento de estrictas medidas sanitarias, higiénicas y de control, en especial de los alimentos y un personal responsable, profesionalmente capacitado y en número suficiente, que pueda dedicar mayor tiempo y atención a los niños. Los intereses económicos y las lagunas legislativas permiten, en algunos casos, situaciones francamente desastrosas.

Período escolar propiamente dicho. En general la patología del niño es menos frecuente. Durante los primeros años, si el niño cae enfermo con frecuencia, se puede interferir la asistencia a clase y llegar a una cierta incoordinación con los demás compañeros, con trastornos tanto en las relaciones personales, como en adquisiciones docentes. En este período, adquiere gran importancia la existencia de una enfermedad recurrente o crónica, que puede exigir hospitalizaciones repetidas o prolongadas, afectando a la formación escolar del niño y a las relaciones con sus compañeros: las hospitalizaciones breves en el hospital de día o de corta estancia o bien la hospitalización domiciliaria, disminuyen la intensidad del problema,

Salud escolar. Tiene como objetivo general conseguir un estado de salud ideal para el niño. Para ello basa sus actuaciones en la promoción de la salud a través de exámenes periódicos de los niños y la valoración de su estado nutritivo y de desarrollo (trastornos del crecimiento, obesidad, malnutrición, caries, afecciones del aparato locomotor, defectos sensoriales); detección de alteraciones o riesgo de trastornos psíquicos; control de enfermedades crónicas o recurrentes. En este campo, cuando el niño tiene ya una asistencia pediátrica adecuada, como es habitual, la labor de la pediatría escolar debe ser de colaboración con el pediatra del paciente.

Control comunitario del medio escolar. Comprende el transporte hasta la escuela, la alimentación, el ambiente físico del colegio (seguridad, comedores, mobiliario, edificio), así como el ambiente emocional, ya que un mejor aprendizaje va paralelo con una mejor salud psíquica. La escuela puede ser también expresión o factor desencadenante de problemas psicoafectivos. Ante una situación escolar conflictiva, el niño puede tomar una actitud de rechazo pasivo, con falta de interés por lo que se le explica, olvido de sus tareas escolares e intento de evitar la escuela mediante la simulación inconsciente de trastornos orgánicos y enfermedades (dolor abdominal, cefaleas, etc.). En algunos casos, la falta de interés y aburrimiento llevan al niño a escapar de la escuela o a no asistir a la misma, situación frecuente en niños incapaces de seguir el ritmo marcado por el resto de compañeros o maestros, sea por deficiencias o por

Cuadro 25.1.4. Causas de fatiga escolar

Problemas familiares	***Deficiencias escolares***
• Conducta inadecuada de los padres	• Programas defectuosos
• Conflicto padre-madre	• Falta de tiempo libre
• Madre ausente	• Monotonía
• Madre enferma psiquiátrica	***Trastornos del niño***
• Alcoholismo. Otras toxicomanías	• Patología neuropsíquica
	• Enfermedad crónica o recurrente
	• Falta de sueño o descanso

ser superdotados. Las causas y circunstancias desencadenantes de *fatiga* escolar son resumidas en el Cuadro 25.1.4. Otro tipo de reacción es el intento de acaparar la atención de padres y maestros y centrarla en él mismo, mediante el fracaso escolar activo: crea situaciones difíciles y hasta peligrosas, alborota en la escuela; molesta a otros niños e incluso, si no se actúa correctamente, puede escapar del hogar familiar y de la escuela (véase cap. 22.9).

Educación sanitaria en la escuela. Es indiscutible la importancia de la medicina preventiva, así como que gran parte de ella la hace el propio individuo con unas eficaces normas en el modo de higiene, vivir, comer, beber, hacer ejercicio. Estas normas deben ser enseñadas a toda la población, para su puesta en práctica. La educación sanitaria será iniciada en la edad infantil y, aunque puede hacerla en parte el propio pediatra (directamente al niño y a través de la familia), es en la escuela donde puede hacerse una gran labor. El niño pasa una gran parte de su tiempo en la escuela y el maestro tiene suficiente relación con el niño como para inculcarle y enseñarle estos hábitos. La información debe estar supervisada por el pediatra y cuidará de que todos los aspectos enseñados sean correctos. Periódicamente debe reunirse con los maestros para revisar los temas, aclarar dudas e incluso actualizar o adaptarlos a las diferentes circunstancias. Las materias a enseñar deben adaptarse, en lo posible a cada grupo, ya que los problemas pueden ser muy distintos según la zona geográfica, características de la población, edad, nivel socioeconómico. La información debe presentarse en un lenguaje sencillo y comprensible para la edad de los niños. El objetivo global de esta educación sanitaria es inculcar en el escolar una *actitud positiva frente a la salud*, más que darle unos conocimientos médicos o prácticos. El método a seguir, en líneas generales, es informar sobre el normal funcionamiento del cuerpo humano, los peligros que le acechan y las normas higiénicas que le ayudan a evitar estos riesgos. La educación puede comenzar con la escolarización, de forma muy elemental en el párvulo; entre los 6 y 9 años se proporcionan normas generales de limpieza y aseo personal, higiene dental, prevención de accidentes e intoxicaciones, así como unos primeros conocimientos sobre anatomía y fisiología; entre los 10 y 12 años se perfeccionan los conocimientos sobre el cuerpo humano, insistiendo en los aspectos tratados anteriormente, y puede iniciarse la formación sobre prevención de enfermedades y prevención de uso de tóxicos, dado que en esta edad empieza a sentir curiosidad sobre el tabaco, alcohol y otras drogas. También en esta etapa debe recibir información sobre la sexualidad. A partir de esta edad interesa insistir en todos los aspectos de salud ambiental, nutrición, hábitos alimentarios, estilo de vida sano, necesidades de reposo y de ejercicio físico (la AAP ha insistido en la necesidad de potenciar el ejercicio físico en el niño), adquiriendo especial interés la información acerca de hábitos nocivos (nutritivos, alcohol, tabaco y drogas), sexualidad y utilización de los servicios de salud y consulta al médico, que pronto deberá realizar por sí mismo. Se difundirán las normas generales de seguridad en todos los aspectos de la vida cotidiana, siendo conveniente que aprenda las normas básicas de circulación con bicicleta, motocicleta y automóvil, lo que contribuirá a evitar algunos accidentes.

Acoso escolar (*bullying*). Se trata de una patología vieja y grave, que socava los principios vitales del respeto por la dignidad humana. Es de actualidad por su mayor frecuencia y por su aparición a la luz pública en los últimos tiempos. Afecta a una parte importante de jóvenes estudiantes: se calcula que un 5% de los adolescentes estudiantes se sienten perseguidos, es motivo de escarnio o de marginación por parte de sus compañeros de colegio. Entre un 20 y 25% se han visto involucrados en peleas entre ellos, necesitando asistencia médica en algunos casos (véase cap. 25.9). La mayoría de alumnos ha presenciado escenas de violencia en su entorno escolar. Todas estas alteraciones afectan más a los chicos que a las chicas. El consumo de drogas y la influencia de otros compañeros puede favorecer las conductas violentas. Estos adolescentes pueden presentar nerviosismo, ansiedad, trastornos del sueño, depresión y llegar a intentos de suicidio o incluso a consumarlo. El tratamiento de éste problema implica a todos, profesionales de la enseñanza, médicos y familia. Ante esta situación es necesario cubrir las necesidades de seguridad y dar apoyo emocional a las víctimas que, cuanta más solidaridad sientan, mejor pueden superar el trauma y evitar que se prolongue o cronifique. Los acosadores, además de administrarles justicia y evitar que sigan agrediendo, necesitan intervención psicológica para aumentar las posibilidades de rehabilitación. En resumen, la *Pediatría escolar* es un área de capacitación específica que debe ser potenciada, como se hace en países próximos al nuestro.

TRASTORNOS AMBIENTALES

Existen verdaderas situaciones patológicas en el medio donde el niño se desenvuelve, que pueden afectar a su desarrollo físico y psíquico, así como generar patología orgánica. Las situaciones extremas de maltrato son cada vez más frecuentes y adquieren actualidad en los medios de comunicación al ser denunciadas. No obstante, existen formas sutiles y ocultas que también afectan a niños que el pediatra asiste por otros motivos. Aunque esta patología será desarrollada con mayor amplitud en el capítulo 25.9, su evidente importancia social obliga a no omitir una referencia aquí.

Niño maltratado. Los aspectos principales son revisados con más detalle en los capítulos 25.9, 25.10 y 25.11, pero interesa aquí una visión previa somera para completar el terreno de la pediatría social. Es una influencia negativa que recibe el niño de su sociedad más próxima, en general de sus padres o de los adultos que le deberían atender, cuidar y proteger. El concepto de niño maltratado es amplio y no debe quedar limitado al niño víctima de malos tratos físicos. El problema del maltrato infantil es mas frecuente de lo que se piensa, afectando a todas las clases sociales. El *maltrato físico* es la situación más diagnosticada por su evidencia, pero existen otras formas de maltrato más difíciles de sospechar y demostrar, en las que el niño es objeto de malos tratos *psíquicos o emocionales*, *abusos sexuales*, por *omisión o abandono*, sin olvidar el *maltrato institucional*, *social* y el *maltrato prenatal*. Es importante pensar en otras formas que sólo llegan a ser sospechadas por signos indirectos o cuando surgen imprevistos que obligan a la familia a consultar. Algunos niños son expuestos a drogas de forma intencionada por los padres o cuidadores: bebidas alcohólicas, heroína o medicamentos de acción sedante, sin pretender siempre un envenenamiento letal, sino para que duerman, estén quietos o provocar un síndrome de Münchausen. Una forma especial que debe considerarse es la exposición prenatal a drogas que tienen diversas acciones potencialmente nocivas para el niño y pueden crear adicción y dependencia, con síntomas de abstinencia al suprimirlas. A esta acción tóxica se suma un mayor riesgo de infecciones de transmisión vertical (SIDA, hepatitis B, sífilis), que se dan en gestantes toxicómanas y con embarazos poco controlados.

Un cierto porcentaje de *intoxicaciones medicamentosas* corresponde a las causadas por los padres. El niño de menos de un año prácticamente nunca se intoxica de forma accidental, dado que carece de capacidad física para alcanzar los potenciales tóxicos. Toda la medicación es obligadamente administrada por los padres o cuidadores, por lo que a esta edad las intoxicaciones deben hacer pensar en su origen yatrógeno, en un error de la persona o bien la llamada hospitalización domiciliaria que la administra o son voluntarias. El niño entre uno y cuatro años con facilidad sufre intoxicaciones accidentales y, en general, toma los medicamentos que se le ofrecen, aunque sea de forma solapada.

El *abandono afectivo o psíquico* es difícil de demostrar y probablemente muy frecuente, incluso en familias de nivel social, económico y cultural bueno. Muchos lactantes son abandonados en sus cunas, parques o sin que la madre u otra persona les preste suficiente o ningún afecto.

Estos niños casi siempre están correctamente alimentados, limpios y bien atendidos médicamente. Párvulos y escolares padecen verdaderos abusos emocionales en formas más sutiles como amenazas, castigos o infundiendo miedos no justificados. Otra forma de abandono consiste en descuidar la vigilancia, en casa o fuera de ella. Es frecuente que niños pequeños queden solos en el hogar, donde pueden sufrir caídas desde diversas alturas (sillas, muebles, cama), o incluso defenestración accidental y también quemaduras (estufas) o intoxicaciones. Como norma general, el niño menor de 7 años no debería quedarse solo en casa, aunque esto no es raro que ocurra. Tampoco es excepcional que niños pequeños queden al cuidado de sus hermanos mayores durante la ausencia de los padres, especialmente en los períodos que quedan entre la salida del colegio y el cese de la jornada laboral. También en ocasiones al niño se le permite jugar fuera de casa en calles con tráfico o en campos y parques sin ninguna vigilancia por parte de los adultos.

Es más difícil aún demostrar la *deprivación nutricional* en lactantes y niños pequeños, causa frecuente de pérdida de peso, hipocrecimiento psicosocial o de "falta de medro" en niños pequeños, que puede llegar a una malnutrición evidente. En otras circunstancias, la carencia nutricional es selectiva, la alimentación se prepara de forma incorrecta, o no se le da agua al niño, que llega a estados de deshidratación. Una manera sutil de abandono es *negando la asistencia médica* que el niño, por sí mismo, no puede obtener. Esta situación se puede encontrar en niños normales, que no tienen los controles de salud regulares y carecen de vacunas, pero ocurre con más facilidad en enfermos crónicos (asmáticos, diabéticos, celíacos), que no reciben la medicación necesaria, la dieta indicada y los cuidados médicos oportunos. En todos los casos de abandono o malos tratos el diagnóstico es difícil y se basará en la anamnesis, muy cuidadosa y detallada, realizada con mucho tacto por el pediatra (véanse caps. 25.9 y 25.10).

En el maltrato institucional, adquiere una gran importancia en el momento actual el problema de la *hospitalización pediátrica*, con la posible producción de ansiedad y estrés, e incluso alteraciones en su desarrollo ulterior, en el niño y la familia (padres y hermanos), problema que debe ser abordado con medidas adecuadas para su prevención, atendiendo a las indicaciones del correcto ingreso hospitalario.

Niño de la calle y en la calle. Se trata de un problema muy importante en determinados países, en los que el niño vive fuera del ámbito familiar y puede ser objeto de marginación, abandono, drogadicción, prostitución, tráfico e incluso infanticidio. Dentro de este grupo también se debe tener presente *al niño y la guerra*. Pese a las recomendaciones emanadas de las distintas leyes y normas de protección a la infancia, son muchos los niños que participan activa o pasivamente en conflictos armados, con las importantes repercusiones que puede tener en su salud, crecimiento y desarrollo futuro.

Abuso fetal. Tiene lugar mediante una nutrición inadecuada, embarazos no deseados y ocultos, uso de medicamentos, consumo de drogas, infecciones de transmisión vertical, abusos físicos, inadecuada asistencia médica y contaminantes ambientales y laborales; por último, se dan el *maltrato ritual o religioso*, en forma de mutilación genital en las niñas, que puede darse en familias inmigrantes que aprovechan viajes a su país de origen para estas prácticas, y el *maltrato político o policial*, frecuente en determinados países y que necesita una detección y tratamiento específico.

Los *diferentes tipos de malos tratos* están resumidos en el Cuadro 25.1.5.

En el campo del maltrato, en general, es fundamental la prevención. La convención de los derechos del niño (véase cap. 1.1) presenta los esfuerzos para la prevención del maltrato en el marco de los derechos humanos, por lo que constituye un punto de partida legal y moral para establecer estrategias comunitarias globales. Hasta ahora las campañas de prevención utilizadas han sido, fundamentalmente, campañas de prevención secundaria o terciaria centradas en las familias de riesgo, las víctimas o los autores de los maltratos, mientras que han sido pocas las de tipo primario. En este sentido, son fundamentales las campañas de sensibilización de la población, las estrategias de apoyo familiar, visitas a domicilio para nuevos padres, campañas de prevención en la escuela (de carácter multidisciplinario) y, desde el ámbito médico, las mejores son una adecuada evaluación precisa del entorno familiar para identificar los factores de riesgo modificables o no modificables de maltrato, como el aislamiento social o la falta de ayudas sociales, incluyendo las discapacidades del niño, que se añaden al estrés familiar, y un mejor conocimiento y detección de las situaciones que suelen dar lugar a maltrato. Todas estas actuaciones se incluyen en las *task force* sobre la familia, incluyendo la necesidad de una buena formación de los pediatras en la atención a la familia. Sólo se puede esperar un progreso evidente en la prevención del maltrato si se enfrenta el pediatra a sus causas profundas: pobreza, mala vivienda, desempleo o fracaso escolar, con el desarrollo de sistemas para cuidados de salud en la propia comunidad y vecindario y colaborando con los padres en la tarea de educar a sus hijos.

Cuadro 25.1.5. Avance sobre la tipología de los malos tratos

Maltrato físico	Uso intencionado de la fuerza Negligencia con riesgo
Abandono	De la alimentación De cuidados médicos Sin protección adecuada Sin educación adecuada
Maltrato psíquico	Falta de afecto Amenaza excesiva Inducción de temores
Sumisión sexual	Utilizado por un adulto
Explotación laboral	Trabajo físico activo Alquiler para limosna
Explotación sexual	Prostitución obligada o inducida Pornografía
Sumisión farmacológica	Sedación innecesaria Síndrome de Münchausen
Fetal	Omisión de cuidados del embarazo Exposición a drogas Riesgo de infecciones, etc.
Institucional	Hospitalario. Escolar Ritual. Religioso. Jurídico Politicosocial. Policial

Para más datos, véase el capítulo 25.9.

ALTERACIÓN DEL MEDIO FAMILIAR

En ocasiones se modifica el medio social más próximo al niño, la familia, lo que repercute sobre él produciendo alteraciones tanto psíquicas como somáticas. El conocimiento del modelo familiar y el comportamiento con y para sus hijos tiene una gran repercusión en el crecimiento y desarrollo orgánico y afectivo del niño. El pediatra debe conocer los diferentes modelos familiares y su influencia sobre el niño.

Fallecimiento de uno de los progenitores

Es una circunstancia que cada niño vive de forma diferente en función de su edad y de la repercusión que tiene la pérdida en el ambiente familiar. El duelo, como en cualquier otra pérdida, debe organizarse para superarlo de una forma definitiva. Una primera fase suele ser de protesta y rechazo de la realidad, a la que suele seguir la resignación y aceptación de los hechos. Esta segunda fase puede acompañarse de trastornos somáticos, especialmente con alteraciones del sueño y de la alimentación. Cuanto mayor sea el niño y mayor sea su comprensión de la situación, más evidentes y expresivos suelen ser estos trastornos, que a veces necesitan tratamiento farmacológico y, siempre, apoyo psicológico. Pasadas unas semanas, el niño suele llegar a un equilibrio, si bien pueden aún persistir fases de angustia, intranquilidad y sensación de búsqueda del progenitor perdido. Es frecuente la agudización de los síntomas con motivo de los aniversarios o "cumpleaños" de la muerte paterna. En niños y adolescentes con antecedentes psiquiátricos pueden destacar sentimientos de culpabilidad con mayores alteraciones somáticas y psíquicas.

Separación-divorcio de los padres

Es una situación de crisis familiar frecuente. Si bien por parte de los adultos puede enfocarse por sus posibles aspectos positivos, el niño, con su inmadurez y especial vulnerabilidad, suele vivir esta situación de una forma negativa, que llega a influir en su desarrollo. Resulta especialmente sensible a esta situación entre los 3 y los 9 años. Frente a ello puede ser eficaz la labor del pediatra o psicólogo. El divorcio va a tener un significado distinto para cada miembro de la familia pero, para todos, representará un cambio en el estilo de vida, en la economía, en las relaciones familiares y con los amigos, tal vez un traslado de vivienda y, en algunos casos, de escuela. En general, para el niño el sistema familiar representa su propia supervivencia y seguridad, ligadas a la integridad del sistema. Por ello, reaccionará ante el anuncio de la separación como si se tratase de la pérdida por fallecimiento de uno de sus padres, con algunos matices según su edad: el párvulo vive sus relaciones con el mundo exterior a través de un gran egocentrismo, por ello le preocupará qué va a suceder con él, quién lo cuidará, le dará de comer y atenderá sus necesidades; para el escolar y adolescente, el problema radica en una caída de la valoración de sus padres y de la institución familiar, que hasta ahora representaban una máxima autoridad y marcaban normas de conducta.

Además de la edad del niño, tendrá importancia en las repercusiones comentadas la calidad de las relaciones entre los padres antes del conflicto, así como la forma de enfocarlo y el tipo de información proporcionada al hijo, que siempre debería ser objetiva y adecuada a su edad. En la fase previa a la separación y en los primeros tiempos tras la misma, es frecuente, y debe evitarse, utilizar al hijo "contra" el otro cónyuge e intentar monopolizar su cariño o afecto. En este momento el pediatra puede detectar signos de alarma y tener una actuación precoz. En la fase posterior, de separación consumada, puede aumentar el deseo de uno o ambos padres de absorber afectivamente al niño, creando resentimientos frente al otro cónyuge. Es frecuente una sobreprotección en un intento de comprar el cariño del hijo, a veces materialmente, con un exceso de regalos, juguetes, caprichos innecesarios y la incapacidad de negar cualquier deseo del niño o de hacer prevalecer la autoridad parental (véase cap. 25.3).

La *correcta actuación* ante esta situación es atenuar estas circunstancias así como, en lo posible, evitar los cambios importantes en la vida habitual y reducir al mínimo la intervención de otros familiares o amigos. Hay que insistir en la necesidad de una información adecuada: quedará bien claro que la separación viene por la desavenencia entre los padres y que el niño carece de culpa. Es imprescindible a los pequeños explicarles que se les sigue queriendo y recibirán todos los cuidados necesarios, aunque este compromiso de los padres por desgracia no siempre es bien cumplido. La repercusión a largo plazo es mal conocida, ya que depende de múltiples factores, pero es fácil que tenga un impacto sobre las actitudes y expectativas del joven cuando piensa en formar su propia familia. El régimen de visitas o custodia y los conflictos entre los padres son factores que pueden tener una gran repercusión sobre los niños. En nuestra sociedad es también frecuente que, después de una familia rota por separación o divorcio, exista una nueva unión con creación de un núcleo familiar con hijos de diferentes madres o padres, lo que también puede repercutir en los hijos de forma diversa pudiendo, en muchos casos, considerar esta circunstancia como factor de riesgo.

Familia monoparental. Es una situación no rara, en la que sólo existe un progenitor que adopta un niño o bien mujeres que se embarazan mediante técnicas de fecundación asistida sin tener una pareja, lo que puede redundar en la aparición de problemas en los hijos, semejantes en parte a los que pueden aparecer con motivo de la separación y el divorcio. Generalmente es una madre sola.

Familias homosexuales. Pueden tener hijos adoptados y menos discutible, hijos de parejas anteriores, hecho que no es nuevo y que puede repercutir en los hijos al faltar la figura del padre o de la madre y tener dos padres o madres. Sus consecuencias no están bien estudiadas y necesitan un conocimiento mayor, por su posible repercusión en los hijos.

Adopción

También es tratado en capitulo aparte (véase cap. 25.2), pero no puede faltar en este panorama de la pediatría social actual. Uno de los mecanismos de protección a la infancia, en auge, es éste de la adopción. Las funciones del pediatra han de ser la de consejero y médico capaz de valorar, en cada caso concreto, la situación y poder seguir la evolución del niño adoptado. Para ello sería interesante la creación de *consultas de adopción* en las unidades de pediatría social, unidades de referencia para toda la problemática social de los niños. La adopción debe hacerse, siempre que sea factible, en el período neonatal, lo más precozmente posible. La adopción de niños que no sean RN, de otras razas, enfermos o deficientes, de varios hermanos, o las adopciones monoparentales, suelen comportar mayores problemas de adaptación, aunque siempre es preferible para el niño que permanecer en una institución. La *adopción de niños mayores* tiene un mayor riesgo de inadaptación, por el desapego emocional que suele tener el niño hacia los padres y la familia en general. La situación más desfavorable es el niño adoptado que proviene de una familia en la que recibía malos tratos y posteriormente ha permanecido en alguna institución, donde sufrió, casi con seguridad, una deprivación emocional y afectiva o problemas derivados del ambiente de la colectividad infantil, considerado siempre desfavorable, aunque tenga las mejores condiciones.

Recién nacido para adoptar. En algunos casos, la madre que, por diferentes circunstancias, no puede hacerse cargo del niño, renuncia a él durante el embarazo o en el momento del parto y éste RN puede pasar muy pronto, en cuestión de días, a una familia para su acogida y posterior adopción. Estos RN deben tener una historia clínica completa, en la que consten los antecedentes más importantes y, si es posible, los de relación genética. La exploración clínica será completa y se establecerá una cuidadosa observación del niño en los días de estancia en la unidad neonatal. Aparte de los controles rutinarios normales como grupos sanguíneos y cribaje endocrino-metabólico, debe descartarse la existencia de infecciones prenatales: toxoplasmosis, sífilis, hepatitis B y C, y SIDA. También puede estar indicada la práctica de una exploración ecográfica para descartar ciertas malformaciones. El objetivo de estas exploraciones es que la familia adoptiva reciba a un niño en las mismas condiciones de riesgo que un hijo procedente de un embarazo bien controlado. En este caso de adopción realizada en el período neonatal, el hijo adoptivo no debería presentar más trastornos que otro niño.

Selección de padres adoptivos. Debe ser muy meticulosa (Cuadro 25.1.6), evitando a aquellos que desean al hijo para satisfacer sus propias necesidades afectivas o para resolver sus propios conflictos emocionales o de pareja. El deseo que debería mover a la adopción en ambos padres es el de proporcionar una familia y un hogar a un niño que carece de ellos. Una vez seleccionada la persona o familia adoptante es fundamental, especialmente en la adopción internacional la visita preadopción, en la que el pediatra recabará toda la posible información del niño seleccionado, explicará las especiales características del niño que se va a adoptar, según el país de origen, posible patología, hábitos y costumbres, y aconsejará qué medicación deberá llevar cuando vaya a recibir al adoptado, normas dietéticas, medicación si es necesaria. Posteriormente, la función del médico será la de valorar la situación de salud o enfermedad del niño, una vez adoptado, lo mejor pasadas unas semanas, que permita valorar la adaptación del mismo al medio y realizar, en función de las circunstancias, las pruebas necesarias para poder conocer la verdadera situación del niño (véase cap. 25.13).

Comunicación al niño. Siempre debe ser realizada, adelantando los primeros datos sobre su situación de adoptado cuando tenga entre 3 y 4 años, lo que se hará con palabras sencillas, que el niño pueda comprender; la explicación debe repetirse cuantas veces sea necesario, sin darle un sentimiento de tristeza o de especial afectividad, sino como una posible forma más de que los hijos lleguen a la familia. Cabe tener presente el *síndrome de carencia afectiva*, que presentan a menudo los niños que son adoptados por su permanencia en centros de acogida, lo que condiciona un posible síndrome de falta de medro (véase cap. 25.12).

Hospitalización

El ingreso hospitalario de un niño enfermo, para su diagnóstico o tratamiento, supone un cambio importante en el ambiente. El niño estará

Cuadro 25.1.6. **El niño adoptado: características principales de los padres y del niño**

- Debe tratarse, si es posible, de un matrimonio
- Escoger padres equilibrados, con una buena personalidad y carácter estable
- En caso de parejas, ambos cónyuges deben desear ardientemente la adopción. De lo contrario, antes o después surgirán problemas
- El niño adoptado se debería parecer a sus nuevos padres
- Los padres adoptivos deben conocer bien el carácter, salud o enfermedades del niño adoptado
- Las relaciones padre-hijo han de ser igual que con los hijos biológicos
- Evitar la "sobreprotección"
- Información precoz, pero natural, de que se trata de un "hijo adoptado"

sometido a nuevos horarios, alimentación diferente, técnicas diagnóstico-terapéuticas más o menos agresivas. Los efectos de la hospitalización en el niño son distintos según la edad, sexo y nivel de desarrollo, su capacidad de resistencia, la cantidad y tipo de información que posea, el diagnóstico médico, la duración de la hospitalización, las experiencias previas hospitalarias y la habilidad de los padres y personal con el fin de ser un apoyo a la hospitalización. La separación de los padres no debería darse en ninguna circunstancia y afecta especialmente al niño entre los 6 meses y 4 años. La carencia afectiva se refleja pronto en la nutrición deficiente y en el desarrollo psicomotor y afectivo, que puede dejar huellas indelebles (hospitalismo), casi siempre proporcionales a la duración de la separación. A menudo el niño representa en sus dibujos cómo ve a los médicos, enfermeras y al hospital. Para paliar, en lo posible, los daños de la hospitalización, el niño debe ser atendido en un hospital pediátrico o en una clínica pediátrica dentro del hospital general debidamente estructurado, evitando así otros daños psicológicos sumados a los anteriores, como el contacto con adultos enfermos y todas sus consecuencias, aparte los riesgos de una atención médica menos especializada, a la que tiene derecho universalmente admitido. Siempre debe ingresar con el *padre o la madre*. Aparte el imperativo psicológico, ofrece otras ventajas, como un control más riguroso del niño en el hospital y descarga de algunas labores del personal auxiliar: pueden dar de comer, limpiar y asear al pequeño e incluso realizar algunas tareas más especificas, como vigilar una perfusión o un control de diuresis. Asimismo, la presencia de los padres u otro familiar próximo proporciona un interlocutor capaz de dar información continua sobre la enfermedad del niño antes de su ingreso y sobre la evolución. También esta presencia tiene efectos beneficiosos sobre la ansiedad y el estrés de los padres y familiares. Como resultado práctico, la hospitalización del niño con el padre o la madre reduce la duración de las estancias con beneficio para el niño, su familia y con ahorro en el gasto sanitario, por lo que es una medida obligada y a considerar en la organización y planificación hospitalaria pediátrica. Si los padres u otra persona de la familia no puede permanecer en la clínica o las características de la hospitalización lo impiden (cuidados intensivos), es preciso establecer un régimen de visitas lo más flexible posible, para que el niño no se sienta abandonado por los padres y para una mejor comunicación con el pediatra. En el caso de RN es importante facilitar las *visitas de los padres durante todo el día* al niño de forma que puedan tocarlo, alimentarlo y contribuir a su cuidado a fin de establecer mejores lazos afectivos y una mejor interacción padres hijo. Además, siempre se debe procurar *humanizar el trato con el niño en el hospital*, haciendo que lo viva de la forma menos desagradable posible, con adecuadas explicaciones antes de la hospitalización o de una intervención, pruebas complementarias o terapéuticas, a lo que el personal pediátrico suele estar ya bien entrenado, pero no así el que esté habituado al trato con pacientes adultos. Parte de esta *información* puede darse previamente en el momento del ingreso, ayudándose, si es preciso, de folletos con dibujos o fotografías.

Interferencia de la hospitalización con la escolaridad. Siempre que el estado del niño lo permita, debe seguir con sus tareas escolares en el hospital, dirigido y ayudado, siempre que sea posible, por un maestro, manteniendo si es necesario un contacto suficiente con su escuela. En las clínicas pediátricas suele existir una escuela para paliar al máximo este problema, teniendo en cuenta que el entretenimiento del paciente con tareas escolares habituales ejerce beneficiosos efectos psicológicos y en el estado general. Esta escolarización puede complementarse con otras *actividades lúdicas*, como son la celebración de fiestas, trabajos manuales o la lectura de libros infantiles y juveniles. Todas estas actividades deben estar coordinadas por una persona con conocimientos pedagógicos; el objetivo fundamental es evitar el aburrimiento y la ansiedad del niño durante su estancia en el hospital. Por último, es necesario que la hospitalización pediátrica se realice con motivo justificado, evitando ingresos innecesarios, potenciar el denominado "hospital de día" y la ya citada "hospitalización domiciliaria", especialmente en el caso de enfermedades recurrentes o crónicas.

Minorías étnicas

Las especiales condiciones económicas, sociales y políticas, de los países denominados del tercer mundo o de baja renta, están ocasionando importantes movimientos de población hacia los países más ricos y con mayores posibilidades laborales (véase cap. 25.13). Este desplazamiento poblacional motiva la presencia de grupos étnicos minoritarios, que se consideran separados de la población general por su origen geográfico o racial, por el color de la piel, creencias y prácticas religiosas e incluso hábitos dietéticos. Estas diferencias, unidas en algunos casos a problemas administrativos (emigración ilegal) y a las dificultades idiomáticas, llevan a la marginación social, causa de múltiples problemas. Existen también minorías étnicas autóctonas, no procedentes de la emigración, que sufren también una mayor patología ligada a problemas sociales y a un nivel socioeconómico más bajo.

Existen distintas situaciones entre este grupo de niños. En primer lugar, los procedentes de otros países que vienen solos, en los que es fundamental determinar su salud y valoración de edad, lo mas aproximadamente posible. Otro grupo es el integrado por los niños que vienen para pasar un ciertos tiempo (vacaciones) o aceptados para resolver determinados problemas de salud. Un tercer grupo lo constituyen los que, procediendo de otros países, vienen con su familia, en donde es fundamental aparte de la raza y su posible patología, las condiciones socioeconómicas de origen, por lo que será importante prestar atención a la posible patología importada. Aquí deberíamos incluir a los citados en el grupo de adopción internacional con sus especiales características según su procedencia y, por último, los hijos de inmigrantes, nacidos en España y cuya salud o patología estará condicionada, en gran medida, aparte de por sus costumbres y tradiciones, por la integración en la sociedad o posible marginación y factores de riesgo de la familia pero que, en general, podríamos equiparar a los mismos problemas que los que pueda presentar la población autóctona.

Las minorías étnicas suelen tener una *demanda asistencial* superior al resto de población (Cuadro 25.1.7), tanto en asistencia primaria, como en visitas al servicio de urgencias y hospitalización pediátrica. La *tasa de natalidad* es, en general, alta, dado que los emigrantes suelen ser jóvenes y que no suelen tener ningún control de natalidad. Los embarazos tampoco suelen controlarse bien y la *morbimortalidad perinatal* es superior a la del resto de la población.

Emigración e inmigración interna. Los niños de las familias que emigran por motivos de trabajo (temporeros o desplazamiento del medio rural al urbano) en busca de una mejor condición de vida, plantean problemas parecidos a los del apartado anterior, a los que se suman de forma especial los escolares. Muchas de estas familias se instalan en barrios marginales, con un alto grado de hacinamiento y en condiciones a veces insalubres ("cuarto mundo"), planteando problemas médicos y sociales, constituyendo familias de riesgo social. En otras ocasiones y condicionadas por el trabajo familiar, es relativamente frecuente el traslado de una región a otra. En estos casos, aparte de otros posibles problemas, puede tener cierta relevancia la diferencia en los calendarios vacunales de las comunidades autónomas de origen y destino, que obligará en ciertos casos a completar ese calendario vacunal, pues todavía no existe un calendario de vacunas único.

El niño viajero. De especial relevancia para la asistencia pediátrica es la situación del niño que realiza viajes, acompañado de su familia o, en ciertas ocasiones, de forma aislada, que obliga a hacer una valoración

Cuadro 25.1.7. Patología de los niños inmigrados (J.M. Corretger y cols., 1992)

De importación	
• Determinada genéticamente	Déficit G6PD
	Hemoglobinopatías
• Infecciosa, parasitaria	Paludismo
	Helmintiasis
	Cisticercosis
	Bilharziosis
	Tuberculosis
	Hepatitis B
	Infección VIH
• "De retorno"	Parasitosis
	"Diarrea de retorno"
• Por prácticas medicinales "indígenas"	Circuncisión ritual y otras
	Clitoridectomía
De adquisición	
• Infantil habitual	ORL
	Respiratoria
	Gastrointestinal
	Neurológica
	Dermatológica
• Nutricional	Malnutrición
	Anemia ferropénica
	Raquitismo
	Deshidratación por errores dietéticos
• Accidentes e intoxicaciones	Quemaduras
	Traumatismos
	Intoxicaciones
	Saturnismo crónico
• Nueva morbilidad	Psicosocial
De adaptación	
• Psiquiátrica	
Características generales	
• Mayor mortalidad (35%)	
• Mayor morbilidad perinatal	
– Tasa natalidad (2/3 > nacional)	
– Control embarazo deficiente	
– Infección materna crónica (VHB y otras)	
• Escasos índices de vacunación	
• Mayor consumo drogas ilegales y alcohol	
• Elevados índices de:	
– Asistencia a urgencias y hospitalización	

Para más datos, véase el capítulo 25.13.

del lugar de destino y programar una prevención adecuada de la posible patología propia de ese lugar, así como la adopción de ciertas medidas higiénicas, dietéticas e incluso de cierta medicación que debe llevar para casos de primera necesidad. Más datos son expuestos en el cap. 25.14.

PATOLOGÍA CRÓNICA

Es revisada en el capítulo 25.4, pero se adelantan algunos datos en el panorama de la pediatría social. Afecta directamente al niño, pero también repercute en la familia (familia con necesidades especiales) y en su ambiente próximo alterando, en mayor o menor intensidad, la vida social del niño. Intervienen las características de la propia enfermedad: estable, progresiva o evolutiva en sus lesiones; en constante actividad o bien a brotes; que modifique el aspecto externo del niño o no; invalidante o incapacitante para algunas actividades; que sea bien o mal aceptada socialmente. Se pueden distinguir tres situaciones diferentes: 1) enfermedad crónica no invalidante; 2) enfermo con minusvalía, especialmente con trastornos psicomotores; 3) enfermedad fatal.

Niño con enfermedad rara. La atención a este amplio grupo de niños con patología poco frecuente y necesidades especiales en función del proceso que padece, hace que debamos prestarle una especial atención, coordinando nuestra acción con las asociaciones frente a dichas enfermedades y adecuar una asistencia lo mas completa posible sobre el propio niño y la repercusión de su enfermedad en la familia.

Niño con retraso psicomotor. Dentro del grupo de niños con enfermedades crónicas, los afectos de retraso psicomotor y o parálisis cerebral infantil representan una parte, muy importante, tanto por su número, como por las características: propias de la enfermedad. En principio, éstos son enfermos bastante estabilizados, si bien con unos buenos cuidados de estimulación precoz y reeducación pueden mejorar. Sus trastornos neuropsíquicos afectan, de forma más o menos intensa, según gravedad, a la vida de relación afectiva, tanto con los padres, como hacia los hermanos y otros familiares. El niño con parálisis cerebral puede inducir en los padres sentimientos de culpabilidad, que llevan fácilmente conductas exageradas, que van desde la sobreprotección al abandono. Para más datos, véase el capítulo 22.13. El escolar con la llamada *disfunción cerebral mínima* puede tener problemas de adaptación en una escuela normal. Muchas veces el trastorno es ignorado hasta la edad escolar. Una vez establecido el diagnóstico, partiendo del cociente intelectual y de las características propias del niño, siempre que sea posible debe asistir a una escuela normal. Para ello se necesita la colaboración de la escuela, ya que el maestro, debe dedicar una mayor atención a estos niños, exigirles el rendimiento que pueden dar y adecuar el curriculum escolar si es necesario y tolerando, en lo posible, su especial conducta, siempre que no sea nociva para los demás niños. Las aulas de apoyo ofrecen los necesarios complementos psicopedagógicos especializados. El *niño con parálisis cerebral* tiene también problemas de integración social. Aunque algunos pueden alcanzar una vida social prácticamente normal, a menudo, por prejuicios de la sociedad o de la familia, esta intención no llega a ser completa.

Niño con enfermedad fatal. Existe un grupo de enfermedades graves que tienen una evolución fatal en un plazo de tiempo más o menos largo. En el momento actual, algunas enfermedades hemato-oncológicas, nefrológicas o de otro tipo, tienen una supervivencia prolongada gracias a los avances terapéuticos. Esto permite alargar la vida de estos niños, a costa de alterar la normalidad para ellos y para su familia. Las repercusiones pueden ser dramáticas y el pediatra debe intervenir para evitarlas y aliviarlas en lo posible. Los padres deben conocer el verdadero diagnóstico y el pronóstico real de la enfermedad. Esta información será dada siempre de forma progresiva y cuando exista ya un diagnóstico cierto. El momento oportuno debe ser elegido de forma que el equilibrio psicológico de la familia no se vaya a derrumbar. El médico o el equipo que va a tratar al niño debe mostrarse seguro de sus decisiones, sin dudas y saber dar imagen de esta seguridad y competencia a la familia ya que, ante esta situación, hay padres que inician un peregrinaje de hospitales, especialistas e incluso de "medicinas paralelas", en busca de una solución o de un mejor pronóstico para su hijo. En segundo lugar, la lucha por la salud del niño no debe suponer un detrimento o descuido para los hermanos sanos, al centrar la vida familiar en torno al enfermo. Si éste fallece, el esquema de vida durante meses o años se altera y será difícil volver a un ritmo familiar normal. En cuanto a la *repercusión sobre el enfermo*, varía en función de su edad y de su personalidad, aunque su actitud ante la enfermedad grave se ve fuertemente influenciada por el comportamiento de los padres. Cuando el niño no sufre dolores, molestias o alteraciones en su aspecto físico, se niega a aceptar la enfermedad y puede sentir un rechazo hacia los médicos y los padres que le imponen un tratamiento incómodo y molestas hospitalizaciones. Este sentimiento de rebeldía es mucho más marcado en el adolescente, que puede rechazar los tratamientos necesarios, máxime si modifican su imagen corporal (alopecia, Cushing). A partir de determinada edad, hacia los 12-14 años, el niño es capaz de comprender muchas situaciones y puede participar, por principio de autonomía, en las decisiones terapéuticas que le atañen.

El pediatra puede ayudar, tanto al niño como a los padres. Aunque la complejidad de los tratamientos requiere la asistencia por un grupo de especialistas, casi siempre en el hospital, es necesario que una sola de estas personas sea la encargada de hablar con la familia y con el niño, de ahí la conveniente creación de las llamadas *unidades de apoyo*, cuya función la ejercen en el hospital e incluso en el domicilio. La comunicación con la familia utilizará siempre un lenguaje sencillo, huyendo de tecnicismos o expresiones médicas incomprensibles. Es necesario que los padres puedan contactar fácilmente con el médico, en especial si el estado del paciente se agrava y cuando surjan dudas en los cuidados o trata-

mientos. Así, la relación médico-enfermo es establecida con mayor facilidad y de forma más personalizada. Se procurará evitar los tratamientos hospitalarios de forma anónima y despersonalizada. Mientras el estado general del niño lo permita, debe llevar una vida lo más normal posible, asistiendo a la escuela, con participación en los deportes y en los juegos. Si la asistencia a la escuela no es posible, debe continuar la escolaridad en casa o en el hospital. El esfuerzo intelectual proporciona una sensación de estar haciendo algo y, en cierta forma, de preparar un futuro. La sobreprotección del paciente por los padres, otros familiares o amigos, es un error para el bienestar del niño.

MUERTE INESPERADA

La muerte súbita o inesperada de un niño es siempre vivida dentro de la familia como un hecho especialmente trágico. En el caso de una enfermedad previa, existe un tiempo para organizar el duelo, con una fase de esperanza y, posteriormente, de aceptación de la realidad y de la pérdida. Si la muerte se presenta de forma súbita, esta adaptación tiene que ser mucho más rápida y los trastornos agudos consiguientes para la familia tienen una mayor repercusión. Fundamentalmente hay tres grupos etiológicos en los niños que pueden llevar a esta situación: los accidentes, la muerte súbita del lactante (véase cap. 25.8) y algunas enfermedades agudas (sepsis meningocócica). Los trastornos a largo plazo pueden ser distintos en cada uno de ellos, aunque la reacción inmediata es similar. Estas repercusiones afectan también al médico y personal de enfermería que atendió al niño en los últimos momentos. Para la familia, la *primera reacción* es de choque o sorpresa, con incapacidad de asimilar, de una forma consciente, lo que se les dice. Existe prácticamente un bloqueo intelectual y sentimental. A esta fase sigue rápidamente un estado de negación de la realidad, en la cual los padres no aceptan los hechos y son completamente incapaces de creer como cierto lo que es ya irremediable. Junto a ello, una fase breve y, en general, poco intensa de esperanza de curación, aunque muy pronto, haciéndose conscientes de la realidad, aceptan el fallecimiento del niño. Pronto aparecen las preguntas sobre los hechos: *los familiares tienden a buscar una causa y un culpable*. En primer lugar, la culpabilidad suele proyectarse en los propios padres, en la familia u otros hermanos. Esta culpabilidad va recayendo, de forma alternante y sucesiva, en todos aquellos que pudieran ocasionar que el niño se encontrara solo en aquel momento, que fuera a la escuela aquel día, o quien le dio el último biberón. Tampoco el médico, personalmente o representado en la institución donde trabaja, va a verse libre de esta proyección de culpabilidad que, en algunos casos, llega a una franca hostilidad y casi a la agresión y, en otros, puede llevar a demandas judiciales. En realidad, esta búsqueda de causas corresponde a una fase de información, reclamada por la familia y que es preciso ir satisfaciendo, aunque las demandas se presenten de forma incorrecta. Además, si existen problemas entre los padres, es frecuente que aumenten en este momento, recriminándose mutuamente descuidos o faltas.

El pediatra debe conocer estas reacciones y tenerlas en cuenta a la hora de hablar. Debe *informar a la familia inmediatamente* después de fallecer el niño y, a ser posible, hablará con ambos padres a la vez. La entrevista tendrá lugar en un despacho cerrado, con la necesaria privacidad para que los padres puedan expresar sus sentimientos. La comunicación personal entre el médico y la familia es muy importante en este momento. Los hechos deben referirse con claridad, pero sin brusquedad, quedando siempre establecido que se ha hecho todo lo posible por el niño, tanto en la actuación de los padres como en la asistencia dada durante la enfermedad. Aunque pueda parecer excesivamente frío, pero el profesional no debe implicarse emocionalmente con la familia; los padres esperan del profesional una información clara y técnicamente correcta y no sentimientos de compasión. Es frecuente que esto preocupe más adelante a los padres, que tienden a buscar un culpable de la muerte del niño, semanas o meses después. Una vez el médico ha comentado estos hechos con los padres, puede dejarlos solos. Más adelante se les orientará y ayudará en los trámites a realizar en cuanto a problemas administrativos o legales. Una vez sobrepasada la fase aguda, los padres iniciarán la reorganización de su vida, aceptando la pérdida del hijo como un hecho indiscutible. Esta recuperación es larga y progresiva. Casi siempre aparece una *segunda etapa* de preguntas bastante tiempo después del fallecimiento, en las que se cuestiona a veces la actuación de los padres, del médico o de la institución donde el niño falleció. En ese momento se puede ayudar a la familia explicando de nuevo las causas de la muerte y aliviándoles de sentimientos de culpabilidad. Aunque, en general, no es necesaria la ayuda de un psicólogo, puede ser ofrecida en ese momento, si los trastornos son graves o intensos. Una cierta psicoterapia realizada por el mismo médico o una terapia de grupo hablando con otros padres que sufrieron lo mismo les puede ayudar. El pediatra debería ofrecer siempre a los padres la oportunidad de esta ulterior o posteriores entrevistas para hablar del niño, de la enfermedad y de las causas que motivaron la muerte. Incluso cabe comentar los resultados de la necropsia. Se discutirá la posibilidad de un nuevo embarazo, si los padres son jóvenes y el niño era muy pequeño, aunque es aconsejable esperar por lo menos un año.

Muerte súbita del lactante. Reviste unos caracteres especiales dentro de la muerte inesperada del niño. Aparte de la repercusión que tiene sobre los padres como cualquier otra muerte repentina, destaca la dificultad de explicar y hacer comprender a los padres la muerte del lactante previamente sano, sin que sea conocida una justificación clara y concisa de la causa. *Se expone con todo detalle en el capítulo 25.8.*

Cuadro 25.1.8. Datos para sospechar el uso de drogas

- Ojos vidriosos, enrojecidos, lagrimeo
- Irritación nasal, rinitis
- Somnolencia. Bostezos
- Anorexia. Pérdida de peso
- Cicatrices, pinchazos, tatuajes
- Negligencia en el vestir
- Gafas oscuras. Manga larga
- Salidas imprevistas
- Faltas en escuela o trabajo
- Amistades extrañas. Cambio de amigos
- Actitud solitaria
- Necesidad de dinero. Hurtos
- Hallazgo casual de: algodón, papelillos o sobrecitos, frascos quemados, cucharillas, medicamentos, cápsulas vacías, manchas de sangre
- No deben ser revisadas las pertenencias de un adolescente sin su consentimiento o sin su presencia

ADOLESCENCIA

Es un período altamente conflictivo desde el punto de vista biológico, psicológico y también social. Durante esta fase en que el niño evoluciona hacia su madurez, los cambios que se producen requieren una adaptación, que es con frecuencia fuente de problemas para el joven y los que le rodean. *Dada su importancia, se le dedican en esta obra seis capítulos (véanse caps. 13.4, 13.5, 13.6, 13.7, 13.8 y 13.9).* Puede caer también el adolescente en el abuso de las drogas (legales o ilegales) (Cuadro 25.1.8) por un sentido de imitación hacia los adultos, imitación del grupo y para evadirse de su propia realidad conflictiva. También pueden comenzar en esta edad aunque, en algunos casos, es más precoz, los intentos de *autólisis*, como forma de huir de los problemas ambientales, de la inadaptación o como forma de llamar la atención y denunciar la existencia de un conflicto. Los adolescentes con *depresión* o que consumen drogas son los que presentan un mayor riesgo de suicidio. Pero también los que presentan problemas de autoestima o son excesivamente perfeccionistas pueden intentarlo ante situaciones que no pueden controlar. La identificación de la población de riesgo sería la mejor medida preventiva.

ACCIDENTES E INTOXICACIONES

Son revisados en el capítulo 25.7 y constituyen un aspecto importante de la pediatría social. Dado que las lesiones por accidentes son fre-

cuentes en los países industrializados, con un elevado número de secuelas y mortalidad, los pediatras deben tener una intervención importante en su prevención. Si bien afectan al niño, repercuten en el entorno social; a su vez, el accidente es causado por elementos del ambiente, por falta de vigilancia u olvido de las medidas de precaución necesarias. La muerte por accidentes es la primera causa de fallecimiento en la adolescencia. El pediatra favorecerá las investigaciones que lleven a un mejor conocimiento epidemiológico de los accidentes, para informar a los padres y concienciar a otros profesionales, técnicos y políticos, sobre la gravedad e importancia de este problema en la infancia. Además de la vigilancia de los padres en la prevención, intervienen múltiples factores (vida en medio urbano, periurbano o rural, con sus diferentes peculiaridades), sillas o elevadores adecuados para niños en el automóvil, tráfico, carreteras, elementos de arquitectura, parques infantiles que, en gran parte, escapan de la competencia del pediatra. Asistencialmente sí es factible ofrecer orientaciones a los padres: informar de los riesgos más comunes e incluso establecer un "calendario" de prevención de accidentes, donde informar de forma progresiva a los padres de los peligros potenciales según la edad del niño.

YATROGENIA

Su frecuencia la convierte en una patología social. Tiene su origen en medidas diagnóstico-terapéuticas con la intención de buscar un efecto beneficioso, pero de las que resultan diversas acciones perjudiciales. Su incremento va en consonancia con la adquisición de nuevas técnicas diagnósticas y métodos terapéuticos cada vez más de mayor eficacia, pero también más agresivos. Su prevención requiere, en primer lugar, una valoración de las indicaciones, limitando todas las exploraciones y tratamientos a los estrictamente necesarios tras una correcta valoración del niño enfermo y, en segundo lugar, a un buen conocimiento y preparación técnica de quien deba practicar estos exámenes. En el niño hospitalizado es necesario extremar los mecanismos para evitar errores en la administración de medicamentos, ya que son mucho más frecuentes de lo que, en general, se cree. Entre los primeros capítulos de la obra fueron adelantadas algunas consideraciones al respecto, ofreciendo normas para evitar la yatrogenia con el fin de conocer la sensibilidad de cada paciente pediátrico y las peculiaridades de los métodos de diagnóstico y de terapéutica en esta edad, nunca reducida a la simple miniatura del adulto (véanse caps. 1.4 y 1.6).

REPERCUSIÓN DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

Preocupa de forma importante la repercusión que los medios de comunicación y las nuevas tecnologías (ordenador, videojuegos, móviles) tienen sobre el niño y adolescente (véase cap. 25.5). Los medios de comunicación en general no cumplen, especialmente la televisión, las leyes, normas y códigos éticos para que las programaciones destinadas en esos medios para la infancia y en las franjas horarias en que la audiencia es mayoritaria de niños, sean las más adecuadas. La TV tiene muchos aspectos positivos que conviene fomentar. Puede colaborar en la educación, ampliar el lenguaje y la formación de los niños de forma fácil, pues los conocimientos se adquieren de forma pasiva. Frente a éstos, existen otros, los perjudiciales, que son los que predominan. Muchos padres utilizan la TV como niñera, "aparcando" al niño frente al televisor. Un problema especial supone los niños que están muchas horas solos en casa, ya sea por familias monoparentales o por padres excesivamente ocupados fuera de casa. La consecuencia es que los niños ven solos más TV de lo que sería deseable, ven programas inadecuados para su edad, se fomenta el sedentarismo y abandonan por la TV otras costumbres más sanas, como la práctica de los juegos, la lectura y el ejercicio físico. La TV sustituye a la familia en muchos casos. Con el mal hábito de dejar el televisor encendido durante las comidas, además desaparece la comunicación entre la familia. Preocupa la información que generalmente da la TV, de forma que el niño llega a considerar normal la violencia, el sexo, sin olvidar que los programas que muestran más violencia son los dibujos animados, seguidos de los noticiarios. La TV se transforma en una escuela paralela que, al no requerir ningún esfuerzo por parte del niño, puede alterar etapas normales de su desarrollo, modificando su capacidad para la lectura y disminuyen la imaginación y creatividad del niño.

Los *padres* deben controlar los programas que ven sus hijos y lo mejor es ver la TV junto a los hijos, lo que puede colaborar a su educación (los padres pueden explicar lo que sucede en las escenas que se emiten por la TV y, de esta forma, que ellas sean positivas).

El *ordenador* va siendo habitual en todos los hogares y los niños, con su facilidad para adquirir habilidades, son los usuarios más frecuentes. Como cualquier otra herramienta, tiene unos usos adecuados y prácticos, pero es fácil caer en abusos por parte del niño. Los *juegos* pueden absorber excesivo tiempo, creando dependencia para obtener niveles más altos de juego o mayores puntuaciones. En algunos juegos, la violencia es la norma. En *internet* se puede obtener información de casi todo, también de sexo, violencia, grupos sectarios de ideologías muy dispares, a los que el niño y, especialmente, el adolescente, pueden llegar muy fácilmente. El correo electrónico es, sin ninguna duda, una herramienta de gran utilidad pero, en especial, las conexiones continuas (*on-line*) tipo *messenger* crean una gran dependencia en los jóvenes, que pueden estar continuamente pendientes de los nuevos mensajes y de quién se conecta, olvidando otras actividades lúdicas y también de estudio. Es aconsejable limitar el tiempo de uso de estas conexiones y estar atento al rendimiento escolar cuando un niño empieza a utilizar este medio. Algunos jóvenes que pasan muchas horas frente al ordenador, a veces solos en casa, haciendo alarde de sus grandes habilidades pueden convertirse en *piratas informáticos* con conductas claramente delictivas o fuera de la ley. El teléfono celular (móvil) supone otro avance tecnológico de indiscutible utilidad. No obstante, algunos niños pueden caer en el abuso, estando pendientes constantemente del teléfono y, en especial, de los mensajes que reciben.

El pediatra debe incorporar en la anamnesis clásica, los aspectos sociales más importantes del modelo familiar y actitud familiar, amigos y sus hábitos generales de vida (hábitos nutritivos, actividad física desarrollada por el niño, características de la habitación del niño, si tiene una habitación para él solo o compartida, juegos que practica, tiempo de permanencia ante la TV –si la ve solo o acompañado–, si tiene ordenador y programas que maneja, equipos de música, tipo de videojuegos que utiliza, teléfonos celulares) situación en la casa, en fin, todos los datos que nos dejen conocer mejor la posible influencia del entorno sobre el niño y ello permita poder dar los consejos más adecuados en cada caso. Aparte de limitar el tiempo de uso, como se ha dicho, es conveniente evitar la concentración tecnológica en la habitación del niño, instalando estos aparatos en salas de uso común para toda la familia lo que permite un mejor control del tiempo de uso e incluso de los contenidos. La concentración de aparatos de TV, ordenador, equipo de música en la habitación del niño, favorece su aislamiento de la familia y el descontrol llegando, en algunos casos, a llevarse la comida a su propia habitación para comer solo sin el resto de la familia.

ÉTICA Y PEDIATRÍA SOCIAL

A todos los anteriores aspectos de la pediatría social hay que sumar los éticos. Deberán presidir la actuación el acatamiento de la voluntad del paciente, mientras no tenga suficiente capacidad de comprensión representado por los padres, o principio de autonomía (competencia, evitar paternalismo, consentimiento informado y estudio permitido), beneficio para el paciente y justicia (conflicto de intereses, veracidad, confidencialidad y deber médico). El comité de ética asistencial es de gran ayuda en la resolución de situaciones conflictivas (véase cap. 1.2). En todo caso, se deberán abordar los numerosos problemas relacionados con la medicina preventiva, técnicas de reproducción asistida, dilemas asistenciales en la edad neonatal (tratamiento de prematuros extremos, cirugía fetal, establecer límites de viabilidad, etc.), accidentes (prevención), medicina intensiva, trasplante de órganos, enfermedades crónicas y minusvalías físicas (escolares y adolescentes) y aspectos sociales: controles demográficos de la población, distribución de recursos, derechos de los niños sanos y enfermos, el secreto médico, la investigación en el niño, y relaciones con otros de la salud y las autoridades sanitarias y políticas.

Dada la progresiva importancia y complejidad en el futuro serán precisos pediatras con una capacitación específica en bioética pediátrica, lo mismo que en la valoración de la calidad de vida (véase cap. 1.3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. The Pediatrician and Disaster Preparedness. *Pediatrics* 2006; 117: 160-5.
- Brent RL, Weitzman M. The paediatrician role and responsibility in educating parent about environmental risks. *Pediatrics* 2004; 113: 1167-72.
- Burklow KA, Vaughn LM, Valerius KS et al. Parental expectations regarding discussions on physicosocial topics during pediatric office visits. *Clin Pediatr* 2001; 40: 555-62.
- Bueno M. Bioética, genética y pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 30-3.
- Christakis DA, Zimmermann FJ, Di Giuseppe DL et al. Early television exposure and subsequent attentional problems in children. *Pediatrics* 2004; 113: 708-13.
- Eckenrode J, Runyan K. Prevención del maltrato y de la negligencia en la infancia. *Anales Nestlé* 2005; 62: 36-48.
- Galdó G. Hábitat y salud. En: García Caballero C. Pediatría Social. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- Galdó G. Hábitos desadaptativos. *Rev Soc de Pediatría del Sureste de España* 2003; 6: 12-29.
- Galdó G. La patología social en el marco de la nueva pediatría. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56: 3-20.
- Galdó G. Pediatría social y promoción de la salud infantil en el siglo XXI. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (Supl 49): 10-24.
- Galdó G, Botet F. Principales problemas de pediatría social. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1909 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Galdó G, Muñoz A, Ruiz C. Síndrome de carencia afectiva. En: Del Pozo Machuca J (Dir.). Tratado de pediatría extrahospitalaria. Murcia: Libros y Revistas BJ, 2001. p. 709-17.
- Gómez de Terreros I et al. Salud, infancia, adolescencia y Sociedad. Informe SIAS 4. Sección de Pediatría Social. Sevilla: AEP, 2005.
- Muñoz García F. Impacto de las pantallas, televisión, ordenador y videojuegos. *Pediatría Integral* 2005; IX (9): 697-706.

25.2 Adopción

A. González-Meneses González-Meneses (†)

El niño adoptado, al ser atendido por el pediatra, plantea en la práctica diaria una serie de interrogantes: ¿hay que tener una actitud diferente? ¿Se comportan los padres adoptivos igual que los biológicos? ¿A qué edad debe conocer el niño su situación de adoptado? ¿Qué patología pueden tener de su país de origen? ¿Qué curvas de crecimiento y desarrollo es conveniente usar, valorando su etnia? Hay muchos más interrogantes en la primera consulta de estos niños. El pediatra deberá conocer la adopción para poder detectar la patología orgánica del niño, valorando las enfermedades prevalentes en los países de origen del menor; aconsejar a los padres en la actitud a seguir con el niño en relación con la dieta, la inmunización, el crecimiento, el desarrollo y la maduración sexual. Igualmente, las leyes que regulan la adopción: Ley 21/1987 de 11 de noviembre; Ley Orgánica 1/1996 de 15 de enero; Código Civil vigente; Convenio de la Haya número XXXIII de 29 de mayo de 1993, ratificado por España el 30 de junio de 1995.

Características del niño que puede adoptarse

El RN en situación de desamparo, es decir, aquel cuya madre ha manifestado su intención de entregarlo en adopción, es el que tiene una solución fácil y buena. Es el ideal que tienen en mente los padres que desean adoptar. En España el número de padres que desean un hijo es muy superior al de niños cedidos para este fin. Solamente la enfermedad del RN es el obstáculo para la integración en una nueva familia. Ante la falta de niños en situación de desamparo se está recurriendo cada vez con más frecuencia a la adopción internacional en algunos países de Asia, Europa oriental, Latino-América y África. Son más difíciles de adoptar en España los niños de mayor edad con minusvalías psíquicas o físicas, por su permanencia en una familia desestructurada y que, además, han sido internados en un centro durante un período que siempre se considera excesivamente largo para la salud del niño, aunque cronológicamente no lo parezca para la mente de los adultos. En la exposición de motivos de la Ley Orgánica 1/1996 de 15 de enero se dice: "De innovadora se puede calificar la distinción, dentro de las situaciones de desprotección social del menor, entre situaciones de riesgo y de desamparo que dan lugar a un grado distinto de intervención de la entidad pública. Mientras en las actuaciones de riesgo, caracterizadas por la existencia de un perjuicio para el menor que no alcanza la gravedad suficiente para justificar su separación del núcleo familiar, la citada intervención se limita a intentar eliminar, dentro de la institución familiar, los factores de riesgo, en las situaciones de desamparo, donde la gravedad de los hechos aconseje la extracción del menor de la familia, aquella se concreta en la asunción por la entidad pública de la tutela del menor y la consiguiente suspensión de la patria potestad o tutela ordinaria".

Fundamentos de la adopción

Según lo indicado, las dificultades surgen cuando el menor no es normal, tiene una edad pasada la primera infancia, existen problemas legales para la adopción o los padres no son idóneos para adoptar. La Ley 21/1987 de 11 de noviembre supuso un paso de gigante: por primera vez se anteponían los intereses del menor a todos los demás. La decisión de entregar a un niño a una nueva familia es un proceso largo y complicado. Para realizarlo objetivamente, se recurrió primero a la creación de los *comités de adopción* y, posteriormente, a la publicación de la citada Ley de 1987 "por la que se modifican determinados artículos del Código Civil en materia de adopción" y, por último, a la Ley Orgánica 1/1996 de 15 de enero de la Jefatura del Estado sobre: Ley de Protección Jurídica del Menor, de modificación parcial del Código Civil; que actualiza en algunos aspectos la citada Ley de 1987. El preámbulo de la Ley de 1987 dice: "Se acusaba en la Legislación anterior una falta absoluta de control en las actuaciones que preceden a la adopción. Esta ausencia de control permitía, en ocasiones, el odioso tráfico de niños. Y daba lugar otras veces a una inadecuada selección de los adoptantes. La adopción no será ya un simple negocio privado entre el adoptante y los progenitores por naturaleza, sino que se procurará la adecuada selección de aquél de modo objetivo con lo que también se contribuirá a la supresión de intermediarios poco fiables bien o mal intencionados".

La adopción de niños por *parejas homosexuales* merece un estudio profundo, por lo que significa la ausencia para el menor de los arquetipos padre o madre y las repercusiones escolares y sociales. Recientemente se aprobó en España el matrimonio entre homosexuales, lo que provocó una reacción en contra, fundamentalmente por el uso de la palabra matrimonio, más que por el hecho en sí de la unión legal de dos personas. Antes de que se recojan las opiniones autorizadas en libros y revistas científicas, hay que acudir a las encuestas periodísticas. Metroscopia (10 de julio de 2005) aprueba que el 62% de los homosexuales se puedan casar, pero el 50% se opone a que adopten menores; el 42% de los encuestados lo encuentran positivo. En el resto de Europa, Holanda y Suecia son los dos únicos países que reconocen el derecho a la adopción de menores por homosexuales. En relación con las adopciones internacionales, las autoridades chinas exigen, a las personas solteras que quieren adoptar, una declaración jurada, ante notario, en la que se refleje que son heterosexuales.

Padres idóneos

Actualmente se exige, de forma obligatoria, el *certificado de idoneidad*. En el artículo 176.2 del Código Civil se dice: "Para iniciar el

Cuadro 25.2.1. Adopciones en España en el año 1999

• Nacionales	2.006
– Andalucía	189
– Valencia	127
– Galicia	97
– Madrid	95
• Internacionales	942

Cuadro 25.2.2. Adopciones internacionales

- Año 1997: 942 menores
- Año 1999: 2.006 menores
- Año 2000: 3.428 menores
- Año 2003: 3.951 menores
- Año 2004: 5.541 menores

Cuadro 25.2.3. Tipos de acogimiento familiar

- Simple
- Permanente
- Preadoptivo

expediente de adopción es necesaria la propuesta previa de la entidad pública a favor del adoptante o adoptantes que dicha entidad pública haya declarado idóneos para el ejercicio de la patria potestad. La declaración de idoneidad podrá ser previa a la propuesta". Los criterios para conceder el certificado de idoneidad varían de una Comunidad Autónoma a otra pero, en líneas generales, se realizan entrevistas con psicólogos y trabajadores sociales de la entidad oficial de la Comunidad o de ambos colegios profesionales. La *cifras de adopciones* en España son relativamente escasas, pero crecientes, tomando como referencia los expedientes de adopción incoados en los juzgados españoles, algo diferentes de las obtenidas en el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (Cuadro 25.2.1). La baja tasa de natalidad en España, con 1,2 hijos por mujer, consecuencia del uso masivo de métodos anticonceptivos, el aumento de la edad de emancipación, exigencias sociales cada vez mayores que retrasan la llegada del primer hijo, la interrupción voluntaria del embarazo y la píldora postcoital, motivan que se produzcan muchos menos abandonos que hace unas décadas. La espera entre ocho y diez años de los futuros padres adoptivos los anima a intentar las adopciones legales internacionales, buscando niños abandonados en otros países que, por desgracia, a veces viven en grandes instituciones con malas condiciones.

Adopción internacional

La llegada de un niño procedente de otro país añade nuevas dificultades, entre las que se encuentran el desarraigo de su sociedad anterior y las distintas culturas, entre otras. Hay que plantearse éticamente lo que supone cambiar a un niño de nación, de lengua, de costumbres. Lo ideal sería mejorar las condiciones básicas para que el desamparo no se produzca en el país de origen, pero esto es muy lento, casi utópico, y el niño está ahí, reclamando unas condiciones de vida más favorables y una nueva familia. Es conveniente conocer las *cifras de adopciones internacionales*, que van aumentando (Cuadro 25.2.2). En el año 2004, se adoptaron de Asia 2.577 menores; de Europa del Este 2.111; de América 585 y de África 268. España, en 2004, es el primer país de Europa en adopción infantil internacional, y el segundo país del mundo, después de Estados Unidos. Hay que considerar un hecho indeseable: un 1% de los niños adoptados son rechazados, sufriendo un segundo abandono, lo que debe evitarse con la mejora de los estudios de idoneidad de los adoptantes, entre otras medidas. El coste de la adopción internacional oscila entre los 3.400 y los 16.000 euros dependiendo del país y de la Entidad Colaboradora de Adopción Internacional a la que se acuda.

En el Artículo 25 de L.O. 1/1996 de 15 de enero se detallan los *requisitos y trámites para adoptar a un menor en el extranjero* y recoge: "Las funciones de mediación a realizar por las entidades acreditadas serán: información y asesoramiento a los interesados en materia de adopción internacional. Intervención en la tramitación de expedientes de adopción entre las autoridades competentes, tanto españolas como extranjeras. Asesoramiento y apoyo a los solicitantes de adopción en los trámites y gestiones que deben realizar en España y en el extranjero". Al tener que intervenir distintos países en este tipo de adopción, se elaboró el Convenio de La Haya número XXXIII, relativo a la protección del niño en materia de adopción internacional de 29 de mayo de 1993, y que fue ratificado por España mediante instrumento de 30 de junio de 1995. El objeto del *Convenio de la Haya* de 1993 queda reflejado en su Artículo I: "A. Establecer garantías para que las adopciones internacionales tengan lugar en consideración al interés superior del niño y al respeto a los derechos fundamentales que le reconoce el Derecho internacional. B. Instaurar un sistema de cooperación entre los Estados contratantes que asegure el respeto a dichas garantías y, en consecuencia, prevenga la sustracción, la venta o el tráfico de niños. C. Asegurar el reconocimiento de los Estados contratantes de las adopciones realizadas de acuerdo con el Convenio". En fecha reciente (2006) se comprueba que algunos países ponen más trabas en la adopción, como sucede con Bulgaria, Etiopía, Rumanía, Rusia y Ucrania. No es suficiente el conocimiento de los casos próximos para valorar la bondad de la adopción, sino que deben consultarse los *trabajos científicos* existentes en este sentido. En Andalucía, en 1996, se cita en las conclusiones que, después de transcurridos más de veinte años: "En conjunto los niños adoptados están muy bien y a las familias adoptivas les van las cosas de manera claramente satisfactoria".

Guarda y acogimiento de menores

El *acogimiento* es una fórmula de protección del menor que evita que permanezca en instituciones durante meses o años. Existía un vacío legal para resolver el problema de los niños que no podían ser adoptados en corto espacio de tiempo y que debían permanecer meses o años en un centro o, peor aún, en un hospital, hasta encontrar una solución jurídica, lo que se puede resolver mediante el acogimiento familiar; el Código Civil especifica en su Artículo 172: "1. La entidad pública a la que, en el respectivo territorio, esté encomendada la protección de menores, cuando constate que un menor se encuentre en situación de desamparo, tiene por ministerio de la Ley la tutela del mismo y deberá adoptar las medidas de protección necesarias para su guarda".

La *guarda asistencial* también está definida en el mismo Artículo 172: "2. Cuando los padres o tutores, por circunstancias graves, no puedan cuidar al menor, podrán solicitar de la entidad pública competente que ésta asuma su guarda durante el tiempo necesario. Asimismo se asumirá la guarda por la entidad pública cuando así lo acuerde el Juez en los casos en que legalmente proceda. 3. La guarda asumida a la solicitud de los padres o tutores o como función de la tutela por ministerio de la Ley se realizará mediante el acogimiento familiar o el acogimiento residencial. 4. Se buscará siempre el interés del menor y se procurará, cuando no sea contrario a ese interés, su reinserción en la propia familia y que la guarda de los hermanos se confíe a una misma institución o persona".

El Artículo 173 del citado Código Civil especifica concretamente la situación del menor que se encuentra acogido. "1. El acogimiento produce la plena participación del menor en la vida de familia e impone a quien lo recibe las obligaciones de velar por él, tenerlo en su compañía, alimentarlo, educarlo y procurarle una formación integral". En la Ley Orgánica 1/1996 de 15 de enero se matizan las distintas circunstancias que justifican la integración de un niño en una familia: "Hasta ahora, la legislación concebía el acogimiento como una situación temporal y, por tanto, la regulación del mismo no hacía distinciones respecto a las distintas circunstancias en que podía encontrarse el menor, dando siempre a la familia acogedora una autonomía limitada en cuanto al cuidado del menor. Atendiendo a la finalidad del mismo, se recogen *tres tipos de acogimiento* (Cuadro 25.2.3). Junto al acogimiento *simple*, cuando se dan las condiciones de temporalidad, es cuando resulta relativamente previsible el retorno del menor a su familia, se introduce la posibilidad de constituirlo con carácter *permanente*, en aquellos casos en los que la edad u otras circunstancias del menor o su familia aconsejen dotarlo de una mayor estabilidad, ampliando la autonomía de la familia acogedora respecto a las funciones derivadas del cuidado del menor, mediante atribución por el Juez de aquellas facultades de la tutela que faciliten el desempeño de sus responsabilidades". También se expone expresamente la *modalidad*

del acogimiento preadoptivo que en la Ley 21/1987 aparecía únicamente en la exposición de motivos, y que también existe en otras legislaciones. Artículo 173 bis del Código Civil: "3º Acogimiento familiar preadoptivo, que se formalizará por la entidad pública cuando ésta eleve la propuesta de adopción del menor, informada por los servicios de atención al menor, ante la autoridad judicial, siempre que los acogedores reúnan los requisitos necesarios para adoptar, hayan sido seleccionados y hayan prestado ante la entidad pública su consentimiento a la adopción, y se encuentre el menor en situación jurídica adecuada para su adopción. La entidad pública podrá formalizar, asimismo, un acogimiento familiar preadoptivo cuando considere, con anterioridad a la presentación de la propuesta de adopción, que fuera necesario establecer un período de adaptación del menor a la familia. Este período será lo más breve posible y, en todo caso, no podrá exceder del plazo de un año".

La ley de 1987 hizo intervenir a los poderes públicos a través de dos instituciones: la guarda asistencial y la tutela *ex lege*, y dibujó el acogimiento familiar; todo bajo la vigilancia del Ministerio fiscal. Las cifras de menores en acogimiento familiar durante el año 1999 en España afectó a 7.676 menores. destacando Andalucía con 2.339 menores, Galicia con 1.195 y Murcia con 665. El número de acogimientos familiares administrativos ascendió en el mismo período a 10.379 menores, según fuentes del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

PAPEL DEL PEDIATRA

Como se adelantó en parte en el capítulo 25.1 y se refiere en el capítulo 25.13, desde el punto de vista clínico, el pediatra tiene que valorar el estado de salud y enfermedad del niño, considerando que, en la mayoría de las ocasiones, se desconocen con seguridad los antecedentes perinatales, la posible patología de la madre biológica, la prematuridad y período neonatal, la carga genética de los progenitores, los procesos patológicos adquiridos en las instituciones donde permaneció el niño o el retraso psicomotor, tal vez derivado sólo de la atención recibida durante los primeros meses o años. Cada uno de estos epígrafes condicionaría una actitud profesional diferente.

Los *padres adoptivos* ocultan con frecuencia algunos de los datos que han recibido en el momento de formalizar la adopción. Es habitual que los padres tengan la ilusión con el niño pequeño y se documenten de la actitud a seguir durante los primeros meses o años, pero no suelen pensar en los problemas posibles derivados de la integración del hijo en el colegio, cuando pertenece a otra etnia, en las enfermedades que pueden surgir como consecuencia del potencial genético racial, de la maduración sexual, de la búsqueda de pareja al alcanzar la madurez o de la necesidad del hijo de buscar a sus familias de origen (con la dificultad idiomática correspondiente). Los padres presentan con relativa frecuencia un síndrome ansioso; en los primeros momentos se obsesionan con el estado de salud, alimentación, vacunaciones; en un segundo período, con la integración escolar; posteriormente se preocupan de la talla, maduración hormonal y todo lo relacionado con los cambios de la adolescencia.

El pediatra tiene que infundir seguridad a los padres adoptivos en cada una de las etapas del desarrollo del niño. Es importante emplear unos parámetros distintos para evaluar el crecimiento, considerando la etnia de origen del menor, ya que se puede interpretar que existe un retraso en el crecimiento o una pubertad precoz cuando, para ese niño, el desarrollo concuerda con sus genes. Se suele preguntar al pediatra si debe conocer el niño su situación de adoptado y a qué edad. La opinión aceptada generalmente es que debe ser informado desde que se relaciona con los padres, aunque no lo entienda. Como se dice en el capítulo 25.1, a partir de los 3 años. Nunca perdonará un niño o un adolescente enterarse de su condición de adoptado en el colegio, por un vecino o por un pariente. Para los pediatras y otros profesionales interesados en la adopción, así como para los padres adoptantes y adoptivos o padres acogedores, una herramienta muy útil es *internet*, concretamente *El Periódico de la Adopción* (adoptantis@telefonica.net y adoptantis@hotmail.com), elaborado por un grupo de profesionales con experiencia. Su extensión es muy variable, desde dos hojas hasta más de 20. Como en todo lo que se busca en *internet* hay "sitios" muy útiles y otros que es mejor no leerlos; la selección debe depender del sentido crítico de la persona. El pediatra debe *anteponer siempre el interés de los niños al de los padres*. La sociedad busca soluciones al desamparo infantil, que es una forma de maltrato, habiéndose producido en los últimos años un cambio importante en la forma de pensar, defendiendo los intereses de los niños frente a los de los progenitores que no actúan como padres. El abandono se sigue produciendo, pero la respuesta es más ágil y efectiva. Personalmente, la situación ideal de un niño desamparado es el acogimiento familiar y la adopción.

Agradecimiento. Al Dr. A. González-Meneses López, por la revisión de las pruebas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allué X. Adopciones transnacionales. Cuestiones médicas y éticas. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 21-4.
- De Monleón JV, Ferrier ME, Guerin MN et al. Les consultations post-adoption. *Arch Pediatr* 2003; 10 (Supl 1): 240-2.
- González-Meneses González-Meneses A, Durán de Vargas LE. Adopción. *Pediatr Integral* 2001; 6: 152-62.
- González-Meneses González-Meneses A, Durán de Vargas LE. Abandono, adopción, guarda y acogimiento. En: García Caballero C. Tratado de Pediatría Social. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 2000. p. 723-9.
- Guerin N, Imbert P, Gendrel D. Les examens de laboratoire et le rattrapage vaccinal chez les enfants adoptés á l'etranger. *Arch Pediatr* 2003; 10 (Supl 1): 236-8.
- Martínez González C. Adopción y acogimiento familiar. *Pediatr Integral* 2005; IX (9): 685-93.
- Moreno Trujillo E. Actuaciones de Protección del menor. En: Protección jurídica del menor. Baeza: Universidad Internacional Andalucía, 1997, p. 72.
- Oliván Gonzalvo G. Niños y adolescentes en acogimiento transitorio. *An Pediatr* (Barc) 2003; 58: 128-35.
- Palacios J, Sánchez Sandoval Y, Sánchez Espinosa EM. La adopción en Andalucía. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de Asuntos Sociales, 1997. p. 141.
- Saiman L, Aronson J, Zhou J et al. Prevalencia de enfermedades infecciosas en niños de adopción internacional. *Pediatrics* (Ed. esp) 2001; 52: 157-61.

25.3 Separación y divorcio

J. Callabed

El número de separaciones/divorcios aumenta progresivamente y la repercusión en niños y jóvenes es importante. Se calcula que medio millón de familias tienen graves problemas de convivencia con grandes posibilidades de separación. La separación es una situación altamente estresante y dolorosa para adultos y niños. Es la legalización de un fracaso de la pareja y un divorcio emocional que anticipa el divorcio legal. Parecen quedar pálidas y lejanas las reflexiones de Santiago Ramón y Cajal sobre el matrimonio: "Olvidamos a menudo que, en el matrimonio, al lado de factores económicos actúan también resortes éticos y sentimentales decisivos, a cuyo influjo se producen impensados y casi siempre felices metamorfosis de la personalidad física y moral de los esposos. En virtud de estos cambios y de la consiguiente integración de actividades, el matrimonio constituye una entidad superior, capaz de crear valores mentales y económicos enteramente nuevos o apenas latentes en los sumandos".

Estos son los *puntos esenciales a desarrollar:*

- Información a los padres de los riesgos de la separación.
- Detección de signos de alerta.
- Actuación terapéutica cuando aparezcan alteraciones.

INFORMACIÓN A LOS PADRES DE LOS RIESGOS DE LA SEPARACIÓN

Se ha propuesto abordar el problema de la separación de los padres con un enfoque biopsicosocial. Cada niño es un sujeto-persona irrepetible, que siente, observa y comprende de un modo peculiar, y su entorno juega un papel determinante. Puede ser necesario el equipo pluridisciplinario para abordar debidamente el problema. La familia, cualquiera que sea su estructura, sigue siendo el lugar privilegiado donde el niño se estructura y adquiere las competencias que le permitirán vivir en sociedad en la edad adulta de la forma más adaptada posible. Goldberg propone realizar la entrevista biopsicosocial dedicando un tiempo determinado, una técnica determinada y una motivación y conocimientos sobre el tema a tratar:

Características de la entrevista biopsicosocial

Debe incluir: empatía y afecto con buen contacto visual. Reforzar los aspectos positivos de los pacientes. Sensibilidad ante los datos verbales. Clarificar bien las quejas. Preguntas directas para evaluar bien los síntomas. Ofrecer información escrita sobre el tema que se trata. Evitar conductas éticamente inaceptables como: catalogar, etiquetar, censurar, estigmatizar, despreciar o idealizar o sobrestimar fijando unos objetivos inalcanzables, creando una situación de fracaso, donde enseguida son catalogados de responsables.

Información antes del divorcio

Con ambos padres presentes junto a los hijos, se debe insistir en: los padres nunca le faltarán. Estarán pendientes de él. No le faltará nada. Es un acuerdo mutuo de los padres. El niño no tiene ninguna culpa. Se responden a las preguntas que surjan. La separación no es ni una "fiesta" ni "éxito" para nadie. El niño estará afectado dos o tres años por el trauma.

Factores de vulnerabilidad. Comprenden: aspectos socio-económicos que afectan a necesidades básicas (alojamiento, alimentación, educación, sanidad). Conflictividad prolongada previa al divorcio o divorcio repentino. Problemas legales, que alargan o complican todo el proceso. Desaparición de la relación con el padre.

Factores protectores. Se considerarán así: escasa conflictividad. Cambios mínimos en la organización familiar conservando barrio y escuela. Mantenimiento de la relación con el padre ausente. Apoyo emocional y económico por parte de ambos padres. Ayuda del entorno familiar y escolar. Ausencia de juicios negativos de un padre acerca del otro en presencia de los hijos. Controles sanitarios regulares que pueden incluir visitas de control regular y vigilancia de aspectos de desarrollo, maduración, comportamiento. Se recomienda observar la motricidad, lenguaje, sociabilidad, rendimiento escolar y también signos de malos tratos y signos depresivos.

Recuerdo de las necesidades básicas de un niño. Como es sabido y recuerdan Donohue-Colleta, varían con la edad:

Hasta un año: destacan la protección contra peligros físicos; alimentación y atenciones de salud; un adulto en quien apoyarse y comprenda las señales que emite y a las que responde; objetos para mirar, tocar, escuchar, oler, gustar y estimularse; ocasiones para explorar el mundo circundante; estimulación adecuada de la sociabilidad, motricidad y lenguaje.

Entre 1-3 años: protección contra peligros físicos; atención para adquirir nuevas capacidades motrices y nuevas aptitudes para expresarse y pensar; posibilidades de adquirir una cierta independencia; ayuda para aprender a dominarse y comportarse de un modo responsable; ocasiones para empezar a aprender y equivocarse por sí mismo, lo mismo que para jugar todos los días y con todo tipo de objetos.

Entre 3 y 6 años: ocasiones de desarrollar buenas aptitudes motrices; estímulos para adquirir el mecanismo del lenguaje por la palabra, la lectura y el canto; actividades que inspiren un sentimiento positivo del dominio de la situación; oportunidad de aprender a cooperar, ayudar y compartir; una experiencia del preaprendizaje de la lecto-escritura.

Esta información, facilitada a los padres, puede ser muy útil para observar, actuar o preguntar sobre la evolución del hijo. El divorcio repercute igualmente en los esquemas familiares, ya que la familia contribuye al desarrollo emocional, a los aprendizajes y a establecer pautas de conducta social. Todas estas funciones pueden quedar alteradas.

Repercusión directa en los hijos. Son frecuentes los estados de ansiedad y depresión, afectación de aprendizajes y de la adaptación social, con trastornos de la conducta social. En las niñas puede manifestarse la depresión en forma de inhibición, bloqueo del aprendizaje, siendo silenciosas y secretas y en las adolescentes en forma de autoagresión o anorexia nerviosa-bulimia. En los niños son más frecuentes las conductas agresivas intrafamiliares y en la escuela, o pasivas, como puede ser indiferencia al fracaso escolar.

Información después del divorcio

Cabe destacar: la regulación de las visitas periódicas, estableciendo matices de fiestas o vacaciones. Evitar discusiones en presencia del niño, o que haga de mensajero. Respetar los sentimientos hacia cada padre. Si un progenitor está ausente, pensar en la necesidad de un adulto que le sustituya. Observar periódicamente el impacto, y seguir la vinculación con las nuevas familias.

Son recursos personales y sociales que contribuyen a solucionar problemas (Loerel): relación emocional estable, como mínimo con uno de los padres o alguna persona próxima. Soporte social, dentro y fuera de la familia. Clima educacional emocionalmente positivo, abierto, que oriente y fije las normas. Unos modelos sociales que animen y estimulen a una actitud constructiva para superar las dificultades. Un equilibrio entre las responsabilidades sociales y exigencias de éxito. Competencias cognitivas. Unas características del carácter que permitan superar eficazmente los problemas. Las experiencias de eficacia personal, las cuales generan confianza en sí mismo y una imagen positiva de sí mismo. Tratar de afrontar activamente las dificultades y tensiones. La experiencia de una lógica, de una estructura, en el desarrollo propio.

Estas aportaciones pueden ser muy útiles para planificar el presente y el futuro de los niños y jóvenes en situación de separación del hogar e internamiento. La resiliencia o capacidad de resistir ante las dificultades también abunda en esta dirección (Manciaux).

DETECCIÓN PRECOZ DE SIGNOS DE ALERTA EN EL HIJO DE PADRES SEPARADOS

Los "síntomas" que suelen repetirse en los niños de padres separados son: ira, rabietas incoercibles; aislamiento, pierden amigos; trastornos de la alimentación, vómitos, anorexia; alteraciones del sueño (pesadillas, terrores nocturnos); dificultades escolares, con menor rendimiento escolar; trastornos psicosomáticos (enuresis, encopresis). Retardo en el desarrollo psicomotor. Cualquier niño puede presentar estos cuadros sin que sus padres estén separados, pero suelen verse acentuados en esta circunstancia. También se aprecia que la evolución es regular o mala, y que algunas veces se reactiva con gran virulencia, coincidiendo con eventos familiares o colectivos donde coinciden ambos padres. En primer lugar, un niño es un niño y, después, es hijo de padres separados.

Detección precoz de signos de alerta

Los test ocupan un papel importante en la detección precoz de problemas infantiles aunque la observación va por delante de las escalas. Si la evolución de la separación es tormentosa, puede ser útil la aplicación de un protocolo específico de abordaje de los trastornos de ansiedad de separación.

Se preguntará si el niño ha presentado alguno de los siguientes problemas en los últimos 6 meses: 1) temor irreal de que algo serio puede pasarle a él o a sus padres cuando se separen. 2) Rechazo persistente a la hora de ir al colegio, alegando que quiere permanecer con los padres en casa. Si es afirmativo: ¿es muy frecuente? 3) Remoloneo persistente o cierta oposición a la hora de ir a dormir sin que alguno de los padres esté presente o bien persistente oposición a dormir fuera de casa. 4) Miedo a estar solo en casa o en una habitación separado de sus padres. 5) Pesadillas repetidas sobre separaciones (por ejemplo, perderse en el bosque). 6) Síntomas corporales, como cefaleas o algias abdominales en las fechas de escuela. 7) Excesivas manifestaciones de estrés y malestar cuando los padres se ausentan (mayores de 6 años). 8) Irritabilidad, nerviosismo, temor y dificultad para jugar o concentrarse cuando no están los padres.

Evaluación diagnóstica: 4 ó más respuestas afirmativas. NO: diagnóstico negativo. SÍ: considerar dos aspectos: a) si existen otras afecciones emocionales de base, ansiedad o fobias, u otras afecciones orgánicas de base, se deben tratar adecuadamente; b) si no existen estas otras afecciones comentadas, el diagnóstico es de trastorno de ansiedad de separación continuado.

Respuesta de los hijos según la edad

Conocer la psicología evolutiva (Gesell) de los hijos normales puede ser de gran utilidad a los padres para conocer esquemas básicos de desarrollo de sus hijos según la edad y actuar en consecuencia. La información escrita y la orientación bibliográfica a los padres han dado buenos resultados, recordando que los padres olvidan gran parte de nuestras palabras. *Si lo oigo lo olvido, si lo leo lo recuerdo y si lo hago lo aprendo,* dice un viejo proverbio oriental.

Respuesta del lactante. Es difícil distinguir las manifestaciones debido a la dificultad de discernir si son debidas al sufrimiento de los padres o las derivadas de la falta de los cuidados. Pueden aparecer trastornos del sueño, dificultades alimentarias (vómitos, anorexia), retardo en el desarrollo psicomotor y cólera incoercible.

Respuesta de 3 a 5 años. En cuanto a la *situación cognitiva*: considera el divorcio como una separación física. Cree que es temporal. Confunde los intercambios afectivos de cada uno de los padres. Piensa que ha podido ser el culpable. *Respuesta emocional:* angustia de separación con miedo; dificultad de integración escolar; aturdimiento, perplejidad; retraso psicomotor; juego alterado o inhibido; alteración del comportamiento con agresividad dirigida hacia sus padres, sus amigos o contra él mismo, llegando a ser auténticos tiranos domésticos que permanecen inhibidos en clase; retraso en los aprendizajes de limpieza.

Respuesta de 6 a 8 años. *Situación cognitiva:* comprende la finalidad del divorcio. Capta los efectos físicos y psíquicos del divorcio. Puede pensar que su conducta tiene impacto en las decisiones de los padres. *Respuesta emocional:* dificultades escolares. Quejas somáticas. Inhibición sobre sí mismo o integración en un grupo de amigos violentos capaces de atacar los límites impuestos por los adultos. Añoranza por la marcha de uno de los padres. Inhibición o agresión hacia el padre. Fantasías de responsabilidad y reconciliación.

Respuesta de 9 a 12 años. *Situación cognitiva:* comprende psicológicamente los motivos del divorcio. Aprecia las razones de cada padre en el divorcio. No se autoculpabiliza. Piensa que el fin de los conflictos será un beneficio para él. *Respuesta emocional.* Inicialmente bien defendido. Intentos de dominarse por juego y actividad. Ansiedad. Quejas somáticas. Se alinea con una de las figuras parentales.

Respuesta a partir de los 12-14 años. Aprecia la complejidad de la comunicación en la familia. Acepta respuestas negativas a sus demandas. Entiende el divorcio como incompatibilidad de los padres y cree que es una decisión madura. Separa conflictos de los padres de sus características personales. *Respuesta emocional.* Cambio en las relaciones con los padres. Retiradas estratégicas. Preocupación por el futuro matrimonio. Ansiedad, angustia. Riesgo de presentar conductas adictivas. Hipermadurez moral.

ABORDAJE TERAPÉUTICO CUANDO APAREZCAN ALTERACIONES

En algunos casos, se puede hablar con los niños "separados" y orientarles, de acuerdo con el padre, la madre o ambos, con estas sugerencias: hay que saber adaptarse y reconocer la ruptura como algo real. En la vida habrá otras experiencias de adaptación. Hay que tener expectativas de nuevas relaciones, que pueden mejorar la situación. Intentar superar la cólera hacia algún padre, si llega el caso. Aceptar la ausencia de uno de los padres y renunciar a la idea de familia modélica.

Intervención terapéutica

Durante 6 semanas. Valorar estrés vital, aportando apoyo y contención, reasegurando a los padres en el cumplimiento de la función. Explorar la implicación de los padres con el niño cuando están todos en casa y, en especial, la capacidad de acogida y acompañamiento cuando el niño regresa del colegio. Ayudar a los padres a no descalificar los intercambios entre los padres y el niño. Planificar la vuelta al colegio del niño con los padres y con el personal educativo. Permanecer firme sobre la asistencia del niño al colegio, comunicando y comprendiendo que el niño y los padres puedan sentir miedo en lo que atañe a su hijo.

Persistencia de síntomas tras 6 semanas. Dificultad de hacer que los padres aporten su colaboración. Empeoramiento de las relaciones intrafamiliares. Empeoramiento de las relaciones con maestros o profesionales sanitarios.

Si las etapas precedentes no tienen el resultado esperado, puede ser conveniente derivar a una unidad de Salud Mental Infantil para el abordaje psicoterápico. En general, no prescribir ninguna medicación de entrada. Es mas fácil medicalizar que comprender (Kreisler). Toda intervención terapéutica debe considerar estos puntos: definir el problema y estimar su importancia. Identificar las causas del problema. Aplicar terapéuticas y recursos convenientes. Evaluación de resultados, que pueden suponer nuevos replanteamientos.

CONSIDERACIONES FINALES

El pediatra es consultado frecuentemente en su práctica profesional y debe conocer bien las consecuencias de la ruptura de la pareja en el niño con el fin de cumplir correctamente con su papel de prevención para guiar debidamente a los padres. También debe tener conocimiento de los factores psicológicos y sociales que existen para despistar precozmente los posibles signos de sufrimiento psíquico (de padres e hijos) y derivar a los especialistas adecuados. Es necesaria la creación de servicios y programas de apoyo y asesoramiento a los padres que deseen separarse

con el objeto de disminuir la conflictividad en el hogar y en las relaciones maritales. La atención y tratamiento precoz de los problemas emocionales y de conducta de los hijos son una medida preventiva importante dadas las repercusiones en la vida adulta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berger M, Gravillon I. Mes parents se séparent. París: Albin Michel, 2003.
- Castells P. Separarse bien pensando en los demás y en uno mismo. Madrid: Espasa-Calpe, 2004.
- Castells P, Silver TJ. Guía práctica de la salud y psicología del adolescente. 4ª ed. Barcelona: Planeta, 2006. p. 85.
- Manciaux M. La resiliencia: resistir y rehacerse. Barcelona: Gedisa editorial, 2003.
- Marcelli D. L'enfant, chef de la famille. París: Albin Michel, 2003.
- Poussin G, Martin-Lebrun E. Conséquences de la séparation parentale chez l'enfant. Paris: Erès, 1999.
- Riquelme Pérez M. El hijo de padres separados. *Pediatr Integral* 2005; IX (9): 673-80.
- Roussey M, Kremp O. Pediatrie sociale ou l'enfant dans son environnement. Doin Editeurs, 2004.

25.4 Discapacidad y enfermedad crónica

M. Cruz-Hernández, D. Cruz-Martínez

Tanto la discapacidad (DC) como la enfermedad crónica (EC) en la edad pediátrica son problemas que afectan a un número importante y creciente de niños y adolescentes con varios puntos comunes: el principal es que tienen necesidad de cuidados especiales. La actuación en, la EC y la DC será la misma, pero hay algunos matices semánticos y conceptuales que se deben citar.

CONCEPTOS BÁSICOS

Enfermedad es una alteración de la salud en su concepto actual biopsicosocial. *Limitación funcional* es la consecuencia de la enfermedad en cualquier nivel, sea psíquica, sensorial, neurológica u orgánica. *Discapacidad* se refiere a los efectos, ante todo sociales, de la enfermedad y la consiguiente limitación. Se añade el término *minusvalía* para designar más propiamente la repercusión social de la DC y EC, en cuanto a la dificultad de adaptación social. Una enfermedad se considera *crónica* en el niño cuando tiene una duración superior a 3 meses, si requiere más de un mes de hospitalización, si tiene una intensidad suficiente como para interferir en la vida normal del paciente y si necesita servicios sanitarios y sociales especiales, más allá de los que necesitan los demás niños y adolescentes. Ahora se incluyen también, no sólo los que tienen una DC o EC manifiesta, sino igualmente los que tienen un alto riesgo de padecerla.

La discapacidad (DC) y la enfermedad crónica (EC) se contemplan en el día de hoy en un marco de *gran transformación*, tanto en la terminología, como en el enfoque conceptual, en la etiología responsable y en la manera de abordar su cuidado o atención. Con el tiempo se ha ido cambiando el *término* referente a la DC, para designar a este grupo importante de niños y adolescentes. Esta variación no es sólo una cuestión de moda, sino la tendencia obligada en la búsqueda de una palabra que no sea nociva o agresiva para la salud física y psíquica. Porque la palabra, que a menudo cura, también puede hacer daño a quien se aplica o a su entorno. Así, se pasó sucesivamente de hablar de "anormal" a preferir "subnormal". De "deficiente" o "inválido (que le falta algo) a "minusválido". O, más recientemente, de "incapaz" a "discapacitado" (DC), pasando por alto la denominación inglesa de *handicapped children*, difícil de traducir, convertida ahora en *disability*.

Por otra parte, el *problema suele ser igual en el que padece una enfermedad crónica* que, en cuanto a su consideración psicosocial, suele ser otro sinónimo. En el caso de la afectación psíquica, sería preferible hablar de "retraso mental" (como se hace en esta obra), en vez de " discapacidad intelectual". En todo caso, conviene no confundir la plena identificación del menor con su trastorno, como puede suceder cuando se dice "niño epiléptico", "hemófico" o "asmático". Es preferible tratar de "niño con epilepsia", "con asma", "con hemofilia" o "con discapacidad". De esta manera se está afirmando que lo principal es el niño como un todo, aunque deba soportar –tal vez no para siempre o no de igual forma– la EC y la DC. Al mismo tiempo, se adelanta una descripción del problema básico.

En suma, se trata de "un grupo heterogéneo de población afecto de una amplia variedad de enfermedad crónica y trastorno del desarrollo", que ahora se conoce, a pesar de lo dicho, mayoritariamente con el término de " discapacidad" propuesto en el año 2001 por la OMS en el libro *Clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la salud*. Lo importante es aceptar que este niño y su familia *tienen necesidades especiales*. Por eso, otro difundido sinónimo es el de "niño con necesidades especiales" y "familia con necesidades especiales". Todavía, en la evolución conceptual tiene interés el recuerdo del paso desde un modelo puramente *médico* (DC debida a enfermedad, malformación, trauma o condición de salud) a otro también *psicológico* (origen o repercusión en el plano psíquico), hasta llegar a su actual enfoque *social*. En efecto, la DC es hoy un problema social, y no ya por su clara repercusión sobre el menor, sobre la familia y para toda la comunidad, sino incluso en su mecanismo de producción y, aún más, en el objetivo final: la integración en la sociedad. En realidad, más bien es un problema psicosocial, lo que sintetiza la cuestión, situándole en el gran capítulo de la nueva morbilidad psicosocial.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque no es fácil de llevar a cabo en esta problemática, se han realizado diversos intentos de puntualizar la epidemiología de la DC y EC en la edad pediátrica. Cuando se utilizan datos de incidencia (número de casos nuevos por año), las cifras son bastante estables. En cambio, para la prevalencia (número de afectos existentes en el momento del estudio), la tasa va aumentando, hasta llegar en varios países al 15-18% de los adolescentes, cifra que llega al 30% cuando se incluyan los defectos de visión, del lenguaje o la alergia cutánea. El estudio epidemiológico ofrece un dato preocupante, que refuerza la importancia del problema aquí revisado: la prevalencia –a pesar de tanto avance en el diagnóstico, prevención y tratamiento– permaneció estable hasta hace 20 años y después, en vez de un descenso, se ha comprobado un cierto incremento. Por un lado, interviene la supervivencia más prolongada de los menores afectos de deficiencias graves, como parálisis cerebral, cromosomopatía, hemofilia, fibrosis quística o patología tumoral. Por otro, las enfermedades crónicas aumentan, como paradoja del progreso, según ocurre con el asma, la obesidad, la diabetes, la artritis crónica o las secuelas en niños prematuros y de bajo peso al nacer. En el adulto hay más personas con una enfermedad crónica que totalmente sanas y esta tendencia puede trasladarse a la adolescencia. Hay impresionantes avances, como en el hipotiroidismo, metabolopatías o infecciones, pero no suficientes para disminuir la elevación global de la cifra de personas con DC y EC.

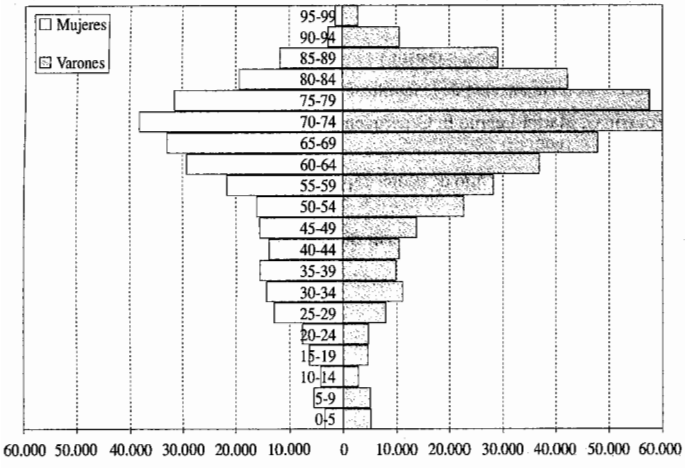


Figura 25.4.1. Discapacidad en Andalucía, según edades. SIAS 4, sobre datos de 1999 del INE.

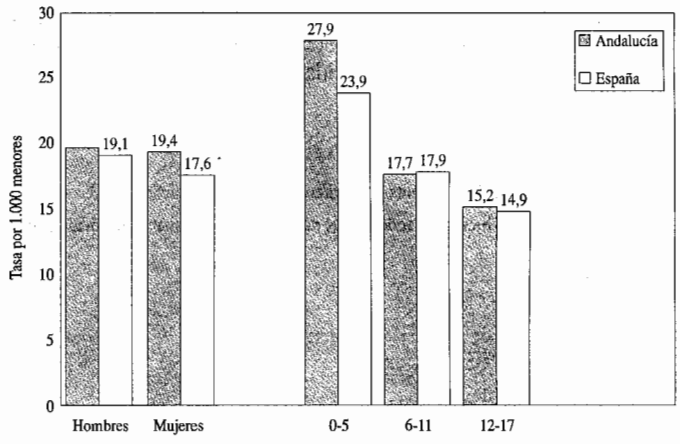


Figura 25.4.2. Discapacidad o limitación en menores de 18 años, según sexo y grupo de edad. En Andalucía y España. SIAS 4. Datos del INE 1999.

Frecuencia. Además de las cifras antes expuestas, si se atiende a los casos graves, se admite que, del 5-6% (EE.UU., España) de la población menor de 18 años, requiere verdadera atención especial por sus limitaciones psíquicas, físicas o sensoriales. En la Figura 25.4.1 hay una muestra de la incidencia de incapacidad en menores comparada con la de adultos. La Figura 25.4.2 muestra la distribución según período pediátrico y sexo. En algunos estudios de América Latina la proporción se eleva al 10%, destacando en todos los países la DC intelectual y la sensorial, aunque el origen sea distinto según sea un país de baja renta o desarrollado. Al aceptar estas cifras, no sólo se comprende la trascendencia médica, psicológica y social, sino, asimismo, la económica, cultural y jurídica. Si se habla sólo de EC el porcentaje tiende a ser mayor, recordando el aumento creciente de los problemas de salud ya citados.

Cuadro 25.4.1. Principales ejemplos de limitaciones o discapacidad en niños menores de 6 años

No hacen las cosas como los demás niños	6,44/1.000
No hablan bien	6,03/1.000
Dificultad para caminar	5,27/1.000
Dificultad para mantenerse sentado o de pie	3,86/1.000
Mala visión	3,71/1.000
(ceguera total)	0,39/1.000
Deficiente audición	2,28/1.000
(sordera total)	0,39/1.000
Epilepsia y similares	2,16/1.000

CAUSAS Y MECANISMOS

Con los métodos diagnósticos actuales se puede llegar a conocer bastante bien el origen o sistema afectado en la DC o EC orgánica. Prácticamente, la lesión o disfunción puede estar en cualquier punto del organismo, desde la cabeza y el cerebro (gran capítulo de las malformaciones del SNC y parálisis cerebral) hasta las extremidades inferiores, con sus diversas anomalías, unas veces leves, como el pie zambo o equinovaro, hasta otras muy graves, como la focomelia o amelia (falta de uno o dos miembros). Por eso, en vez de hacer una enumeración de DC o enfermedad crónica según su localización, puede tener más interés práctico revisar si se trata de un problema frecuente o no. En este sentido se pueden distinguir, de acuerdo con la propia experiencia, varias categorías:

Discapacidad y enfermedad crónica por trastorno frecuente

Ejemplos notorios son el asma (5-7% de niños), obesidad (5%), retraso mental (3%), malformación del SNC (5/1.000), epilepsia (4/1.000), parálisis cerebral (2/1.000), trastorno grave de visión y audición (4/1.000). Las cifras "oficiales" en España son proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE), que utiliza una terminología algo diferente de la clínica. En el Cuadro 25.4.1 se resumen los ejemplos principales en niños menores de 6 años, según la citada institución.

En el caso de la parálisis cerebral, disminuyen ahora de manera clara las lesiones producidas en el parto, pero aumentan las relacionadas con trastornos prenatales, incluida la encefalopatía neonatal (véase cap. 2.14), la prematuridad y el bajo peso al nacer (véase cap. 23.12). En cuanto a las malformaciones, las más importantes o groseras van disminuyendo, gracias al efecto del diagnóstico prenatal (ecografía, amniocentesis, análisis en la embarazada) como sucede con la espina bífida, la trisomía 21 o la hidrocefalia, pero persisten otras menores, con lesión difusa pero microscópica o mal conocidas. Se podría añadir la diabetes mellitus (1/1.000) aunque, bien tratada, no suele producir DC en la edad pediátrica, pero es un buen ejemplo de EC. No puede faltar la alusión a los accidentes o violencia (incluido el maltrato), no sólo como principal causa de mortalidad infantil pasados los primeros 12 mesas de vida, sino de secuelas y, por tanto, DC. A nivel mundial, el 3% de la población padece talasemia y, hasta el 40% de los africanos, drepanocitosis.

Discapacidad y enfermedad crónica por trastorno de mediana frecuencia

Se pueden citar como causas más conocidas: fibrosis quística (1/2.000 en nuestro país), riñón poliquístico (alrededor de 1/2.000), leucemia y sus secuelas (1/2.800), neurofibromatosis (1/3.000), distrofia muscular progresiva (1/3.500). Se debe incluir la enfermedad celíaca por intolerancia al gluten pero, como ocurre con la diabetes bien controlada con insulina: una dieta sin gluten deja al niño asintomático, aunque la prohibición de diversos alimentos es origen de una cierta limitación social y de la calidad de vida.

En la actualidad, se van sacando de este grupo las cardiopatías congénitas. Unas veces se diagnostican antes de nacer y otras se opera pronto, a menudo en los primeros días de vida o en los primeros meses, quedando el niño en muchos casos sin DC ni EC. Es un ejemplo de progreso médico en la lucha contra la DC. En cambio, se debe incluir la artritis idiopática juvenil y enfermedades próximas y otras autoinmunes, como la esclerosis múltiple, con tendencia a un aumento y con la posibilidad de comenzar a partir de los 10 años de edad, al menos en el 2 por 1.000. Como en los otros grupos, no se hace mención de la DC o EC de origen estrictamente psicológico, como pueden ser la depresión grave y el síndrome de déficit de atención con hiperactividad, lo que engrosaría aún más el terreno de este problema creciente.

Discapacidad y enfermedad crónica por trastornos raros

Es un capítulo al que se concede una renovada atención. En realidad, casi la mitad de la DC en un país desarrollado se debe a este grupo de enfermedades, también denominadas de *baja prevalencia*, con presentación inferior a 5 casos por 10.000, según la definición aceptada en Europa y EE.UU. (Cuadro 25.4.2). En este grupo hay que señalar como progreso

Cuadro 25.4.2. Ejemplos de DC en niños por enfermedad rara o de baja prevalencia

Malformación grave de vías urinarias	1/8.000
Tumor maligno y secuelas	1/10.000
Atrofia muscular espinal (Werdnig-Hoffmann)	1/10.000
Fenilcetonuria	1/17.000
Epispadias	1/30.000
Acondroplasia	1/77.000
Ataxia-telangiectasia	1/40.000
Ataxia de Friedreich	1/50.000
Insuficiencia renal crónica	5/1.000.000 niños y año

médico la posibilidad de curación de las válvulas de uretra posterior con intervención quirúrgica precoz, de la fenilcetonuria con dieta sin fenilalanina, la mejoría de la acondroplasia con alargamiento de extremidades y la curación posible de la insuficiencia renal del niño con trasplante de riñón. Por su parte, el estudio genético permite evitar el nacimiento de nuevos hermanos con la gravísima atrofia muscular espinal.

DETECCIÓN DE LA DISCAPACIDAD Y ENFERMEDAD CRÓNICA

Interesa conocer lo mejor posible el trastorno que presenta el menor. Esto se consigue, tanto con la imprescindible *historia clínica* (interrogatorio, examen clínico), como con las distintas *pruebas complementarias* que permiten con bastante frecuencia determinar la causa y las perturbaciones que produce en cada órgano, aparato o sistema. En general, en un tercio de los casos predominan los *problemas orgánicos o físicos* pero, en las dos terceras partes restantes, destacan los psicológicos, de los que es preciso adelantar su gran repercusión personal, familiar, social y también sobre el médico y todo profesional implicado. En cuanto a la intensidad de la DC, hasta el 1-2% de los niños pueden tener una afectación grave. A este grupo es al que se aplica, en sentido estricto, el término de DC (*disability,* en inglés).

Las pistas para un *diagnóstico temprano* empiezan con los datos aportados por la historia clínica familiar como, por ejemplo, una enfermedad heredo-degenerativa. Continúan con anomalías físicas ostensibles, como pueden ser una dismorfía o un acortamiento de extremidades en la acondroplasia y otras displasias óseas con retraso del crecimiento. Más adelante se constata si aparecen trastornos funcionales diversos según donde se localice la lesión: convulsiones en el SNC, vómitos, estreñimiento y falta de medro en el tubo digestivo, cianosis en la asfixia neonatal y cardiopatía congénita, trastornos de la micción en las malformaciones de las vías urinarias. Al llegar a la exploración clínica, se debe prestar especial atención a los "síntomas neurológicos mínimos" (traducidos, a veces, como "blandos"), que pueden pasar desapercibidos, como movimientos asociados innecesarios, sincinesias, disdiadococinesia, oscilaciones coreiformes en las manos o retraso en la dominancia definitiva de la mano (generalmente ya evidente a los 4-5 años), todo lo cual se puede resumir como "torpeza motora" no siempre patológica.

CONTROL EVOLUTIVO

El pediatra y los padres han ido aprendiendo que –incluso en los trastornos congénitos– las anomalías no siempre se hacen patentes durante el control de la gestación ni en el momento del parto. Pueden aparecer más tarde e incluso en la edad adulta, como en la corea de Huntington. La consecuencia es la necesidad de un seguimiento periódico estricto, en especial si el niño pertenece a un grupo de riesgo, sea de tipo biológico o por un factor exógeno, desde cualquier tipo de contaminación o la familia en crisis hasta la inmigración y ese gran enemigo de la salud y la felicidad del niño que es la pobreza. Como ejemplo, es oportuno recordar que el retraso mental se suele manifestar en el RN ante todo por dismorfía, es decir, un aspecto físico anómalo a nivel de cara y cráneo; en el lactante pequeño, por su escasa interacción con el adulto (falta la sonrisa social); en el lactante mayor, por el retraso motor, también llamado psicomotor; en el párvulo, en especial por un retraso en el lenguaje; en la edad escolar, ante un fracaso escolar o problemas de conducta.

Como problema social que es, en la DC y EC interesa insistir en los *factores de riesgo*. Para la DC neurosensorial son: bajo peso al nacer. Discrania (micro, megacefalia). Convulsión. Infección del SNC. Hiperbilirrubinemia patológica. Metabolopatía. Exploración anormal del SNC o general. Trastornos respiratorios. Yatrogenia (por antibióticos y otros tratamientos). A los que se deben añadir: antecedente familiar y un entorno psicosocial anormal, ya aludidos, así como otros muchos según la EC: riesgo de alergias, de diabetes, de obesidad, de enfermedad autoinmune, por ejemplo, como se verá en los capítulos correspondientes.

OBJETIVOS DIAGNÓSTICOS

Hay que valorar la *intensidad*. Según los hallazgos del estudio clínico, unos casos se considerarán afectos de *DC mayor*, como pueden ser las malformaciones del SNC, las cromosomopatías, la parálisis cerebral, las graves malformaciones orgánicas sin posible corrección, la pérdida total de visión y oído o la insuficiencia respiratoria en la fibrosis quística avanzada. Existen, además, pruebas específicas para conocer la intensidad o gravedad de cada trastorno. En cambio, hay unas numerosas condiciones de *DC menor*, como la disminución de visión y audición, el retraso mental no grave, la llamada disfunción cerebral mínima (con los signos mínimos o blandos ya citados) o las enfermedades con tratamiento médico satisfactorio (enfermedad celíaca, asma, diabetes).

Los *objetivos diagnósticos* se pueden resumir cuando el pediatra o persona que atiende al niño antes de actuar se pregunta: ¿Existe riesgo de deficiencia o enfermedad crónica? ¿Cuál es su causa e intensidad? ¿Qué actividades están limitadas? ¿Cuál es su gravedad? ¿Qué repercusiones destacan en relación con el bienestar físico, psíquico y social?

Cumplimentadas las anteriores cuestiones, luego debería pasar a indagar: ¿Se podría prevenir el problema en este niño o en otros hermanos? ¿Qué medidas de cuidado o tratamiento están indicadas?

Al final del estudio diagnóstico, quedará demostrado que se trata de un trastorno de evolución prolongada y que puede tener agudizaciones o *procesos intercurrentes* de mayor gravedad que en los niños normales. Asimismo, se está ante la necesidad de instaurar un *plan terapéutico prolongado*, con intervención de un *equipo multidisciplinario* y cambios de acuerdo con la revisión periódica. En tercer lugar, que la EC o DC, no sólo afecta al niño y adolescente, sino a *su familia* y a todo el entorno, denotando que los recursos siguen siendo insuficientes.

ASPECTOS PREVENTIVOS

Algunos factores causantes de DC son cada vez mejor conocidos y permiten una prevención bastante eficaz, sea mediante el consejo genético, el control del embarazo o el seguimiento del neonato y lactante, para la aplicación de las medidas oportunas. Como ejemplos prácticos se puede recordar la disminución de la enfermedad celíaca con la introducción tardía del gluten en la alimentación, la práctica erradicación del hipotiroidismo congénito por la prueba de cribado o *screening* en el neonato, lo mismo que la fenilcetonuria, la disminución de la trisomía 21 (síndrome de Down) por estudios genéticos durante la gestación (triple *screening*, PCR); la disminución de la espina bífida si la gestante recibe ácido fólico y vitamina B_{12} durante el primer trimestre de la gestación; rareza de la enfermedad reumática del corazón gracias a la quimioprofilaxis penicilínica después de una infección estreptocócica o un primer brote de reumatismo; prevención de la insuficiencia renal crónica mediante el tratamiento y prevención antibiótica en casos de reflujo vesicoureteral o infección urinaria alta o las secuelas de las meningitis bacterianas, antes temibles y ahora raras, por el concurso de la vacunación preventiva (antimeningocócica, neumocócica, hemófilus), quimioprofilaxis en los contactos y tratamiento antibiótico precoz y correcto en los niños afectados.

Pero están surgiendo *nuevos problemas*. Por un lado, las mencionadas enfermedades raras o de baja prevalencia. Frente a ellas se tropieza

con el escaso conocimiento y la insuficiente investigación, lo que condiciona una más difícil profilaxis y medicación. También inciden nuevas enfermedades, como el SIDA y algunas infecciones de conocimiento reciente (*H. pylori*) y otras reemergentes. Por otra parte, la DC y EC puede formar parte de la *patología psicosocial*. Son problemas a los que se daba hasta hace poco escasa atención, como el ambiente social nocivo, los problemas de conducta, el déficit cognitivo o el aprendizaje dificultado, sin olvidar que la DC puede proceder de esas epidemias modernas que son los *accidentes* y el *maltrato*.

CUIDADO Y TRATAMIENTO

Toda la actuación está recordada en la Declaración de los Derechos del Niño, desde hace casi medio siglo. En 1959, estableció en su principio quinto que "el niño *física o mentalmente* impedido o que sufre algún impedimento social debe recibir el tratamiento, la educación y el cuidado especial que requieren su caso particular". Se hará hincapié primero en algún concepto general y acerca de la parte orgánica, advirtiendo que en los cuidados necesarios influye tanto la misma condición de DC o EC, que la entidad patológica que las motiva. Asimismo, se deberá procurar la máxima disminución posible del impacto sobre el desarrollo físico y psíquico. Sin embargo, se debe individualizar, según las características de cada proceso, su fase evolutiva y la limitación funcional que produce.

Papel de la familia. Sin duda es muy importante en todo niño, pero mucho más en el afecto de DC y EC. Ya en 1981, la OMS señaló: "la familia es el agente primario de la sociedad para la promoción de la salud y de la calidad de vida del individuo". De ahí la necesidad, también sanitaria, de una defensa firme del núcleo familiar auténtico. Hay, ciertamente, varios "tipos de familia" pero, en cuanto a la promoción de la salud, la más eficaz en la experiencia mayoritaria de los pediatras es la familia tradicional, nuclear, completa y con una cohesión duradera.

Sustitutos o complementos de la familia. Cuando no es posible contar con la familia biológica, se recurre a la *familia de acogida*, como la defendida por la Asociación "Mensajeros de la paz" y su *slogan* "lo querrás más que a un hijo". Se trata de una adopción doblemente meritoria, ya que se trata de la adopción de un niño con DC. Otros sustitutos o complementos de la familia son:

- Escuela de padres, donde reciben información y practican la comunicación con otros que tienen igual problema.
- Asociación de autoayuda, para ir instruyendo y ayudando al niño o adolescente con DC.
- Asociación de padres, que contribuyen a la difusión de normas para el cuidado, obtienen subvenciones, colaboran con el personal asistencial y presionan a la Administración.
- Asociación de enfermos y familiares, generalmente de enfermedades raras, unidas en la FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras, similares a las anteriores, pero con predominio de personas adultas.
- Voluntariado social, cada vez más numeroso y eficaz, que colabora con su acción directa o a través de la familia y el personal encargado del cuidado médico, psíquico o patológico.

Información. "El primer paso en el tratamiento eficaz de la DC y EC es una buena información". Esta será dada *pronto* (lo antes posible), en *privado* (en la tranquilidad y aislamiento de un despacho), por *pediatra* (el que comunica mejor con la familia, si la conoce suficientemente y está bien informado del problema), *presentes* los dos padres y el niño y *posteriores entrevistas periódicas* hasta resolver la adaptación a la situación de DC y EC, solucionando las diversas dudas o reacciones que surgirán.

Métodos terapéuticos. Son numerosos y, en principio, de acción muy variable en cuanto a su eficacia, advirtiendo que el problema de la DC y EC afecta también al propio médico, que se enfrenta a una enfermedad de evolución mala o lenta, sin la gratificación que le proporcionan los trastornos patológicos agudos, que responden bien y pronto a su diagnóstico y tratamiento.

Formación del personal asistencial. Es preciso insistir en la necesidad de una mejor formación de todo el personal sanitario en este terreno de la DC y EC, empezando ya en la etapa de pregrado o licenciatura en la Facultad o Escuela, luego en la de postgrado (formación como especialista) y, más adelante, en la educación continuada o desarrollo profesional, ya que pueden pasar muchos años sin que el médico deba atender una malformación grave, una enfermedad degenerativa del SNC e incluso una fibrosis quística, una diabetes, una fenilcetonuria o una tumoración maligna. Además, en el adulto son relativamente pocas las causas de DC, mientras en el niño y adolescente son más numerosas y, por tanto, con mayor dificultad para estar al día de su diagnóstico y tratamiento.

Actuación multidisciplinaria. Otra premisa que debe aceptar el profesional, lo mismo que el niño y su familia, es que el tratamiento será misión de un equipo multidisciplinario, con estrecha colaboración de un psicólogo, psiquiatra, pedagogo, enfermera, trabajador social, fisioterapeuta, diversos especialistas médicos o el cirujano, además del imprescindible pediatra.

Papel del pediatra. Aunque sus tareas sean tantas, todavía hay que procurar que asuma la responsabilidad de ser el aglutinante y, si se quiere, el líder, como recordó hace poco la Academia Americana de Pediatría. Por otra parte, es el más indicado para no olvidar la consideración integral o global del menor, como un todo y no sólo como un bronquio inflamado, un riñón malformado, un ojo deficiente o un cerebro dañado. Asimismo, el pediatra resolverá los problemas añadidos habituales, con la orientación actual de una actuación de predominio preventivo, siempre con la mayor incidencia en el organismo o sistema afectado y con un curso evolutivo posiblemente atípico o más grave.

Asistencia temprana. El tratamiento debe ser lo más precoz posible. La rehabilitación empieza en la cuna y, si es posible, en la sala de partos. Y esto es válido, tanto en el comienzo como en los posteriores momentos de crisis: al salir del hospital, al ingresar en un centro escolar y cuando llega la adolescencia.

Selección de métodos. Se planteará en cada caso, para huir de la rutina y dado que, si se intenta aplicarlos todos, se producirá un estrés añadido, un deterioro del estado general del menor y, en todo caso, una disminución de su calidad de vida.

Tratamiento etiológico. En ocasiones será posible, es decir, eliminar por completo la causa, como es el caso de una malformación operable (hidrocefalia, trastorno cardiovascular, malformación de vías urinarias), e incluso un trasplante de órganos, posible actualmente en todo lugar menos en el SNC. A veces será una enfermedad médica que regresa con dieta (fenilcetonuria) o medicación hormonal (diabetes, hipotiroidismo, síndrome adrenogenital). También hay graves anomalías de la inmunidad, de la sangre o del metabolismo, que cursan con un trasplante de hígado, de médula ósea o de precursores hematopoyéticos (células madre). En el futuro será la genoterapia la que consiga modificar o cambiar el gen patológico responsable del trastorno (véase cap. 3.3).

Medicación sintomática. Es numerosa para aliviar el trastorno funcional dominante. Referida al SN, puede consistir en combatir el dolor, el temblor, los movimientos involuntarios o coreicos (Dopa), el mal equilibrio o la convulsión (anticomiciales), como se puede ver con más detalle en el capítulo de parálisis cerebral (véase cap. 23.12). Los trastornos psicopatológicos primarios o secundarios a la DC y EC pueden necesitar la administración de sedantes, neurolépticos, ansiolíticos o antidepresivos, pero sin caer en su abuso, que produce una nueva patología yatrogénica. La rigidez y espasticidad a veces ceden con baclofeno o toxina botulínica (véase cap. 23.12). En los demás órganos hay recursos farmacológicos de gran eficacia, como broncodilatadores para el asma, insulina para la diabetes, tiroxina para el hipotiroidismo, un derivado cortisónico para el síndrome adrenogenital o bien, hormona de crecimiento

para el retraso del crecimiento hipofisario. Sigue siendo muy dudoso ofrecer al menor y su familia un medicamento que mejore ciertamente su capacidad cognitiva o que acelere la maduración neuropsíquica (véase cap. 22.13). Son numerosas las investigaciones en curso encaminadas al descubrimiento y aplicación clínica de nuevas sustancias que mejoren la memoria y otras funciones del SNC. Por ejemplo, las "ampaquinas" actúan potenciando el neuromediador glutamato. Parecen superar las ventajas de las anfetaminas y cafeína y el más reciente "modafinil".

Rehabilitación

Junto a las normas generales y la necesidad de individualizar según la causa y el momento evolutivo, es importante tener en cuenta la *edad*. En el *lactante*, la EC o DC afecta sobre todo al crecimiento y desarrollo ya que, de forma habitual, este tipo de patología afecta de manera habitual, la alimentación, la nutrición, el sueño, el desarrollo psicomotor y la interacción con la familia, todo lo cual se puede acentuar si hay necesidad de repetidas hospitalizaciones. En el *preescolar* y *escolar* se tendrá más en cuenta la dificultad para la normal movilidad y la integración en las tareas escolares. Al llegar la *adolescencia*, la responsabilidad y preocupación van pasando de los padres al niño, que se hace más consciente del impacto de la EC y DC en la imagen corporal, para lo que se debe ir preparando, incluso para la automedicación o autotratamiento en general, sin prescindir de la ayuda de otras personas.

Buenos resultados en la DC y EC neurológica o psicológica son posibles esperarlos con los métodos físicos, como la cinesiterapia y otras técnicas de fisioterapia, y la estimulación o intervención temprana, sobre todo en los 3 primeros años de la vida. Un peligro de la medicación puede ser, no ya su poca eficacia o la yatrogenia (efectos adversos o indeseables), sino inducir al olvido de la fundamental atención psicopedagógica, tanto para el trastorno principal o primitivo, como para los que pueden ir surgiendo en la evolución. La reacción personal frente a la minusvalía puede conducir con cierta facilidad al abuso de drogas, conducta violenta o peligrosa, sexualidad anormal y más adelante, como adulto, a la dificultad para encontrar trabajo, conseguir independencia económica, crear una familia y, en definitiva, una deficiente adaptación social. El pediatra debe prevenir esta posibilidad y debe favorecer que aflore la *resiliencia*. Gracias a ella, el niño y adolescente con DC y EC pueden sobreponerse a la adversidad y conseguir un bienestar similar al del niño sin DC (aunque los otros no lo crean) e incluso superarlo. La historia muestra ejemplos de genios que sufrieron DC o EC.

Medicina alternativa

Cuando no es posible la prevención total o la curación mediante los esbozados métodos médicos, quirúrgicos, fisioterápicos o psicopedagógicos, surge la tentación de recurrir a la mal llamada "medicina alternativa". La situación actual es que "no hay medicina sin ciencia", como ha sido expuesto por John Diamond en su reciente y póstuma obra (durante 7 años luchó contra un cáncer incurable): *El escándalo de la medicina alternativa*. En países tan desarrollados como Alemania o EE.UU., hasta un 50% de estos enfermos desesperados o desahuciados recurren a esta posibilidad, en este siglo XXI de antibióticos, trasplantes y genoma, que parecen curarlo todo. Sin embargo, no siempre es así y tampoco lo consiguen las falsas curas milagrosas a través de terapias alternativas. Éstas cuentan, en el mejor de los casos, con la acción de placebo y con el afecto o cariño que pueden transmitir y que a veces falta en la moderna medicina, tan tecnificada y especializada. Sin necesidad de entrar en detalles, se recordará que tales terapias alternativas rechazan por sistema el ensayo clínico y toda prueba de su eficacia duradera y real. No obstante, no hay que tener una actitud de oposición frontal, porque los pacientes y familiares no la comprenden (recuérdese el problema reciente con el Biobac) y porque algunos métodos tienen efectos positivos indudables, si bien limitados a determinadas patologías, como la homeopatía y la acupuntura, o la más reciente "estimulación magnética transcraneal, con pruebas iniciales prometedoras para estimular el aprendizaje y combatir la fatiga o la depresión.

Pronóstico

Las mayores garantías de una buena evolución en la DC dependen de: entorno familiar positivo; cuidado médico adecuado e individualizado; rehabilitación y atención psicopedagógica; ambiente social comprensivo, con eliminación de las barreras visibles e invisibles; estilo de vida sano, con normas establecidas para todos, comenzando con suficiente ejercicio físico, alimentación correcta, vivienda saludable, etc. Gracias a su interacción conjunta se puede conseguir la meta común en la que existe un acuerdo: una buena calidad de vida y la mejor integración posible, primero en la familia, luego en la escuela y, finalmente, en la sociedad.

OBJETIVOS DE LA INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA

La definición de la OMS de salud hace referencia a "un estado de completo bienestar físico, mental y social y no la mera ausencia de enfermedad". En referencia a la DC, lo que se plantea es la necesidad de centrarse, no sólo en la minusvalía, sino también en el niño como persona y en su familia en su doble vertiente de agente de promoción de la salud y como personas susceptibles de estar afectadas por la situación. De ahí que los objetivos de la intervención psicológica sean facilitar los aspectos rehabilitadores y educativos asociados al trastorno, pero también favorecer su vida de relación, constitución de la personalidad, inserción social y desarrollo. Esta intervención se enmarca dentro del abordaje biopsicosocial global propio de la Pediatría social.

Requisitos. Para llevarlo a cabo serán: equipo multidisciplinario coordinado; intervención precoz; valoración individual; actuación, tanto sobre el niño o adolescente, como sobre su familia.

Principios. Entre los que guiarán la intervención se encuentran: a) no centrarse únicamente en la minusvalía, sino también en el niño; no considerar solamente los aspectos técnicos, sino también todo lo que piense y sienta al respecto. b) Apoyar a los padres en el ejercicio de su función parental, en sus interacciones con el hijo y en el conflicto personal que pueda suscitar la situación. De cómo lo hayan elaborado, dependerá el tipo de relación que establecerán con su hijo y con los profesionales implicados. No se trata de una intervención puntual, sino de acompañar al niño y a los padres en un proceso que tendrá diferentes momentos. c) Procurar que a las dificultades intrínsecas a la discapacidad no se añadan otras extrínsecas provenientes, ya sea del niño, de los padres, de los profesionales o de la comunidad.

TRABAJO CON LA FAMILIA

Reacción a la comunicación del diagnóstico

La forma en que se reaccionará a la noticia de que el hijo padece EC o DC va a depender de diversos factores, como la personalidad previa o la forma en que se les haya comunicado la misma. Elaborar este hecho es un proceso, de ahí la importancia de encontrar en su médico de referencia un interlocutor en el que depositar su confianza, que disponga de tiempo pero también de preparación y disponibilidad para abordar todas las cuestiones que se le planteen. Lo ideal es que, ya desde un primer momento se les informe, tanto de lo relativo al diagnóstico como de los recursos existentes. Las asociaciones de padres pueden ayudar tanto a facilitar información, como a compartir la vivencia.

La interferencia en el proceso de parentalidad dependerá de las circunstancias concretas: momento en que se producirá (no será igual en el embarazo que en la primera infancia), composición familiar (si se trata o no de un primogénito), vicisitudes de los tratamientos (si comportan hospitalizaciones, intervenciones agresivas, permanencia en la UCI), afectación en su sentimiento de competencia (que puedan mantener la participación activa en su relación con el hijo) y, en definitiva, el ser tenidos en mente en sus aspectos emocionales por parte del personal asistencial. El cambio que la nueva situación supondrá en la organización familiar de la vida ha de valorarse, no sólo por el aumento inicial del estrés, sino por el riesgo de que toda la vida gire alrededor de la minusvalía, desatendiendo otros aspectos de la relación o a otros miembros de la familia.

Vivencia afectiva de la minusvalía

En un *primer momento*, la reacción más habitual una vez conocido el diagnóstico es el impacto traumático, creando una parálisis de la vida psíquica y afectiva. De no conseguir la recuperación de los afectos y el inicio de elaboración mental, se corre el riesgo de que dicho estado de perplejidad se haga crónico. Un *segundo tiempo* viene marcado por la vivencia depresiva frente a una discapacidad que se acompaña, inevitablemente, de representaciones negativas y frente a la cual se debe hacer un duelo del hijo ideal que no se tendrá.

Este proceso de desidealización, que en cierta manera forma parte de toda parentalidad, aparece aquí de *forma aguda*. Pueden aparecer las fases que se experimentan frente a una pérdida afectiva, con las vivencias sucesivas de rechazo, desespero y desapego. Lo patológico no es tanto su presencia como, al igual que en la vivencia traumática, el riesgo de quedarse fijado en una de ellas. La *ansiedad* puede presentarse en diversos momentos y, de no poder ser contenida, puede suscitar reacciones agresivas que desembocarán, finalmente, en un sentimiento de culpabilidad. Si ésta no puede ser tolerada, ya que el peso de factores inconscientes puede ser mayor que el de los factores racionales, se pondrá en marcha de nuevo la tríada de *ansiedad-agresividad-culpabilidad* con mayor nocividad. El trabajo sobre la imagen parental alterada que se puede encontrar en muchos de estos padres ayuda a desbloquear la mayor parte de estos casos. El deseo de reparación de la discapacidad suele preceder al reconocimiento del hijo como persona al margen de la minusvalía, es decir, no identificado únicamente a ésta. Es un deseo que forma parte de las vivencias saludables, pero que también debe evolucionar para poder llegar a querer al hijo por lo que es, y no por lo que debería haber sido.

Relación con el equipo profesional

Cuando predomina en mayor o menor grado la *negación afectiva* de la DC o EC, pueden aparecer diversas manifestaciones: actitudes oposicionistas si ha sido vivida como una agresión; conductas negligentes cuando se intenta negar la misma realidad; búsqueda de culpables cuando se ha vivido como un castigo. Si predominan las *afectos depresivos*, pueden aparecer actitudes excesivamente sumisas que serán la expresión de una inhibición. Si predomina la *ansiedad*, entonces el riesgo es el de sobreimplicación, no dejando lugar a otros aspectos vitales. Finalmente, se puede encontrar una deseable actitud colaboradora al servicio de intercambios saludables. En términos de unos padres, "pasar por esto, o une o separa". La actitud deseable es precisamente que permite aprender de la experiencia, que puede ser de crecimiento y enriquecimiento siempre y cuando se hayan podido enfrentar y aceptar los aspectos negativos.

ACTUACIÓN CON EL NIÑO Y EL ADOLESCENTE

Para un niño lo normal es lo que ya es, no lo que debería ser. De ahí que el riesgo de *evolución psicopatológica* provenga más del exterior que de las limitaciones impuestas por la discapacidad. La comprensión del diagnóstico también requerirá de un proceso en el que el niño o adolescente deben poder plantear las dudas y temores que tengan, así como ante los diferentes tratamientos que requiera. También se deben dar explicaciones ante los momentos de rabia en los que descubre alguna de sus limitaciones.

Su *vivencia de la incapacidad* se verá influida por diversos factores: desde el mismo tipo de minusvalía, los tratamientos requeridos, la edad de aparición, la reacción de su entorno o su mismo carácter. En todos los casos, en la adolescencia habrá un nuevo período de revivir la situación intensificada por la crisis propia de la edad. Un momento delicado lo constituyen los períodos de *oposición a los tratamientos*. No debe forzársele a seguirlos a cualquier precio, ya que puede estar expresando un malestar a nivel afectivo que se ha de recoger. Puede ser consecuencia de la frustración, de sentimientos depresivos, de culpa o, tal vez, por una afirmación de sí mismo como alguien diferenciado de la minusvalía.

Elementos de protección pueden ser el apoyo incondicional de los padres, poder expresar su rabia y malestar, poder darle un sentido a sus sufrimientos, participar activamente en sus cuidados, que toda su vida no gire alrededor de la discapacidad ni que ésta se convierta en la única explicación de todo cuanto le pasa. Casi con toda seguridad, la discapacidad influirá en su esquema corporal, su autoestima, su identidad y su forma de relacionarse. Pero se trata de que su personalidad no se organice alrededor de ella, quedando así identificado a una representación negativa de sí mismo. De ahí el papel decisivo jugado por su entorno que, en definitiva, constituye el espejo en que se reflejará. Una vez más, resulta evidente la necesidad de incrementar los recursos asistenciales para este grupo de niños y adolescentes con enfermedad crónica y discapacidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alaminos FJ, Cabrera A, Hernán M. Infancia, adolescencia y discapacidad. En: SIAS 4. Sevilla: Sección de Pediatría Social AEP, 2005. p. 43.
- Cruz-Hernández M. Calidad de vida en pediatría. *Rev Esp Pediat* 2003; 59: 483-91.
- Cruz-Hernández M, Cruz-Martínez D. Discapacidad en el niño y adolescente. Aspectos orgánicos y psicológicos. *Pediatr Integral* 2004; 8: 17-24.
- Dosa NP, Boeing NM, Kanter RK. Excess risk of severe acute illness in children with chronic health conditions. *Pediatrics* 2001; 107: 479.
- Galter KI, Poppes P, Vlaskamp C. Parents as experts: the position of parents of children with profound multiple disabilities. *Child Care Health Dev* 2002; 28: 443-53.
- García Caballero C, González Meneses A. Tratado de Pediatría social. Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- García Fuentes M. Enfermedades de baja prevalencia. Congreso español y europeo de Pediatría social. Madrid: 2003. p. 369-72.
- Geeter KI, Poppes P, Vlaskamp C. Parents as experts: the position of parents of children with profound multiple disabilities. *Child Care Health Dev* 2002; 28: 443-53.
- Gómez de Terreros I et al. Atención integral a la infancia con patología crónica. Salobreña, Granada: Alhulia, 2002.
- Janse AJ, Sinnema G, Uiterwaal CS et al. Quality of life in chronic illness: perceptions of parents and paediatricians. *Arch Dis Child* 2005; 90: 486-91.
- Kietz D. Psychosocial aspects in pediatric rheumatology. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 555-9.
- OMS. International classification of functioning. Ginebra: OMS, 2001.
- Perry DF, Ireys HT. Maternal perceptions of pediatric providers for children with chronic illnesses. *Matern Child Health J* 2001; 5: 15-20.
- Shapiro BK, Batshaw ML. Children with disabilities. 5ª ed. Baltimore: Brookes, 2002.
- Tissier D, Alais C, Charrier-Jassin E et al. Tratamiento y educación de los niños pequeños minusválidos. Enc. Med. Quirg. Psiquiatría. París: Editions Scientifiques Medicales. Elsevier, 2001.
- Varios. Symposium sobre Enfermedades de baja prevalencia en la edad pediátrica. Santander: Real Patronato sobre Discapacidad, 2002.

25.5 Ecopatología pediátrica

J. Argemí-Renom, S. Argemí-Renom

Un grupo variado de trastornos de reciente agrupación terminológica, pero de conocimiento más antiguo y de incidencia creciente, constituyen la ecopatología, es decir, las *enfermedades debidas a alteraciones del ambiente o ecosistema* que rodea al ser humano. Ya Hipócrates, hace 2.500 años, subraya en su tratado *Sobre los ríos, las aguas y los lugares* la armonía que debe reinar dentro del organismo y su relación con cuanto le rodea. Como si de una premonición se tratara, estaba ya insinuando un fenómeno de rabiosa actualidad: la ecología y su relación con la salud. Si hace unos 40 años sólo hablaban de ecología algunas élites científicas o grupos político-sociales marginales, las sucesivas catástrofes (Chernobil, Sevesso, Minamata, Prestige) y las evidencias sobre el cambio climático provocado por las emisiones de gases han sensibilizado de tal forma la opinión pública que, a todos los niveles, se ha llevado a cabo una valoración seria del estado actual de la manipulación del entorno producida por la mano del hombre y sus posibles repercusiones sobre la salud, culminando en la denominada "Cumbre de la Tierra", celebrada en Río de Janeiro por primera vez en 1992 y que ha continuado con otras reuniones entre las que cabe destacar la de Kyoto (1997), en la que se firmó un protocolo que incluye la adopción de un compromiso legalmente vinculante de reducción para todos los países industrializados. Se estableció el compromiso de lograr una reducción del 5,2% para el año 2010 sobre los niveles de 1990. El Protocolo de Kioto también acepta la posibilidad de establecer un comercio de emisiones entre países industrializados. Bajo este compromiso, Japón debía reducir un 6%, EE.UU. un 7% y la UE un 8%. Otros países tenían el compromiso de estabilizar sus emisiones como Nueva Zelanda, Rusia o Ucrania, o incrementarlas como Noruega un 1% y Australia un 8%. Este protocolo fue firmado por 160 países.

La ecotoxicología es la ciencia que se ocupa de la emisión de contaminantes y su evolución y distribución en el medio físico y químico, la entrada de la contaminación en el medio biológico a partir de la cadena alimentaria y los efectos tóxicos de los contaminantes a cada nivel de los ecosistemas. Los contaminantes se estudian en el suelo, aire, aguas, etc., incluidos algunos de carácter físico, como los ruidos. Nakajima, exdirector general de la OMS, afirma: *"Nunca hemos sido tan interdependientes como ahora. Ha llegado el momento de movilizar colectivamente nuestras energías y nuestros recursos para afrontar los problemas nuevos que ponen en peligro nuestra supervivencia"*.

ÁMBITOS DEL ECOSISTEMA Y SU DETERIORO

El desarrollo industrial, económico y social, han traído a la humanidad o, mejor, a la porción de seres humanos que lo disfrutan, indudables ventajas de todo orden, que sería prolijo enumerar; sin embargo, también es evidente que, junto a ellas, han aparecido una serie de efectos "secundarios" o adversos, entre ellos el deterioro del medio ambiente. A veces incluso este deterioro no ha sido proporcional al grado de desarrollo alcanzado, sino más bien a otros condicionantes, como la ética de los agentes sociales. Así, en algunos países del Tercer mundo y del Este, junto a una tecnología mediocre (o precisamente por eso), se han alcanzado niveles de contaminación muy superiores a los del mundo occidental. La patología, condicionada o favorecida por dichos fenómenos, tiene su origen, no sólo en la contaminación estrictamente física (aire, tierra, agua), sino también en la "patogenicidad" social acompañante: estilos de vida insalubres, medios de comunicación "contaminantes", etc.

Muchas enfermedades que hasta ahora se consideraban endógenas han sido puestas en tela de juicio en lo que a sus causas se refiere. Tal es el caso de las interacciones de la alimentación con los genes y las relaciones virus-cáncer. En efecto, parece ya evidente que, en algunos virus (retrovirus), a través de la modificación de los protooncogenes y su conversión en oncogenes, puede estar el origen de ciertas formas de cáncer en el hombre, además de los casos, ya conocidos, de la leucemia aviar o el linfoma de Burkitt. Si a ello se añade que algunas virosis son claramente dependientes de unos estilos de vida (SIDA), surge un nuevo concepto de enfermedad en cuya patogenia intervienen simultáneamente la dotación genética, los virus (retrovirus) y el ambiente (costumbres, contaminación alimentaria), lo cual es de especial interés desde que la OMS preconiza una reorientación del binomio enfermedad-enfermo hacia la salud, la prevención y la rehabilitación.

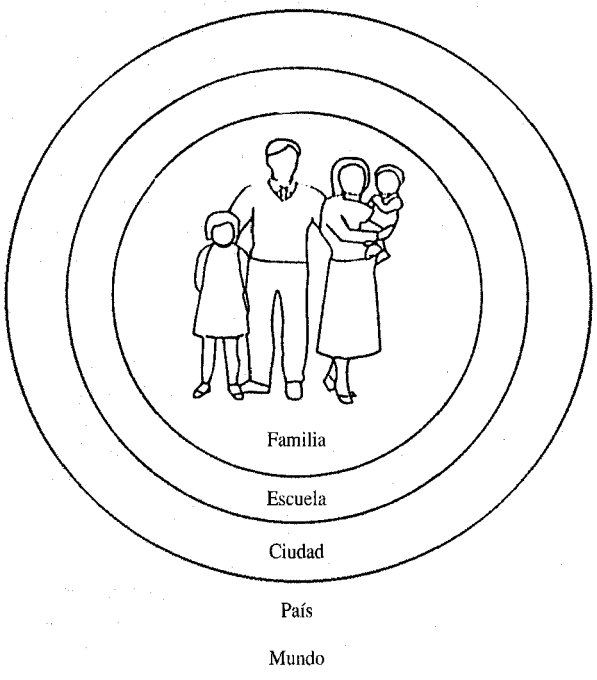


Figura 25.5.1. Ecosistema familiar.

Dejando de lado el medio al que está sometido el feto (por ser materia tratada en otros capítulos), los ámbitos en que se desarrolla la vida humana pueden concretarse (Fig. 25.5.1) en la familia, escuela, trabajo, ciudad, país o mundo. En cada uno de ellos, el hombre puede encontrar agentes patógenos que, aun siendo evitables, pueden pasar desapercibidos. De ahí el interés del pediatra por conocerlos, siquiera sintéticamente. Para sistematizar un tema tan amplio, aquí se ha clasificado en cuatro grandes apartados: estilo de vida, hábitat, medio ambiente y medios de comunicación. Los tres primeros hacen referencia al ámbito de esta influencia, desde lo personal hasta el planeta Tierra; el cuarto enfatiza el peculiar papel que ejercen los medios de comunicación en la globalización de la cultura y la economía.

ESTILO DE VIDA

Qué duda cabe que el conocido aserto de Ortega y Gasset, "el hombre es él y sus circunstancias", tiene especial validez al hablar de salud. De hecho, existen múltiples experiencias en países del Tercer mundo demostrando que ligeros cambios en los hábitos de conducta (higiene personal, tratamiento de las aguas) producen espectaculares resultados en términos de disminución de la morbi-mortalidad. En el mundo occidental los agentes patógenos derivados del estilo de vida son a veces sutiles y a largo plazo (aditivos/cáncer/riesgo cardiovascular) pero, en otras ocasiones, son súbitos, como los accidentes e intoxicaciones.

Alimentación

En ella pueden ser destacados los siguientes aspectos: malnutrición sociocultural, obesidad, aterogénesis y contaminantes físicos y químicos.

Malnutrición "social" y riesgo cardiovascular. Los hábitos dietéticos erróneos son causa de enfermedades crónicas a largo plazo. Es bien

conocida la patología asociada a la obesidad, aspecto éste muy bien estudiado en nuestro país por Bueno y cols. (véase cap. 11.13), así como los factores de riesgo cardiovascular relacionados con la alimentación: colesterol, grasas saturadas e ingestión de sal. Desgraciadamente, en España han cambiando en cierta medida algunos hábitos dietéticos hacia modelos anglosajones, de mayor riesgo que los autóctonos: sustitución del aceite de oliva por la mantequilla (con lo que la ingestión de grasas saturadas se incrementa a costa de los ácidos grasos poliinsaturados), disminución del consumo de pescado azul (sardina) rico en grasas no aterogénicas, sustitución de las legumbres (judías, lentejas, garbanzos) por las pastas, etc.

Entre las causas de *obesidad* relacionada con los estilos de vida y hábitos dietéticos, están el sedentarismo y lo que ha venido a llamarse *snacks* en la terminología anglosajona: el picoteo. Se refiere a la costumbre de tomar aperitivos, frutos secos, etc., especialmente mientras se está viendo la televisión. En estas circunstancias pueden acumularse todos los factores de riesgo pues hay sedentarismo, alimentos ricos en colesterol y grasas, sal en abundancia y, acaso, tabaco, alcohol y estrés. Hay estudios en los que se demuestra la correlación positiva entre las horas de televisión y la incidencia de obesidad.

La lejanía entre el lugar de trabajo y el hogar hace que se haya hecho habitual que la comida del mediodía se realice en un restaurante de *comida rápida* (*hamburger, Frankfurt,* etc.). Esta costumbre, no exclusiva de atareados ejecutivos, sino también de niños y adolescentes, origina frecuentemente desequilibrios cuali y cuantitativos: déficit vitamínicos e hiponutrición o, por el contrario, obesidad por exceso de hidratos de carbono y grasas. En efecto, la comida rápida está constituida esencialmente por patatas fritas, carne y refrescos. Las patatas fritas, además de los polisacáridos propios del almidón, aportan los elementos propios de la fritura: aceites y grasas; afortunadamente, en nuestro país se ha llegado a un pacto industria-administración según el cual la fritura sólo se hace con grasas vegetales y no con otros lípidos de origen animal. Sin embargo, el recalentamiento de las grasas produce una desnaturalización de las mismas, dando lugar a productos tóxicos. El aceite más resistente a estos fenómenos es el de oliva, pero su precio hace que abunden más los de semilla de algodón, girasol, soja. Ello añade un nuevo factor de riesgo a este tipo de comidas. La carne suele ser de ternera o pollo en el caso de hamburguesas o similares, y de cerdo en las salchichas. En general, no hay problemas de contaminación de la cadena alimentaria y su composición está, generalmente, dentro de unos márgenes aceptables. No obstante, la composición de las grasas es variable según la procedencia y elaboración. Las salchichas contienen aditivos (espesantes, etc.) de menor valor nutritivo. Los refrescos, ricos en azúcares refinados, son una fuente de calorías "vacías" (sin otro valor nutritivo), siendo un vaso equivalente a 10 azucarillos. Ello comporta una sensación de saciedad que desincentiva la ingestión de otros alimentos necesarios, además de ser un factor cariogénico importante. En conclusión, la comida rápida esporádica no es mala en sí, pero puede conducir a carencias nutritivas y de vitaminas y minerales si no se complementa con otro tipo de alimentos. Las ventajas de la "dieta mediterránea" son aceptadas de forma prácticamente unánime.

El *vegetarianismo*, especialmente si es radical, lleva inevitablemente a carencias, entre las que destaca la hipovitaminosis B.

La afición por las "comidas orientales" es cada vez más común en las grandes ciudades; a destacar, en este sentido, el conocido *síndrome del restaurante chino*, producido por la ingestión excesiva de glutamato monosódico, un aditivo potenciador del sabor. Se manifiesta por la aparición de cefaleas, parestesias, vómitos, etc. La ingestión de *alimentos crudos* lleva consigo un riesgo infeccioso nada desdeñable: estrongiloides, anisakis y cólera a partir del pescado, salmonelosis procedente del huevo, toxoplasmosis, de la carne, etc. Está todavía reciente el llamado "problema de las vacas locas" por contaminación de la cadena alimentaria por priones a partir de reses infectadas que se utilizaban en Inglaterra para la confección de piensos para el vacuno.

Otro fenómeno quizá relacionado con el estilo de vida de nuestro entorno es la mayor incidencia de la *trastornos de la conducta alimentaria (anorexia/bulimia)*, en concreto entre adolescentes, hecho al que no es ajeno el ideal de aspecto físico promovido desde distintas manifestaciones del mundo de la moda, espectáculo y la publicidad. En la Figura 25.5.2 se resumen los aspectos mencionados en relación a los hábitos alimentarios.

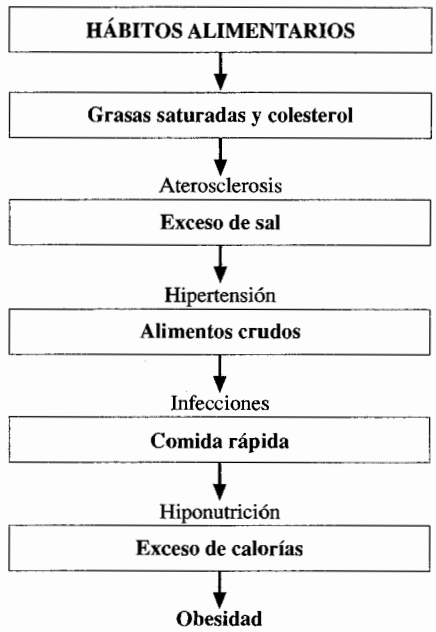


Figura 25.5.2. Principales problemas de salud relacionados con las costumbres alimentarias.

Aditivos y contaminantes. Es preocupante la contaminación de los alimentos, tanto por aditivos, cuyo poder cancerígeno parece en algunos casos probado: metales pesados (aluminio, mercurio, plomo), insecticidas (¿cáncer de mama?) o sustancias radiactivas, cuyos efectos pudieron estudiarse *in vivo* a partir de la catástrofe de Chernobil. Algunos son, posiblemente, disruptores hormonales. Otros contaminantes se comportan a menudo como *mutágenos*. Se estima una tasa de mutación genética en el 1% de los nacimientos. Si se tiene en cuenta que sólo el 30% de los óvulos fecundados dan lugar a RN, puede calcularse la magnitud del problema.

Es necesario reconocer que en el tema de los *aditivos* ha habido campañas desacreditadoras sin fundamentos, como la famosa "lista negra" publicada hace unos años por un hospital de París. Sería impensable hoy una industria alimentaria sin aditivos. Su finalidad está en modificar las características organolépticas o físicas de los alimentos, hacer posibles determinadas técnicas de elaboración y permitir una conservación mejor; fines que, a su vez, son consecuencia de un consumidor que exige un aspecto determinado de lo que compra y su constancia a lo largo del tiempo, así como su conservación en condiciones diversas. Bajo el punto de vista conceptual, un aditivo es una sustancia que se añade intencionadamente a los alimentos para conseguir los fines mencionados y que no modifica su valor nutritivo. Los auxiliares tecnológicos son aditivos que desaparecen a lo largo del proceso de fabricación.

El uso de *aditivos* es muy antiguo: véase, si no, el empleo de conservantes, como la sal, el azúcar, el aceite, el vinagre, los ahumados, el alcohol, etc. Muchos de ellos siguen siendo naturales, si bien otros han sido sustituidos por productos de síntesis. En Europa los aditivos se codifican del siguiente modo: colorantes (E-1), conservantes (E-2), antioxidantes (E-3), agentes de textura (E-4) y saborizantes (H-). Según las normas establecidas, los aditivos autorizados deben haber demostrado su inocuidad para el hombre y el animal. Este punto es, en cierto modo, polémico, pues la inocuidad sólo puede demostrarse a veces pasados bastantes años y a través de complejos estudios epidemiológicos. De hecho, muchos de ellos son colorantes o conservantes presentes en la naturaleza y nada sospechosos de causar perjuicio: el colorante extraído de la remolacha para teñir de rojo, el de la mora o la piel de uva negra para dar tonos azules, los carotinoides para el amarillo, el carbón vegetal para el negro, etc. Entre los de textura están los espesantes a base de extractos de algas, la levadura o la goma arábiga; entre los antioxidantes, la vitamina C, los

tocoferoles o la lecitina. Sin embargo, otros presentan una cierta toxicidad, por lo que su uso está limitado. Tal es el caso de determinados conservantes, como los nitratos y nitritos (metahemoglobinemia). En este sentido, mantiene su vigencia la utilización preferente de conservantes físicos, como el envasado en vacío o con gas inerte, la congelación o la pasteurización.

Otro capítulo es el de los *saborizantes*, tales como el glutamato o los edulcorantes. Entre estos últimos están el ciclamato, la sacarina o el aspartamo, de gran poder dulcificante, pero a veces controvertidos por estudios que hablan de posibles efectos cancerígenos, si bien con la sombra de eventuales guerras comerciales como telón de fondo. Conviene señalar que algunos aditivos se utilizan para defraudar al consumidor: tal es el caso del empleo de bario como sustitutivo de la harina en la panificación, por su mayor peso y menor precio, o los fármacos antitiroideos o el clembuterol, que provocan un aumento artificial de peso (edema) de la res antes de ir al matadero.

Vestido

Las modas en el vestido, el calzado o la bisutería, pueden actuar también como agentes patógenos. Como ejemplo clásico ilustrador, baste mencionar las deformaciones de los pies provocadas por el calzado de las japonesas o, en nuestro medio, el hallux valgus por los zapatos estrechos y las alergias a determinadas fibras sintéticas. En este orden de cosas, hay que tener especialmente en cuenta los trastornos en la estática (escoliosis), que pueden producir las enormes mochilas que los niños soportan para transportar el material escolar, a veces colgadas de un solo hombro y con posturas realmente patógenas en el sentido de producir dorsalgias o favorecer escoliosis, con tendencia a cambiar por carritos.

Escuela y trabajo

Sería prolijo enumerar la patología causada por un medio patógeno en la escuela y en el trabajo. Piénsese, sin embargo, en problemas somáticos derivados de un mobiliario escolar desproporcionado, un ejercicio físico inadecuado o en los múltiples problemas de orden psíquico o intelectual, muchas veces con componente externo, como el fracaso escolar. Los elementos del ecosistema niño-familia-escuela han sido recordados en el capítulo 25.1. El suicidio entre escolares es un fenómeno derivado, fundamentalmente, de una exposición extrema a los factores de riesgo inmersos en el fracaso escolar; claro está que siempre se trata de una interacción entre factores exógenos y endógenos. La violencia física con resultado de muerte por arma de fuego en la escuela se ha dado recientemente en algunos países, especialmente en EE.UU.; no es fácil analizar las causas, pero un factor determinante puede ser, según la mayoría, la facilidad con que un niño puede tener un arma. En España, el *bullying* o acoso entre compañeros está causando alarma social dado que alguno de les episodios violentos ha terminado en resultado de muerte por suicidio.

Por lo que se refiere al *trabajo*, es tal el cúmulo de agentes patógenos relacionados con el entorno ocupacional, que ha dado lugar a una auténtica especialización: la salud laboral. Como ejemplos de patógenos medioambientales de máxima actualidad podrían mencionarse las grandes distancias entre el hogar y el trabajo (dato éste común para las escuelas en las grandes ciudades), que dificultan una vida familiar adecuada y provocan estrés y accidentes, la contaminación por ruido o los *síndromes* relacionados con el uso excesivo del ordenador (tecnoestrés). Los accidentes laborales son una lacra muy generalizada que ha dado pie a legislaciones cada vez más rigurosas pero cuyos resultados dependen de la incorporación de la cultura de la prevención en el trabajador.

Ocio

También el ocio puede ser causa de enfermedades o muerte. Los accidentes de tráfico de fin de semana, cada vez más frecuentes, constituyen la primera causa de mortalidad en la adolescencia. La existencia de vehículos más rápidos y asequibles es un factor al que se unen la nocturnidad, el alcohol y las drogas. Otra causa de accidentes relacionados con el juego infantil y el ocio son los que se producen en los parques infantiles por mobiliario inadecuado y en los parques acuáticos. Todo ello ha provocado un progresivo endurecimiento de la legislación en este sentido. También es digno de mención, por su incidencia en la adolescencia y a edades cada vez más jóvenes, el nocivo ambiente de determinadas discotecas o el fenómeno *rock* o *rap* en sus aspectos negativos (violencia, droga y promiscuidad sexual).

Cuidado corporal y deporte

Los hábitos higiénicos corporales tienen mucho que ver con la salud. El paradigma es el cuidado de los dientes, especialmente en la infancia. En este sentido, cabría afirmar que se ha progresado bastante en estilos de vida saludables. El deporte es hoy, además de fuente de salud, posible origen de patología. No es rara la noticia de la muerte, por síncope cardiovascular, de un deportista. Esto suele darse, en general, en adultos de mediana edad poco entrenados, pero también se ha dado en adolescentes y niños. En éstos los traumatismos y los trastornos nutricionales son más frecuentes. Las publicaciones y reuniones científicas alertan sobre los peligros de determinados deportes, o de las exigencias relacionadas con ellos, en especial si son de competición. Sin entrar en el *dopping* (especialmente con anabolizantes hormonales), es bien conocido el riguroso régimen dietético al que se ven sometidas las deportistas de gimnasia rítmica o las nadadoras. También se han descrito traumatismos graves a consecuencia de accidentes en el deporte, como la espondilolistesis de las gimnastas. El exceso de ejercicio físico puede afectar negativamente al crecimiento.

Vida familiar y conducta relacional

Un apartado muy significativo del ecosistema humano lo constituye el mundo de la comunicación y las relaciones humanas. De él dependen, en gran medida, el cúmulo de patologías que menos dependen del azar, cuyo origen está en lo que ha venido en llamarse estilo de vida y sobre las que, paradójicamente, menos puede incidir la medicina actual. Dentro de este campo está gran parte de la patología del adolescente: SIDA, drogadicción, tabaco, alcoholismo, embarazo precoz, accidentes, trastornos de la maduración psicológica, autólisis (véase cap. 13.4). El maltrato del niño es otra lacra de nuestra sociedad. Los trastornos psicopatológicos, ya mencionados, son parte muchas veces de la alteración de la dinámica familiar. Los hijos de padre y madre trabajadores han sido descritos como grupos de riesgo de enfermedades infecciosas, accidentes y trastornos de conducta. La estructura familiar no favorece tampoco la pediatría preventiva. A la familia nuclear actual le faltan a veces los abuelos, que tanto intervenían en la educación sanitaria de la futura madre. Muchas consultas de pediatría primaria denotan dicha ausencia. Para algunos la familia extensa suponía un auténtico seguro de desempleo y un seguro sanitario. La familia completa es fuente de salud. Los suicidios en la edad pediátrica, como ya se ha mencionado, también se están incrementando, especialmente en el adolescente; sus raíces se sitúan en alrededor de la crisis de valores, tan característica del momento actual, y las alteraciones del entorno familiar y microsocial del niño; sobre una base de inestabilidad previa, se ha comprobado el componente de mimetismo que pueden tener algunos casos; varios estudios demuestran el incremento significativo de suicidios, los días siguientes a la difusión de una noticia de este tipo. Un fenómeno digno de especial mención por su extraordinario desarrollo en los últimos años es la violencia de género, muchas veces dentro del ámbito doméstico y cuya víctima es, en la mayor parte de las ocasiones, la mujer. Su etiología en compleja pero probablemente hunde sus raíces en el machismo, el hedonismo y el utilitarismo, corrientes de pensamiento que inducen a comportamientos extremadamente egoístas y al menosprecio de la dignidad humana.

HÁBITAT

Interesan, tanto la vivienda, como la ciudad.

Vivienda

Aunque cada vez las personas en edad activa pasan menos tiempo en el hogar, también es cierto que cada vez hay más ancianos que permanecen gran parte del día entre las cuatro paredes de su casa. Ello da lugar a que los posibles patógenos relacionados con la vivienda adquieran una progresiva importancia. Un primer aspecto a considerar es el *aire patógeno*. Diversos estudios han demostrado la insuficiencia de ventilación de las casas, especialmente en invierno. Se estima que la superficie de

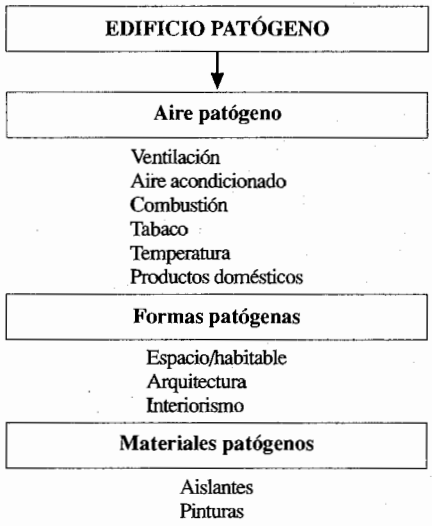


Figura 25.5.3. Causas del edificio patógeno.

puertas y ventanas debe ser equivalente a 1/20 de la del suelo de la habitación; además, puertas y ventanas deben situarse en lados opuestos. Los focos de contaminación interior están principalmente en la combustión de gases (cocinas, estufas, calentadores de agua, etc.). La patogenicidad relacionada con los mismos proviene (aparte del consumo de O_2) del CO, el óxido de nitrógeno y el dióxido de azufre, que se desprenden, en general, de una mala combustión (llamas amarillas u oscuras). El tabaco es otra gran fuente de contaminación interior y de gran importancia para el niño (fumador pasivo). Es también de señalar la presencia de partículas procedentes del exterior. Los cuadros clínicos relacionados con tal contaminación están, casi siempre, relacionados con el aparato respiratorio (rinitis, faringitis, bronquitis, asma). Son también fuente de patología la temperatura y la humedad ambiental, especialmente los cuadros relacionados con el aire acondicionado: resfriados por los cambios bruscos de temperatura. La humedad, en casas poco soleadas y ventiladas, es un factor determinante en niños con alergia al polvo de casa, dermatofagoides o al polen.

Otros contaminantes del aire son los *productos de limpieza doméstica, insecticidas y los de "bricolage"*. Algunos actúan claramente como irritantes del árbol respiratorio, pero a otros se les atribuyen efectos a largo plazo como cancerígenos o mutantes. Sin entrar en detalles sobre estos aspectos, es recomendable extremar las precauciones, especialmente por lo que se refiere a su uso en la cocina, cerca de las personas (especialmente, ancianos y niños) y no acumular restos de envases.

Las enfermedades relacionadas de algún modo con la arquitectura de la vivienda es lo que recientemente ha dado en llamarse *síndrome del edificio patógeno*. Se dice que un edificio es patógeno cuando el 25% de sus habitantes enferman más de lo que cabría esperar (Fig. 25.5.3). No cabe duda de que el primer patógeno es el espacio, los metros cuadrados por habitante. El hacinamiento es fuente bien conocida de patologías somáticas y psíquicas. También la arquitectura y el interiorismo pueden adolecer de elementos patógenos. El más sobresaliente es el sacrificio de la seguridad en favor de la estética: barandillas demasiado bajas o de barrotes separados, aristas, objetos punzantes, puertas de cristal que no se ven, escalones unos centímetros más altos que otros, etc. Todos ellos pueden ser causa de accidentes.

A veces el mobiliario de cocina es la causa de dolores dorsales inexplicables. Más sutiles son determinados elementos decorativos que pueden favorecer, por ejemplo, la agresividad o la claustrofobia. En este sentido parecen ser más neurotizantes unos colores que otros. Esto puede tener especial relevancia en los espacios dedicados a los niños. Algunos *materiales utilizados en la construcción* y el mobiliario pueden ser causa de enfermedad: el formaldehído se emplea para el aglomerado de madera y puede ser un irritante de las vías respiratorias y causar cuadros de repetición o crónicos. Ciertos aislantes, como el amianto, han resultado claramente cancerígenos y, por ello, se han prohibido. A veces se desconocen las causas por las que un edificio es patógeno, pero es experiencia común observar cómo mejora o desaparece un asma grave de un niño con la circunstancia de cambiar de casa.

Ciudad

El siguiente escalón del hábitat humano después del hogar es la ciudad. Hasta hace unos años, la especulación y la falta de sensibilidad urbanística eran moneda común. Afortunadamente van tomando cuerpo progresivamente la conciencia del papel de la ciudad como elemento de salud. Así nació, en 1984, en la I Conferencia Mundial sobre Promoción de la Salud, celebrada en Otawa, el concepto de "Ciudad Saludable" promovido por la OMS.

Ciudad saludable

Es aquella que cumple con los siguientes requisitos:

Urbanismo. 1) *Mínima intrusión en el paisaje.* Se trata de conservar en los planes urbanísticos el entorno, ya sea dotándoles de parques y jardines que aprovechen los accidentes naturales que lo permitan, ya minimizando los efectos de las grandes obras públicas (autopistas, por ejemplo) mediante la plantación de árboles. 2) *Arquitectura adaptada al lugar.* Concepto ampliamente aceptado por los arquitectos, radica en evitar al máximo estridencias antiestéticas o estilos propios de otras latitudes o que contrasten desfavorablemente con su entorno natural. 3) *Equilibrio entre recursos y densidad de población.* Es evidente que la superpoblación es causa de grandes males sociales; este fenómeno depende directamente de la especulación y de la disposición de suelo urbanizable. 4) *Reciclaje de consumibles* (agua, papel, vidrio, etc.). Empieza a ser común en nuestras ciudades la existencia de recogedores de vidrio y papel. En otros países, la recogida de papel para ser reciclado es también un hecho común. 5) *Reducción de distancias hogar/trabajo.* Ya se ha mencionado que la distancia hogar/lugar de trabajo es causa de hábitos dietéticos poco saludables (comida rápida, estrés, accidentes, vida familiar escasa).

Economía. 1) *Autosuficiencia económica.* Una ciudad que no depende de otras en lo esencial es mucho más resistente a las crisis económicas y, por tanto, socialmente más "sana". 2) *Diversificación de los recursos.* Una concreción de lo anterior es la presencia, en la medida de lo adecuado de los diversos sectores de la economía: tanto la producción como la transformación y los servicios; en España ha habido ejemplos elocuentes de las traumáticas reconversiones industriales de ciudades con sectores o industrias monográficas: minería, sector naval, militar, etc. 3) *Tendencia a las empresas más bien pequeñas y medianas.* Ésta parece ser la tendencia, si bien se refiere más al aspecto estratégico y al físico que al económico. 4) *Conservación de los recursos naturales* (bosques, ríos). 5) *Reconstitución de los recursos renovables.* Concretamente el agua, de un modo especial. 6) *Reciclaje de combustibles.* Para hacer posible el reciclaje de productos deben darse ciertas condiciones: que haya suficiente cantidad como para hacer rentable el desarrollo; que las distancias de transporte sean razonables; que no resulte perjudicada la calidad del producto final y que no sea contaminante. En España se producen anualmente veinte millones de TM de residuos. De ellos, uno corresponde a productos de alto riesgo. 7) *Uso de productos duraderos.* Ésta es una novedad dentro de las tendencias de los últimos años, más bien propensa a la filosofía de "usar" y "tirar". Se trataría de volver a los productos no consumibles, lo cual conduciría a un ahorro de recursos, a una menor contaminación por los basureros o cementerios de chatarra y a un florecimiento de un tipo de empleo cada vez más escaso: los reparadores.

MEDIO AMBIENTE

A escala mundial, preocupan los aspectos relacionados con el deterioro del medio ambiente en dos ámbitos: deterioro del aire y deterioro de la tierra y de las aguas (Fig. 25.5.4).

Deterioro del aire

Destrucción de la capa de ozono. De vibrante actualidad, parece que el "agujero" de la capa de ozono de la atmósfera es una amenaza para el

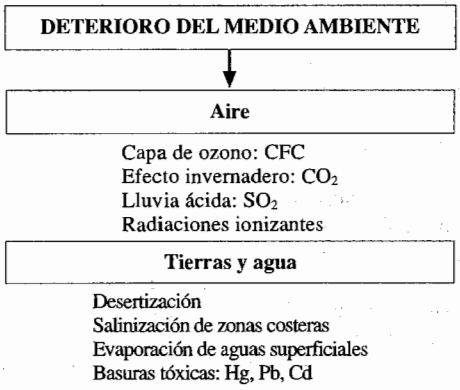


Figura 25.5.4. Aspectos relevantes en el deterioro del medio ambiente.

hombre. La causa del progresivo adelgazamiento de la capa de ozono en las zonas altas de la atmósfera está principalmente en los compuestos fluorocarbonados (CFC) utilizados principalmente en los productos consumidos como spray y en la industria del frío. Sus consecuencias son una mayor penetración de rayos ultravioleta con un aumento notable de las radiodermitis y, concretamente, del cáncer de piel. La sustitución de estos compuestos por otros es, por el momento; relativamente cara, por lo que será necesario incentivar a países del tercer mundo para que hagan lo propio.

Efecto invernadero. Desde el siglo XVI se tienen noticias del aumento progresivo de los niveles de CO_2 de la atmósfera, gracias a las distintas estaciones de análisis instaladas en todo el mundo. Este aumento de carbónico hace que el diferencial entre el calor que penetra por la irradiación solar y el que sale a través de la atmósfera sea levemente positivo; ello conduce a un progresivo aumento de la temperatura con cambios climáticos que pueden llegar a ser importantes. La causa está en la combustión de petróleo, gas y carbón. La industria de automoción y la calefacción son las que más contribuyen a este fenómeno; por ello, algunos han dicho que no hay otra solución que incrementar la energía atómica o renunciar progresivamente a los niveles de desarrollo alcanzado. En los últimos años se han hecho grandes esfuerzos en el fomento de energías alternativas renovables, como la solar (fotovoltaica o térmica) o la eólica, y en el aumento del rendimiento de la energía procedente de compuestos orgánicos; el ascenso imparable del precio del petróleo está estimulando en la industria del automóvil el desarrollo de motores híbridos (eléctrico y gasolina) cuya presencia en el mercado es un hecho de reciente aparición y gran aceptación. El motor de hidrógeno parece estar en el punto de mira pero faltan aún algunos años para su implantación.

Lluvia ácida. Es otro fenómeno preocupante de la contaminación ambiental. Procede, fundamentalmente, de la presencia de azufre por combustión de carbón y gasóleo; por fortuna, técnicamente se está mejorando mucho en este sentido.

La patología relacionada con la contaminación del aire es, especialmente, de tipo respiratorio. En un reciente estudio se señala una asociación, estadísticamente significativa, entre los niveles de humos de la ciudad y las urgencias por asma en adultos y de las urgencias infantiles en general. Menor influencia tuvieron al respecto los niveles de SO_2. Según señaló el informe 1992 del PONUMA (Programa de la ONU para el Medio Ambiente), la mayoría de los habitantes de la Tierra están expuestos a niveles excesivos de SO_2; en Europa, el 75% de los bosques están dañados por este contaminante y el 60% por un exceso de nitrógeno. Igualmente apunta que el 25% de las personas beben agua con exceso de nitratos. Otros cuadros no respiratorios pueden ser causados por la contaminación ambiental. Tal es el caso de la intoxicación por gases de aluminio, que puede dar fiebre intermitente, insomnio y náuseas. A veces la causa de la contaminación es esporádica, como la grave epidemia de agudización de enfermedades respiratorias crónicas descrita en Barcelona, coincidiendo con la descarga de buques contenedores de derivados de soja. En el Cuadro 25.5.1 se amplían los efectos clínicos descritos para distintos contaminantes de entre los miles de posibles patógenos.

Cuadro 25.5.1. Contaminantes y patología infantil

Contaminante	*Fuente*	*Clínica*
Insecticidas órgano-clorados	Aire Agua Cadena alimentaria Cordón umbilical	Afectación ocular Neumopatía Dermopatía, malformaciones Síndrome PBC fetal • Piel oscura • Hipocrecimiento • Exoftalmos • Calcificaciones intracraneales • Muerte fetal
Sustancias radiactivas	Aire Agua Cadena alimentaria	Síndrome de postirradiación Malformaciones Neoplasias
NO_2, SO_2, CO_2, CO	Aire	Neumopatías Hipoxia
Solventes orgánicos	Aire Agua	Neumopatías Embriofetopatía • Cardiopatía congénita • Eclampsia • Abortos
Plomo	Cañerías Automóviles Industria	Déficit neurológico Alteraciones psicomotoras
Aluminio	Aire Hemodiálisis prolongada Nutrición parenteral	Fiebre intermitente Osteopenia Encefalopatía Alteraciones de conducta Alteraciones de conciencia Convulsiones
Mercurio	Pilas Alimentos (pescado)	Síndrome de Minata Embriofetopatía Afectación del SNC

Contaminación acústica

Puede ser, en determinados niveles, patógena. En trabajos experimentales en ratas sometidas a períodos intermitentes de 12 horas de ruido/silencio, se han comprobado alteraciones cardíacas en el sentido de un aumento del colágeno. Algunos trabajos epidemiológicos en embarazadas atribuyen a un ambiente ruidoso intenso, una mayor incidencia de malformaciones. Una exposición al ruido del tráfico por encima de los 85 db aumenta significativamente la TA; además, una disminución de los niveles de Mg parece aumentar la sensibilidad a este fenómeno. Otros efectos del excesivo ruido, además de la bien demostrada cofosis traumática, son la disminución del rendimiento escolar. En el otro extremo, el silencio absoluto puede dar lugar a trastornos psíquicos.

Deterioro de la tierra y el agua

La desertización es un fenómeno preocupante en muchos lugares de la tierra. La escasez de lluvias, la tala indiscriminada de árboles y los incendios forestales, son algunas de las causas. En efecto, cuando el suelo deja de estar sujeto por las raíces de los árboles, se produce un movimiento erosivo que acaba dejando al descubierto tierra virtualmente estéril: los desiertos. Se hace necesario arbitrar mecanismos para detener su progreso; existen ya en Europa planes para detener la desertización de zonas (en particular, del sur de España) que avanzan a un ritmo acelerado. También el agua es un bien escaso. El aumento del nivel de vida trae consigo un aumento del consumo y de la contaminación. Por ello, es ya un hecho en nuestro medio la existencia de estaciones depuradoras y la utilización de agua "reciclada". Por un lado existe, por el efecto invernadero, una disminución del índice pluviométrico y un aumento de la evaporación de las aguas superficiales; asimismo, en las zonas costeras se asiste a una progresiva salinización de las aguas por excesiva extracción de agua dulce. Las basuras tóxicas alcanzan, principalmente, a los metales pesados: mercurio, plomo, cadmio, aluminio, etc. Recuérdese el síndrome de la bahía de Minamata provocado por la contaminación del

agua por mercurio. La mayor fuente de contaminación son, en el momento actual, los pequeños acumuladores (pilas). Por ello, se ha dispuesto en muchos países la recogida en recipientes especiales de estos productos de consumo.

Es de señalar que los cambios políticos en los países del Este favorecerán un cambio notable en las tendencias de contaminación medioambiental. A medida que la transparencia informativa ha permitido conocer lo que sucedía en el seno de estos países, se ha podido comprobar los altísimos niveles de contaminantes de todo tipo que arrojaban sus industrias, muy obsoletas, tanto en los aspectos estructurales, como tecnológicos.

MEDIOS DE COMUNICACIÓN

Se ha dicho al principio que los medios de comunicación han hecho del mundo una aldea; en efecto, la industria televisiva, con sus informativos, cine y series, han uniformado el cúmulo de informaciones que reciben los ciudadanos a través de este principal medio de comunicación. Es posible seguir en directo algo tan violento como una guerra (guerras del Golfo, Yugoslavia, Afganistán, Irak, Oriente Medio). Por ello, y por la notable influencia que tiene en los hábitos y estilos de vida, debe ser considerado como un elemento fundamental en ecopatología. Algo parecido cabría decir del fenómeno *internet*.

Televisión y sus consecuencias sobre el niño y el adolescente

Aunque los efectos de los medios de comunicación inciden sobre la población en general, hay algunos colectivos especialmente vulnerables. Los factores de protección sobre posibles efectos negativos son, fundamentalmente, la capacidad intelectual, la experiencia y el grado de información previos. Por este motivo, entre los colectivos más susceptibles están los culturalmente deprimidos y los niños. Se ha llegado a decir que "lo que no sale en la tele, no existe"; y, en cierto modo, eso es así, especialmente para el niño. El proceso de socialización y aprendizaje del niño tiene mucho que ver con su progresivo contacto con la realidad que percibe. De ahí la importancia del entorno real familiar, escolar, ciudadano, etc., y también *virtual*, como la TV e *internet*. El niño tiene especial dificultad para pasar del mundo real a la ficción, y viceversa, o para establecer relaciones causa-efecto; por otra parte, tiende a imitar conductas que se le presentan como positivas, aunque se trate de evidentes contravalores: se identifica con los protagonistas de las historias que ve, aunque sean autores de acciones increíbles o reprobables. Tal sería el caso de niños precipitándose al vacío creyéndose ser *Superman*, el asesinato en Inglaterra de un niño de corta edad por parte de otros, tras presenciar la película *Muñeco Diabólico III*, o el del niño que mató a un mendigo declarándose seguidor de *Rocky Bruce Lee*.

El núcleo central de la discrepancia entre una TV positiva para los valores humanos de aceptación general y la realidad de la TV que se emite, está en que la supervivencia de los media *depende*, fundamentalmente, de la audiencia, y ésta no siempre está en relación con la bondad de los contenidos que se emiten. Clásicamente se ha dicho que no es noticia lo normal sino lo raro, lo morboso, lo escandaloso. Así, si la audiencia es el único valor en el código de conducta de una cadena, ésta acabará convirtiendo en "realidad" frecuente y habitual lo raro, lo morboso y lo escandaloso. Esta es la explicación de las crudas imágenes que ofrecen, a veces, los informativos, las situaciones "complicadas" que aparecen en algunas teleseries o películas (incestos, poliedros amorosos, sofisticados crímenes). Por todas estas razones, cuando se habla de efectos negativos de los contenidos de TV sobre el niño y el adolescente, casi todos los autores hacen referencia a dos grandes temas: el sexo (pornografía, hábitos poco saludables) y la violencia. Con mucha menor frecuencia se habla de la publicidad dirigida a niños de carácter fraudulento, motivada, casi siempre, por un abuso de la natural credulidad del menor por parte de los anunciantes.

Violencia. En 1990, la AAP alertaba sobre la posibilidad de que la TV indujera a conductas poco saludables en niños, especialmente en el campo de la violencia. Algunos estudios demuestran que los medios de comunicación son capaces de inducir a la violencia en niños y adolescentes. Se discute el determinismo entre conducta violenta y escenas violentas en TV; parece ser que el fenómeno es multifactorial y que el ambiente, los amigos y la personalidad, son coadyuvantes con gran peso específico. Pese a ello, está claro que la conducta violenta es exacerbada por programas violentos.

Erotismo. En los países occidentales, los cambios en las conductas sexuales de los adolescentes en los últimos años han dado como consecuencia un alarmante incremento de las enfermedades de transmisión sexual (incluido el SIDA) y de la tasa de embarazos accidentales y abortos provocados. Nadie duda de la influencia de los contenidos televisivos en los estilos de vida y que, por tanto, la TV tiene un papel importante, tanto en la promoción de hábitos saludables, como en la de conductas nocivas. La promiscuidad sexual y la banalización de las relaciones sexuales son los aspectos más negativos de los programas con contenido erótico o pornográfico. En el adolescente, estos modelos son especialmente perjudiciales, porque crean una concepción del sexo y sus expectativas en gran medida equivocadas, de modo que pueden llevar a la frustración o a la pérdida de autoestima (en TV el sexo siempre es satisfactorio y "seguro") y a una conceptualización de la virginidad o las relaciones amistosas sin sexo como una rareza o una anormalidad.

Cantidad de televisión. La teleadicción es un fenómeno conocido desde hace bastante tiempo y consiste en una necesidad irreprimible de contemplar la TV o, al menos, de tenerla encendida aunque no se le haga ningún caso. Como todos los síndromes, tiene distintos niveles de gravedad. La teleadicción leve es muy frecuente y a veces su signo predominante es la necesidad de hacer *zapping* continuamente (expresión subliminar de contemplar más de un programa a la vez). La teleadicción grave tiene algunos signos específicos entre los que destaca un ritual bien establecido: quien lo sufre desea ver la TV solo, con las puertas cerradas, cerca del televisor, con algo para comer al alcance y con reacciones hostiles ante cualquier interrupción por parte de terceros. Entre las estadísticas más amplias, realizadas en EE.UU., destaca la citada por Dietz. En ella se señala que las horas semanales de TV en niños oscila entre las 27,7 h de los niños entre 2 y 5 años y las 33,6 h de las adolescentes de 18 años. Entre nosotros, una reciente encuesta señala que los niños ven un promedio de 3-4 horas al día de TV.

Efectos de un exceso de TV. Desde el punto de vista psíquico, un exceso de TV da lugar a un *síndrome de ensimismamiento y falta de atención*. Desde el punto de vista somático, la obesidad es una de sus consecuencias más bien establecidas y que está motivada, tanto por el sedentarismo como por la frecuencia con que se asocian ver la TV y los aperitivos. Se ha demostrado que las horas de TV explican hasta un 60% de la incidencia de obesidad en jóvenes en EE.UU. Los niños y adolescentes que ven la TV más de 5 horas diarias tienen una incidencia de obesidad 8,3 veces mayor que los que la ven menos de 2 horas. Asimismo, el número de casos en los que mejora la obesidad a lo largo de los años está en relación a la reducción en el tiempo dedicado a ver la televisión.

Influencia de los distintos espacios de programación

Sería prolijo enumerar todo el muestrario de los diferentes programas televisivos que se ofrecen. Baste con algunos ejemplos suficientemente demostrativos.

Programas de entretenimiento. Dentro de los programas de entretenimiento están principalmente las películas y las teleseries, por un lado, y los *shows* y concursos, por el otro.

Cine. Sobre el lenguaje cinematográfico se han escrito montañas de artículos y libros. Su puesta en escena en TV cambia sólo algunos de los aspectos, educativos o perjudiciales del film en sí mismo. El aspecto más importante es su accesibilidad indiscriminada. En el cine convencional, determinadas películas (por ejemplo, las clasificadas X o pornográficas) tienen limitado el acceso en función de la edad. En la TV cualquier persona puede, *a priori*, contemplar cualquier espectáculo y, en ocasiones, con total privacidad (niño solo en casa, TV en la habita-

ción). De ahí que en algunos países se hayan instalado limitadores de acceso en el aparato de TV, que se inhabilitan ante programas no aptos para menores.

Series de TV o telenovelas. Han demostrado, en algunos casos, crear cierta adicción.

Dibujos animados. Generalmente dirigidos a niños, han sido objeto de críticas en casos concretos. El más conocido es el de los dibujos japoneses *Bola de Dragón* (*Dragon Ball, Bola de Drac*), en los que han coincidido un éxito indiscutible entre el público infantil y juvenil, con un hilo argumental repleto de contenido violento y de contravalores en materia de solidaridad, tolerancia y pacifismo. Una vez más, el valor *audiencia* ha sido el que ha prevalecido entre los responsables del ente, a veces público.

***Shows* y concursos.** Dentro del carácter *light* y desenfadado de este tipo de programas, en los últimos años se ha puesto de moda un tipo de espectáculo en cuya base está la exhibición pública de hechos generalmente considerados como íntimos y reservados (*reality show*). Unas veces contienen determinadas acciones que atentan contra la dignidad de las personas; en otras ocasiones, se ha denunciado una especulación con la desgracia ajena u otros temas igualmente vejatorios. Hay que ser, sin embargo, cautos a la hora de valorar este género ya que a veces su calificación y efectos depende de matices o enfoques por parte de sus directores y realizadores.

Vídeos musicales. Los vídeos musicales con frecuencia exponen como modelos de conducta actitudes violentas y con gran carga erótica. En un estudio, DuRant señala que los más violentos pertenecen al género *rap* (20,4%), seguidos de la música *rock* (19,8%). Los menos violentos son el género *country* (10,8%), la música ligera (9,7%) y los *blues* (5,9%). Las relaciones entre erotismo y violencia en los vídeos musicales no está bien establecida, aunque se estima que son inversamente proporcionales. Los vídeos eróticos contienen muy poca violencia y, los muy violentos, poco o nada de erotismo.

Informativos. En sus distintas versiones, en cuanto a inmediatez o contenido analítico, son programas formativos por excelencia. Sin embargo, y dejando a un lado la mayor o menor objetividad en la presentación de la realidad, desde el punto de vista formal son criticables la crudeza con que a veces muestran determinados acontecimientos (guerras, violencia, catástrofes, etc.), con manifiesto perjuicio de la sensibilidad del niño (herida primero e insensible después).

Publicidad. Las directivas europeas sobre publicidad son bastante estrictas en cuanto a evitar mensajes comerciales encubiertos entre la programación o contenidos engañosos. Por lo que respecta a publicidad infantil, en un estudio reciente sobre la campaña de juguetes en Navidad se detectaron deficiencias en los siguientes aspectos: defraudar las expectativas de los niños (por simular tamaños o prestaciones que no se correspondían luego con la realidad), ser sexistas y fomentar actitudes prepotentes, agresivas o violentas. La publicidad sobre alimentos, a menudo dirigida a niños y adolescentes, promociona frecuentemente hábitos alimentarios poco saludables. En un estudio de los anuncios de alimentos en programas infantiles de TV se vio que en su mayoría publicitaban alimentos poco saludables, del campo de la bollería y los aperitivos, principalmente. Entre los aspectos más criticables en su composición están un exceso de grasas, azúcar o sal.

Potencial educativo y formativo de la TV

Si se hubieran de resumir las ventajas de la TV como medio de comunicación capaz de difundir valores positivos y aspectos formativos en general, se concretarían en los siguientes puntos:

- Ayuda a tener una visión más amplia, universal e intergeneracional.
- Permite el acceso de todos a la Cultura, el Arte y la Ciencia y Tecnología.
- Fomenta la imaginación y la curiosidad.
- Es altamente eficaz en el terreno pedagógico.
- Puede ser un medio de cohesión social si fomenta la identidad cultural de un pueblo.
- Su contenido se explica por sí mismo por ser de experiencia común.

Televisión y familia

Papel de los padres en los efectos de la televisión sobre sus hijos. Se ha dicho que el diferente efecto de un mismo contenido televisivo sobre distintas personas tiene su razón de ser en el grado de madurez y nivel cultural, principalmente. La inmadurez infantil da pie a difuminar los límites entre la ficción y la realidad, da poca maniobra crítica para poner en cuestión las proposiciones del medio (credulidad), tiene pocos puntos de referencia que permitan contrastar la realidad televisiva con la vida misma, etc. Todos estos aspectos pueden ser suplidos, en parte, por los padres. La mayoría de autores se pronuncian a favor de la presencia de los padres cuando los niños contemplan la TV. Es más, la ayuda de los padres para dar su justa dimensión a los contenidos televisivos puede convertir un programa *a priori* perjudicial en beneficioso y formativo. No existen muchos estudios que den datos sobre este tema. En un estudio sobre una población italiana se afirma que, en los niños menores de 6 años, la forma de intervención de los padres más frecuente es limitando cuantitativamente la TV; muy pocos se preocupaban de ver la TV con los niños o fomentaban ver determinados programas. La TV "niñera" se daba más en familias económica o culturalmente deprimidas, mientras que, donde la madre tenía un mayor nivel cultural, se ejercía una mayor selección cualitativa de los programas. Es altamente recomendable que la programación televisiva de una familia sea fruto de un consenso entre sus miembros. Es importante inculcar al niño que la visualización de un programa televisivo debe obedecer más a una intencionalidad anteriormente prevista (por su interés o cualquier otro motivo) que a un "ponerse delante de la caja tonta a ver qué ponen".

TV y comunicación en la familia. Un efecto indirecto de la TV es su capacidad de monopolizar la atención y, por tanto, de cortar lazos de comunicación intrafamiliar. Un fenómeno de experiencia común es que una animada conversación entre padres e hijos se corte súbitamente cuando alguien pone en marcha el televisor. No es raro el hogar donde el televisor está encendido todo el día y, por tanto, los espacios de comunicación y discusión entre hermanos o padres e hijos es mínimo. Esto puede causar un grave perjuicio en el proceso educativo de los hijos y de atención a sus necesidades. Habitualmente, durante la edad escolar, el niño tiene necesidad de manifestar a sus progenitores lo que ha hecho en la escuela al llegar a casa; lo mismo cabe decir del preadolescente o adolescente, que sólo en contados momentos suspende su "fisiológica" incomunicación: si cuando reclaman la atención se les remite a cuando termine tal o cual programa o, lo que es peor, se les contesta automáticamente, se les están escatimando ocasiones de oro en su formación y acaso infringiendo un grave daño al sentirse "incomprendidos". El pediatra tiene el deber de fomentar la comunicación entre el paciente y sus padres e indagar circunstancias de esta índole si se encuentra ante adolescentes con problemas. Muchos padres acceden a la petición de su hijo adolescente de tener un televisor en su propia habitación. Es un grave error, por cuanto fomenta la vida independiente del hijo y le pone a merced de todos los posibles efectos perjudiciales de los contenidos televisivos.

Regulación de los contenidos televisivos

Parece evidente que, si se ha demostrado que determinados contenidos de la TV son perjudiciales para la población, los poderes públicos y la sociedad en general tienen derecho a defenderse de los mismos. Sería incongruente hacer campañas educativas para prevenir la drogadicción, el SIDA o la xenofobia, y al propio tiempo consentir espacios en los medios de comunicación que fomentasen la banalización del sexo, la intolerancia o la violencia gratuita. El planteamiento de las restricciones a la libertad de expresión en los medios de comunicación no debe ser distinto al que se lleva a cabo en el campo de la ecología; de hecho, los medios de comunicación forman parte esencial del ecosistema humano. Por tanto, es necesario evitar la "contaminación" con elementos que destruyen la sana convivencia humana y los valores humanos en general, del mismo modo que se actúa sobre las empresas que vierten contenidos tóxicos al medio ambiente. Los primeros inciden sobre la salud moral y psíquica

y los segundos sobre la biológica o corporal. A veces sorprende la distinta sensibilidad social de uno y otro tema. Sin embargo, no hay más que recordar que, hace no más de 25 años, los ecologistas eran una minoría mirada con recelo, para comprender que todo es cuestión de tiempo.

LAS TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN (TIC) EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE: CIBERPATOLOGÍA

En cualquiera de las modalidades de uso o, mejor, de abuso, de TIC están apareciendo nuevas patologías psicosociales. En el momento actual se centra la atención en dos de ellas: *internet* y telefonía móvil. No cabe duda de que *internet* está incidiendo en las conductas sociales de niños y adultos; algunos han llegado a denominar el fenómeno como de "segundo diluvio", en alusión al alud de información que se recibe a través de la red. Cada vez se hace más necesario que las "autopistas de la información" se vayan convirtiendo en "autopistas de la formación", especialmente para aquellas personas que utilizan la red como instrumento para el aprendizaje: escolares, estudiantes universitarios, formación continuada. En efecto, muchos autores están reclamando de los docentes un uso más racional de la red, procurando enseñar a sus alumnos que lo importante no es acumular indiscriminadamente información, sino ejercitarse en aprender y "desaprender", dada la obsolescencia trepidante de los conocimientos.

Ciberadicción. La atracción de *internet* o los teléfonos móviles para niños y adultos es similar a la que ofrecen la TV y los videojuegos o, incluso, sumatoria ya que, al atractivo de las historias y las imágenes se une una gran interactividad. Por ello, está apareciendo cada vez con mayor frecuencia una patología adictiva a estas tecnologías que, en rasgos generales, son superponibles: por ello, se opta por hablar, en general, de ciberpatologías o, concretamente, ciberadicción (CA).

Desde el punto de vista conceptual, una adicción es un hábito repetitivo difícil de controlar que compromete la salud y la vida social de quien la padece. Aunque la DSM aún no incluye el concepto de adicción a los videojuegos o a *internet*, la mayoría de autores la definen con los siguientes rasgos: 1) sentir gran satisfacción y euforia cuando se está frente al ordenador; 2) pensar en *internet* cuando se están haciendo otras cosas; 3) mentir sobre el tiempo real que uno pasa conectado a la red o a un videojuego (entre 20 y 40 horas/semana); 4) descuidar la vida de relación, especialmente con la familia, el trabajo, etc.; 5) estar inquieto o angustiado cuando no se está conectado a un *chat*; 6) intentar cortar con el ordenador y no conseguirlo. Se considera que 3 ó más de estos síntomas (especialmente el 6) indican un alto riesgo de adicción. La frecuencia de la CA es bastante alta. Algunos estudios realizados por ABC News la cifran en un 6% de la población que se conecta a la red. La adicción a la telefonía móvil se define en términos análogos.

Tipos de adicción a *internet*. Varía según la personalidad del paciente. Los más frecuentes son: 1) *amistades virtuales*. La red ofrece un anonimato y una intimidad que no puede dar el mundo real. Por eso, en personas tímidas o con poco éxito social, la red ofrece un mecanismo compensatorio altamente atractivo: se desinhiben y establecen amistades con quienes, probablemente, no conocerán, en realidad, nunca; 2) *cibersexo*. El fenómeno de la pornografía en cine o revistas y el de los teléfonos eróticos se suman en *internet*, dando lugar a una segunda CA de gran repercusión en la vida personal y familiar de quien la sufre, ya sea un niño, un adolescente o los padres de los mismos; 3) *otras CA:* el acopio compulsivo de información (que da al que la padece la sensación de tener a su alcance el mundo que le rodea), compra compulsiva o la ludopatía originada en casinos virtuales. Los varones son más propensos al juego y al sexo y las mujeres, a las amistades personales íntimas.

Factores predisponentes. Están las dificultades de relación, la falta de encaje social o escolar y la falta de cuidados paternos (niños solitarios, o "de la llave"). En cuanto al tipo de juego o contenido, cabe señalar que, cuanta más interactividad hay, mayor es el riesgo de CA. Los síntomas generales son comunes: aislamiento progresivo, incomunicación con amigos y familiares, agresividad, bajo rendimiento escolar o laboral.

Tratamiento. Es necesaria la intervención de la familia con la ayuda de un profesional, ya sea un pediatra, un psicólogo u otra persona entrenada. En general, la deshabituación consiste en plantear seriamente el problema al paciente y ofrecerle alternativas como ejercicio físico, actividades reales, comunicación con la familia. Hay que tener en cuenta también el efecto sinérgico que ofrecen *internet*, la televisión y los videojuegos. En el caso de los niños pequeños, es importante que desconfíen de la persona que está comunicándose con ellos a través de la red. Desde hace tiempo existen en el mercado, especialmente el americano, programas informáticos que permiten limitar el acceso de los niños a *internet*. Se trata de programas que filtran palabras clave referentes a los temas que se quieren evitar: "sexo", "pornografía", "pederastia". A veces los proporcionan gratuitamente asociaciones de padres, instituciones religiosas, etc. Son útiles como coadyuvantes en situaciones difíciles de controlar: niños que están solos en casa, aulas informáticas de los colegios, etc.; sin embargo, nada puede sustituir la labor del padre, madre o maestro, en la formación del recto criterio en el niño y el adolescente.

Se ha discutido mucho si la agresividad de los videojuegos influye sobre la violencia en los jóvenes. Algunos estudios señalan que no han hallado relación lineal entre juego violento y conducta violenta; sin embargo, sí parece demostrado que los niños más violentos prefieren juegos violentos y que su cociente intelectual es menor. Cabe mencionar que también se ha utilizado el poder de seducción de *internet* y de los videojuegos para inculcar hábitos saludables en los jóvenes. Hay experiencias en este sentido en educación sexual y prevención del SIDA, entre otras.

Una vez más se confirma que la informática y los medios de comunicación no son ni buenos ni malos en sí; su papel social depende de sus contenidos, es decir, de cómo se usan. Lo que ya nadie duda es que tienen un fuerte poder de atracción, tanto para niños, como para adultos; y que, precisamente por ello, son capaces de producir todo un nuevo repertorio de patologías psicosociales y de adormecer a toda una sociedad, haciendo cada vez más verosímil la existencia real del mundo feliz de Huxley.

Desequilibrios demográficos

Para terminar, interesa una mención a los desequilibrios demográficos a que conducen los estilos de vida de la civilización occidental. Ni la evolución del concepto de familia, ni la pérdida de valores, ni el consumismo, ni las políticas gubernamentales en vivienda y hacienda, favorecen la natalidad. El índice de fecundidad actual en España se sitúa en 1,2. Este descenso, acompañado de un incremento de la esperanza de vida, hace que la inversión de la pirámide poblacional sea ya un hecho en nuestro país y sus repercusiones sobre la salud pública, la economía y el "ecosistema" en su conjunto estén ya dejándose notar. En este sentido, es de señalar la importancia que, en Europa, están adquiriendo los movimientos migratorios: el vacío dejado por la población autóctona está siendo llenado por personas procedentes, principalmente, del Magreb o el África Negra y, recientemente, de la Europa del Este y, en España, de América latina. Ello comporta un contraste de razas, culturas y religiones y de desarraigo y la consiguiente patología social. También es de señalar, como efecto colateral, la aparición en nuestros hospitales de patología propia de los países de origen de dichos emigrantes (véase cap. 25.13), que acostumbran a tener una descendencia numerosa, lo cual plantea nuevos interrogantes sobre la integración en un mismo entorno en ocasiones receloso cuando no xenófobo. El terrorismo islamista, desde las masacres de Nueva York, Madrid y Londres, está complicando notablemente la paz social y la solución a estos problemas.

Pediatría y medio ambiente

Cada vez más, los organismos internacionales se están preocupando por una efectiva cultura ecológica y, en concreto, de la asistencia, formación e investigación de la patología relacionada con los riesgos medioambientales. La OMS considera la salud medioambiental pediátrica como uno de los retos sanitarios del s XXI; por ello, junto con otros programas como el Plan de Acción Comunitario sobre Medio Ambiente de la UE, se están estimulando estrategias en este sentido, promoviendo unidades y centros de excelencia. Desde 1998, en EE.UU. y en la UE, se están creando las *Pediatric Enviromental Speciality Units* o Unidades de Pediatría Ambiental (UPA). En España se han iniciado las actividades

para la consolidación de la primera UPA en el Hospital La Fe de Valencia. Por su parte, la AEP ha constituido ya el Comité de Salud Ambiental, con objetivos de formación y docencia a nivel corporativo.

El pediatra es, sin duda, un agente privilegiado dentro del sistema de salud para la promoción de la salud medioambiental; de hecho debería incorporar en sus actividades asistenciales y, en su caso, docentes y de educación sanitaria, todos los aspectos relacionados con esta materia. En este sentido, una iniciativa meritoria es la llamada "hoja verde", que tiene como objetivo introducir en la anamnesis preguntas relacionadas con los riesgos medioambientales. Sería, sin embargo, deseable que las nociones básicas sobre la prevención de riesgos se incorporaran cuanto antes en el *curriculum* del sistema escolar así como en la formación de especialistas en pediatría.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argemí J. Ecopatología pediátrica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1920 (con citas bibliográficas de años previos).
- Argemí J. Informática y Pediatría Social. En: García Caballero C. Pediatría Social. Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- Argemí J. Nuevas Patologías en pediatría social: ciberpatología. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 286-9.
- Balairón Ruiz L. Influencias posibles del cambio climático en el ser humano. *Rev Real Academ Med Salamanca* 2005; 1: 10-5.
- Browne KD, Hamilton CE. The influence of violent media on children and adolescents. *Lancet* 2005; 365: 702-10.
- Callabed J. El niño y los medios de comunicación Social. En: García Caballero C. Pediatría Social. Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- Casanova Bellido M, Casanova Román M. El niño y su ecosistema. Nuevas situaciones. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 290-4.
- Gordon-Larsen P, Nelson MC, Page P et al. Inequallity in the built environment underlies key health disparities in physical activity and obesity. *Pediatrics* 2006; 117: 417-24.
- Healey JM. Early television exposure and subsequent attention problems in children. *Pediatrics* 2004; 113: 917-8.
- Haninger K, Thompson KM. Content and ratings of teen-rated video games. *JAMA* 2004; 291: 856-65.
- Health Environments for Children Aliance. www.who.int/heca/en
- Ortega García JA, Delgado A. Salud ambiental pediátrica en España. ¿Dónde están los pediatras? *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 107-8.
- Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, Claudio Morales L et al. Unidades de salud medioambiental pediátrica en Europa: de la teoría a la acción. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 143-51.
- Pediatric Environmental Health Specialty Unit. www.aoec.org/PEHSU.htm
- Pediatric Environmental Health Specialty Unit (Español). www.peshu.org
- Reddy MM, Reddy MB, Reddy CF. Scientific advances provide opportunities to improve pediatric environmental health. *J Pediatr* 2004; 145: 153-6.
- Robertsd JR, Gitterman BA. Pediatric environmental health education. *Ambul Pediatr* 2003; 3: 57-9.
- Tamburlini G, von Ehrenstein OS, Bertollini R. Children's Health and Environment: a review. Evidence. Copenhage: OMS, 2002.
- Thorn A. Methodologic aspects of the study of modern-age diseases: the example of sick-building syndrome. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8: 363-70.
- Uhlman E, Swanson J. Exposure to violent video games increases automatic aggressiveness. *J Adolesc* 2004; 27: 41-52.
- Varma JK, Greene KD, Reller ME et al. An outbreak of Escherichia coli O157 infection following exposure to a contaminated building. *JAMA* 2003; 290: 2709-12.

25.6 Tabaquismo

E. de la Cruz-Amorós, R. Monferrer-Fábrega, M. Cruz-Hernández

Interesa ante todo el *niño fumador pasivo*: el que de forma involuntaria inhala el humo del tabaco existente en espacios cerrados, proviniendo de la contaminación ambiental producida por las personas fumadoras. Cuando este hecho se mantiene en el tiempo se considera *tabaquismo pasivo infantil.*

EPIDEMIOLOGÍA

La patología pediátrica secundaria al humo de tabaco se origina por: consumo de tabaco por parte de la madre durante el embarazo, que ésta sea fumadora pasiva durante el mismo, exposición al humo del tabaco ambiental por parte del niño y el consumo activo de tabaco en la adolescencia. La relación del niño con el consumo de tabaco (voluntario o involuntario) esta condicionada a que los padres sean fumadores, que tenga hermanos mayores fumadores, que su grupo de amigos lo sean, la publicidad directa o indirecta, las promociones y patrocinios de marcas de cigarrillos y a los medios de comunicación, entre otras. El *inicio del consumo de tabaco* se produce en la mayoría de los casos al final de la edad pediátrica, 12-15 años (el 80% de los fumadores se inicia antes de los 18 años) y, aunque el tiempo y la intensidad del consumo activo no son considerables en esta edad, también se derivan problemas clínicos, alteraciones psicológicas, estéticas, económicas, disminución del rendimiento académico y deportivo y, sobre todo, el peligro que supone la iniciación en el consumo de otras drogas. Diariamente, en el mundo comienzan a fumar entre 82.000 y 90.000 niños, haciéndose rápidamente adictos. En España la edad de inicio se sitúa levemente por encima de los 12 años (11,7 en chicos; 12,7 en chicas, según datos de 2005), siendo la prevalencia de fumadores entre los 15 y 24 años del 39,9%, con predominio de mujeres, si bien en la *Encuesta estatal sobre uso de drogas en la enseñanza secundaria*, el 60,4% afirma haber fumado alguna vez: 56% hombres, 64,15% mujeres. Se calcula que en España diariamente se incorporan al consumo entre 400 y 500 adolescentes. Entre los factores por los que el adolescente empieza a fumar destacan los sociodemográficos, medioambientales, conductuales y personales (Cuadro 25.6.1).

Alrededor de un 60% de los niños de países desarrollados viven en un ambiente tabáquico, ya sea porque fumen la madre o el padre, por

Cuadro 25.6.1. Factores psicológicos y sociales de riesgo para el consumo de tabaco (M. Barrueco)

Factores sociodemográficos
• Familia con nivel social y económico bajo
Factores medioambientales
• Accesibilidad y disponibilidad de tabaco
• Percepción distorsionada sobre uso generalizado del tabaco
• Consumo por padres y hermanos y permisividad familiar con el tabaco
• Falta de apoyo paterno y materno
• Problemática de la adolescencia
Factores conductuales
• Bajo rendimiento escolar
• Falta de habilidades para resistir presiones
• Experimentación con tabaco
Factores personales
• Baja autoestima
• Disconformidad con la propia imagen
• Baja autoeficacia para rechazar el consumo

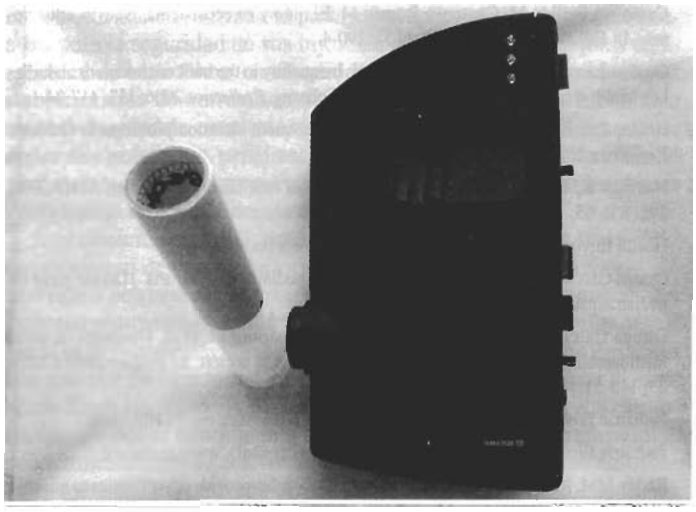


Figura 25.6.1. Cooxímetro, mide partes por millón (ppm) de monóxido de carbono.

algún hermano mayor, por otro familiar que viva en casa o bien por la persona encargada de su cuidado. Como *factores determinantes (de riesgo)* de la exposición al humo de tabaco hay que insistir en: la conducta de fumar de las personas que convivan habitualmente con el niño, siendo importante el número de fumadores en la familia, fumar en presencia del niño y el día de la semana (más los fines de semana). Por otro lado, la exposición viene establecida por *factores demográficos y socioeconómicos* del grupo familiar: edad del niño (peor si es pequeño), el género (más en las niñas), nivel de estudios de los padres (mayor exposición a menor nivel de estudios), clase social (a menor clase social, mayor contacto), situación laboral de los padres (aumenta la exposición cuando están desempleados), renta de la vivienda, índice de ocupación y características de la vivienda (aireación, superficie, número de habitaciones, la existencia de calefacción y jardín). La estación del año influye en el grado de exposición, aumentando en invierno. Las medidas preventivas que adoptan los padres para evitar el contacto del niño con el humo de tabaco ambiental está condicionada por el número de cigarrillos al día: a mayor consumo, menos medidas preventivas.

Diferencias entre fumadores pasivos infantiles y adultos. La necesidad de vivir con los padres, tutores o personas responsables de su cuidado, la sumisión en cuanto a la decisión de las condiciones del hábitat, la predisposición natural a padecer mayor número de infecciones respiratorias y la estancia en guarderías, donde los contagios son más frecuentes. A nivel fisiológico, en los RN, lactantes y párvulos, el número de respiraciones por minuto es superior, lo que conlleva posiblemente a que en las mismas condiciones inhalen más humo. Se calcula que un niño pequeño con padre y madre fumadores, al cabo de un año vendría a "fumar" entre 170-325 cigarrillos. A todo lo comentado hay que sumar la inmadurez inmunitaria y defensiva propia del niño.

COMPOSICIÓN DEL HUMO DE TABACO

El humo que procede de la combustión del tabaco y el humo principal exhalado en el aire configuran la denominada corriente secundaria o *humo de tabaco ambiental (HTA)* el cual es parecido a la *corriente principal* (humo inhalado directamente del cigarrillo). Cuantitativamente, la corriente secundaria tiene un contenido de monóxido de carbono, nicotina, benzopireno, fenoles y polonio-210 tres veces superior, cinco veces mayor en cadmio (agente productor de cáncer en personas y en animales), diez veces más de acroleínas (ciliotóxico) y cien veces más de amoniaco y mercurio, sin olvidar el cianhídrico, dióxido de azufre, CO y formaldehído, todos ellos tóxicos sistémicos.

La cuantificación de la *cotinina* (metabolito de la nicotina) en fetos hijos de madre fumadora o con pareja fumadora, o en niños que viven en un ambiente tabáquico, no deja lugar a dudas sobre la absorción de nicotina y resto de componentes del HTA, hallándose una relación directa entre el tiempo de exposición y agudizaciones de diversos problemas respiratorios con las cifras de cotinina. Los *niveles plasmáticos* de niños expuestos tienen valores que oscilan entre 4,1 ± 3,4 ng/mL, encontrándose valores hasta de 15 ng/mL en menores de 15 meses. En *saliva* los valores de los niños expuestos están comprendidos entre 1-25 ng/mL, siendo 9 ng/mL de mediana; en la orina las cifras pueden llegar hasta 15-16 ng/mL, realizándose las mediciones mediante cromatografía de gases y expresándose en forma de cociente cotinina/creatinina para controlar la dilución urinaria. La concentración de nicotina en los hogares, cuando se compara con el resto de espacios (lugares de trabajo, cafeterías), es de las más altas (2-11 $\mu g/m^3$). La vida media de la cotinina es superior en el organismo infantil: la cotinina está presente entre 20 y 40 horas en los tejidos de un adulto (pelo, uñas, líquido amniótico, leche materna, mucosidades del cuellos del útero, plasma, saliva, orina), pero permanece en el organismo de un RN unas 65 horas (60 en el caso de los menores de 18 meses y unas 45 en los mayores de dos años). Se han estudiado las diversas modalidades que tienen los padres de consumir cigarrillos en el hogar y se comprueba que, tanto fumar en el exterior de la habitación con las puertas cerradas, en el exterior con las puertas abiertas, fumar cerca del extractor de la cocina o en el interior de la estancia, produce aumento de cotinina, siendo la conducta de *evitar fumar* la única significativa que impide la exposición del niño. Diversos alimentos, como los vegetales de la familia de las solanáceas (patatas, tomates, berenjenas), contienen nicotina, al igual que se puede encontrar en el té.

La medición de los niveles de *monóxido de carbono* (Fig. 25.6.1), además de tener una vida media corta (± 18-22 horas), es poco sensible y específica para determinar cifras bajas en exposición breve, y se necesita la colaboración activa del niño, lo que no es siempre posible (puede ser útil en adolescentes fumadores). Otra sustancia que se puede cuantificar es un componente de la fase gaseosa del humo del tabaco, el *tiocianato*, catabolito del cianuro de hidrógeno de fácil medida, pero poco sensible y de escasa utilidad para discriminar a fumadores pasivos.

La *patología debida al tabaco* en los fumadores pasivos en general y en niños en particular es muy amplia, como se puede ver en el Cuadro 25.6.2 y se detalla a continuación.

Cuadro 25.6.2. Efectos sobre la salud infantil ocasionados por la exposición pasiva al humo de tabaco ambiental en niños de EE.UU. (Di Franza JR, Lew RA)

Enfermedades	*Número de casos/año*
Fallecimientos	230-284
Quemaduras	300-400
Episodio de otitis media aguda	354.000-2,2 millones
Timpanotomías	100.000
Amigdalectomía, adenoidectomía	14.000-21.000
Visitas médicas por asma	529.000
Visitas médicas por tos	1,3-2 millones
Episodios de neumonía (< 5 años)	115.000-190.000
Episodios de bronquitis (< 5 años)	260.000-436.000

PATOLOGÍA INFANTIL ASOCIADA AL CONSUMO DE TABACO

Síndrome tabáquico fetal

El porcentaje de embarazadas fumadoras en España se sitúa alrededor del 50-55%, sobre todo en el primer trimestre de gestación, siendo el perfil característico habitual: mujer joven con bajo nivel de instrucción, no primigesta y ama de casa. La gestante fumadora (activa o pasiva) transmite al feto los efectos relacionados con la nicotina, el monóxido de carbono y los diferentes cancerígenos. La nicotina produce vasoconstricción de los vasos placentarios, lo que reduce el caudal sanguíneo intervelloso y aumenta la TA en la madre. El monóxido de carbono causa incremento de la carboxihemoglobina con hipoxia fetal. Ciertos cancerígenos del humo del tabaco tienen capacidad para activar procarcinógenos en el feto. Todas estas injurias conllevan al *síndrome tabáquico fetal* (Cuadro 25.6.3), siendo sus principales características:

Cuadro 25.6.3. Síndrome tabáquico fetal (STF)

Reducción del peso al nacimiento	Según cigarrillos día. Entre 150-225 g
Alteración endocrinológica	Modificación de prolactina, GH, IGF
Inicio de la carcinogénesis	Sustancias cancerígenas atraviesan la placenta y dañan al feto
Alteración de la función pulmonar	Alteración del desarrollo de la vía aérea y aumento de las sibilancias
Complicaciones obstétricas	Aumento de abortos espontáneos, placenta previa, embarazo ectópico y desprendimiento de placenta
Aumento de la mortalidad perinatal	Más evidente con el consumo de > 15 cigarrillos/día Mayor riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante

Reducción del peso al nacimiento. Se aprecia una relación directamente proporcional con el número de cigarrillos/día, encontrándose en las fumadoras de más de 10-15 cigarrillos/día un peso inferior en sus neonatos de 200-250 g menos que en los hijos de madres no fumadoras, relacionándose los niveles de cotinina en orina con el peso del RN. La disminución del peso interesa en mayor proporción a la masa grasa. Se conoce que el 42% de los hijos de madre fumadora con peso al nacimiento inferior a 2.500 g precisan ingreso en observación o unidad de cuidados intensivos neonatales. El bajo peso se debe a una hipoxia mantenida por la disminución del flujo útero-placentario y por disminuir el aporte de nutrientes, interviniendo la alteración de los hábitos dietéticos de la embarazada, el citado aumento de la carboxihemoglobina con la consiguiente poliglobulia y aumento de los niveles de eritropoyetina. Las lesiones placentarias (alteraciones vasculares y fenómenos tromboembólicos) e intoxicación por cadmio (cambios estructurales en la placenta) afectan también de forma negativa y contribuirían al bajo peso. La cantidad de IGF en la sangre del cordón umbilical se reduce en función del número de cigarrillos que fuma la madre. El problema se hace más patente cuando la embarazada fuma durante el tercer trimestre, ya que la demanda de oxígeno por parte del feto es mayor y, del mismo modo, si cesa el consumo antes del 4º mes la repercusión es mucho menor.

Alteraciones endocrinológicas. En fetos de gestantes fumadoras se han descrito, entre otras anomalías, aumento de prolactina y disminución de IGF, sobre todo al final del embarazo. La diabetes gestacional tiene un peor control por el efecto hiperglucemiante del tabaco. El hecho de fumar durante la gestación también se ha relacionado con el riesgo de padecer diabetes y obesidad en edades posteriores de la vida.

Inicio de carcinogénesis. Las numerosas sustancias cancerígenas presentes en el tabaco (más de 40) pueden iniciar sus efectos durante el embarazo. La mayoría atraviesan la placenta. En este proceso intervienen los radicales libres, que se acoplan al ADN originando mutaciones que afectan al protooncogén K-ras y al gen supresor tumoral p53. Especialmente parecen estar relacionados los tumores cerebrales y algunas formas de leucemia y linfoma; también el hipernefroma y el tumor de Wilms.

Alteración de la función pulmonar. El tabaquismo pasivo en el feto impide el correcto desarrollo de las vías aéreas y altera las propiedades elásticas del pulmón. Asimismo, reduce el flujo espiratorio máximo. La exposición aislada del consumo de tabaco por la gestante daña la función pulmonar, especialmente el flujo de las pequeñas vías, independientemente de que la madre fume después del parto. Los mecanismos patogénicos de estos hallazgos no están del todo aclarados, siendo posible que los defectos en las pequeñas vías aéreas se produzcan por una maduración prematura o bien una injuria durante períodos críticos del desarrollo embriológico capaz de alterar permanentemente la estructura, función pulmonar o bien sus propiedades inmunológicas. Además, el consumo de tabaco durante el embarazo, con o sin exposición ambiental postnatal, se asocia estadísticamente con un incremento de las sibilancias en el lactante (véase cap. 16.11).

Complicaciones obstétricas. Los abortos espontáneos se dan un 27% más que en las no fumadoras, independientemente de la edad de la madre, abortos previos, nivel socioeconómico, edad gestacional y consumo de otras drogas, siendo el riesgo proporcional al número de cigarrillos por día. También aumentan el embarazo ectópico, la placenta previa, el desprendimiento de placenta, los partos prematuros, el retraso del crecimiento intrauterino y la rotura prematura de membranas, así como la hipercoagulabilidad, incremento en los triglicéridos, disminución en el nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un aumento del factor VII-C y VII-Am de la coagulación; dicho aumento presenta un mayor riesgo de aparición de complicaciones trombo-embólicas.

Mortalidad perinatal. La mortalidad de los prematuros en su conjunto es mayor cuando son hijos de madre fumadora (15-20 cigarrillos), guardando relación según el trimestre de la gestación en el que se fume: 30% de riesgo si fuma en el 1er trimestre del embarazo y 40% si lo hace en el 2º trimestre. El riesgo de muerte perinatal aumenta en los prematuros hijos de madre fumadora durante el embarazo. Se ha postulado que si todas las mujeres abandonasen el consumo de cigarrillos se evitarían cerca de un 10% de muertes fetales.

Síndrome de muerte súbita del lactante

Está asociado con la exposición al humo de tabaco ambiental, dentro de su compleja patogenia (véase cap. 25.8). La asociación se considera dosis-dependiente. El tabaquismo materno, así como si fuma el padre u otros convivientes, es un importante factor de riesgo, multiplicándose por cinco las posibilidades si el consumo de cigarrillos es de 10 o superior. Muchos de los hallazgos anatomopatológicos encontrados tienen relación con un estado de hipoxia crónica como son: hipertrofia del músculo liso de las pequeñas arteriolas pulmonares, hipertrofia del ventrículo derecho, aumento de la grasa parda alrededor de las glándulas suprarrenales, degranulación celular y disminución del tamaño de los cuerpos carotídeos, proliferación astroglial del tronco cerebral (en relación directa con el número de cigarrillos durante el embarazo), alteraciones dendríticas en la formación reticular, hipoplasia uni o bilateral del núcleo arcuato, leucomalacia subcortical y paraventricular, y aumento de las células cargadas de grasa del LCR. Se ha encontrado un marcador en LCR como es el factor de crecimiento vascular (muy sensible ante los cambios de PO_2 tisular), el cual está francamente elevado en los lactantes con este síndrome, lo que determinaría que la hipoxia es un episodio frecuente que precede a la muerte de estos lactantes. En los lactantes predomina el sueño REM, en el que el tono muscular está disminuido, siendo fácil el colapso de las vías respiratorias en los esfuerzos inspiratorios. En los hijos cuya madre ha fumado durante el embarazo, el dintel para despertarse es más alto en el curso de apneas obstructivas durante el sueño y por estímulos acústicos; también despiertan con dificultad cuando son sometidos a hipoxia e hipercapnia. A través de interacciones complejas entre los sistemas neuroquímico y vascular, la exposición a la nicotina durante el embarazo puede influir en el desarrollo de las regiones del tronco cerebral asociadas con la regulación del despertar y con la regulación cardiorrespiratoria, de manera que el defecto puede incluir una disfunción madurativa transitoria o permanente de la capacidad del niño para responder a estímulos normales o nocivos. A todo lo anterior hay que sumar las constantes obstrucciones del árbol respiratorio que produce el humo de tabaco inhalado al actuar como irritante inespecífico y secretor de moco.

Patología digestiva, nutricional y metabólica

La hipoxia crónica del feto de madre fumadora (activa o pasiva) condiciona desde el embarazo un menor aporte de requerimientos nutricionales para el correcto crecimiento. En las madres fumadoras la *lactancia materna* dura significativamente menos tiempo que en las no fumadoras; igualmente son las que menos eligen la lactancia natural. La hipoxia y vasoconstricción producidas por los componentes del humo del tabaco impiden una correcta secreción láctea, siendo más patente en fumadoras de 10 ó más cigarrillos al día. El consumo de tabaco durante la lactancia ha sido relacionado con el incremento en la frecuencia de *cólico del lactante* y una peor nutrición. Como es bien conocido, la nicotina libera sustancias en el cerebro con un marcado componente anorexígeno como son la dopamina, noradrenalina y serotonina, inhibidoras del centro del apetito por lo que, en niños expuestos con niveles de cotinina elevados, es

Cuadro 25.6.4. Posibles efectos endocrino-metabólicos de la nicotina

Aumenta la liberación de
- ACTH
- Cortisol
- Arginina-vasopresina
- GH
- Prolactina

Otros
- Aumenta el metabolismo basal y secreción gástrica
- Disminuye la síntesis de prostaglandinas en mucosa gástrica
- Estimula el peristaltismo intestinal
- Disminuye la inmunidad gastrointestinal
- Disminuye la síntesis de insulina

de esperar que estas sustancias, al liberarse, *alteren su nutrición*, a lo que se suele sumar el efecto de la frecuente patología ORL. La irritación constante de la nariz conlleva una anosmia parcial y obstrucción de la vía aérea superior a la vez que rinorrea y estornudos; la otitis aumenta el dolor al succionar (pecho o biberón), por lo que limita el aporte; las adenoides hipertróficas impiden la correcta coordinación respiración-deglución imprescindible en esta época de la vida con el peligro de atragantamiento. La nicotina produce aumento de la acidez gástrica, favorece la infección de *Helicobacter pylori* e incrementa en cierta forma el reflujo duodenogástrico.

Los niños (4-11 años) expuestos al humo del tabaco presentan *doble riesgo de caries*, asociándose con niveles de cotinina en sangre. Se ha descrito incluso relación entre el tabaquismo materno y el riesgo de padecer afecciones de etiopatogenia tan discutida como la estenosis hipertrófica de píloro y la enfermedad intestinal inflamatoria. Es interesante recordar los *efectos endocrino-metabólicos de la nicotina* (Cuadro 25.6.4) por sus posibles implicaciones en la patología infantil. En los diabéticos fumadores la nicotina disminuye la síntesis de insulina.

Patología otorrinolaringológica

Los niños fumadores pasivos tienen un 70% más de infecciones a este nivel. Una de las principales consecuencias de la inhalación del humo de tabaco ambiental de forma continuada es la *hipertrofia de adenoides*. Los hijos de fumadores padecen mayor número de intervenciones de amigdalectomía y adenoidectomía. Todo ello, posiblemente por la irritación producida por los componentes del humo del tabaco y la consiguiente inflamación e infección de las zonas que interesan al anillo de Waldeyer. Se ha relacionado con el tabaquismo la *otitis media (OMA)*, ya que el tabaco provoca hiperplasia de las células globulosas con hipersecreción mucosa y disminución del transporte mucociliar. Los hijos de padres fumadores tienen mayor tendencia a la otitis media recurrente que los exentos de HTA. Se han encontrado correlaciones entre concentraciones elevadas de cotinina y aumento de la incidencia de OMA con o sin derrame. En todos estos procesos pueden intervenir las sustancias irritantes y ciliotóxicas del tabaco o bien, de forma indirecta, la hipertrofia de vegetaciones. Los fumadores pasivos pueden tener parcialmente disminuida la inmunidad, sobre todo a expensas de la IgA e IgG, por lo que la adherencia bacteriana es mayor, como se insistirá más adelante. Los problemas ORL de mayor relevancia quedan reflejados en el Cuadro 25.6.5.

Patología sensorial

Además de las consecuencias de la otitis, con posible hipoacusia, el tabaquismo pasivo en los niños produce irritación, tos, picazón en la garganta y distorsión de los sabores por alterar las papilas gustativas. A nivel nasal se produce picor, estornudos, congestión, rinorrea, mayor facilidad para la epistaxis y disminución del olfato como consecuencia de lo anterior. En los ojos aparecen a veces signos de enrojecimiento, escozor y lagrimeo.

Alteración inmunitaria

Destaca, en los fumadores activos o con tabaquismo pasivo intenso, una mayor adherencia bacteriana junto con la disminución de IgA e IgG, de la actividad de los macrófagos y de las células *killer* y T. Se ha visto una mayor susceptibilidad de padecer infecciones por neumococo y *H. influenzae*. El lactante y niño pequeño tienen, como es sabido, un sistema inmunológico inmaduro que, junto a estos hechos, podría explicar en parte los mecanismos fisiopatológicos del tabaquismo pasivo en la infancia a nivel respiratorio, pero también en otras infecciones. En este sentido, se ha hallado una asociación positiva entre el consumo de tabaco por parte de los padres y la presentación de enfermedad meningocócica invasora en niños.

Cuadro 25.6.5. Patología ORL asociada al humo de tabaco ambiental en los niños

Hipertrofia de adenoides
- Dificultad para la respiración nasal: alteración de la coordinación respiración-deglución. Riesgo de atragantamiento. Disminución del apetito
- Rinitis. Sinusitis. Otitis
- Respiración oral: facies adenoidea
- Sintomatología recurrente leve: rinolalia, tos nocturna, febrícula, ronquidos

Otitis media aguda (supurada, secretora, recurrente)
- Llanto, irritabilidad, dificultad para la succión, fiebre/febrícula. Hipoacusia. Colesteatoma

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)
- Ronquidos, hipoventilación, apneas, posturas extrañas durante el sueño
- Hipersomnolencia diurna, alteraciones del comportamiento (síndrome de déficit de atención con hiperactividad)
- Bajo rendimiento escolar. Enuresis
- Disfagia, falta de medro, hipoxia crónica

Patología broncopulmonar y asmática

Existen sobradas evidencias de los perjuicios que ocasiona el humo del tabaco en el árbol respiratorio, ya sea por cambios de la estructura anatómica, funcional o bien por el daño inmunológico. Alteraciones destacadas son:

Ciliostasis: el ácido cianhídrico, el ácido fórmico, fenoles, aldehídos y formaldehídos, acroleína, etanol, óxido nitroso y otros son los responsables de este trastorno, que impide la correcta depuración y eliminación del moco bronco-alveolar, aumentando la susceptibilidad a las infecciones.

Hiperproducción de moco: por hiperplasia de las glándulas productoras.

Alteración del aclaramiento mucociliar: el humo del cigarrillo puede destruir la capa de células secretoras en forma directa o indirecta, perturbando los mecanismos de depuración mucociliar. De forma directa inhibe la actividad epitelial de transporte de iones e, indirectamente, promueve una reacción inflamatoria crónica en la mucosa de las vías aéreas que, a su vez, puede producir efectos secundarios en el transporte de iones.

Hiperreactividad bronquial: en el sentido de incremento de la sensibilidad de las vías aéreas ante estímulos físicos o farmacológicos.

Alteración del sistema neuroendocrino pulmonar: los hijos de madre fumadora durante el embarazo y los niños expuestos al HTA de forma constante presentan un aumento de tamaño de los cuerpos neuroepiteliales con disminución significativa de los gránulos intracelulares.

Intervención en la patogenia del asma: esta emergente patología es más frecuente en hijos con tabaquismo pasivo y madre fumadora en la gestación, encontrándose en éstos un incremento de niveles séricos de IgE y de la permeabilidad de la mucosa respiratoria secundaria a la irritación-inflamación con aumento de la permeabilidad a los neumoalergenos. El efecto del tabaco interfiere diversos pasos de la cascada inmunológica. Se puede añadir la interferencia en la producción de citocinas por la gestante, lo que condicionaría en parte el carácter atópico de su futuro hijo (Macaubas, 2003). El humo del tabaco también puede actuar como desencadenante inespecífico de crisis asmáticas.

Durante la vida intrauterina, como se adelantó, el feto de madre gestante fumadora puede empezar a padecer alteraciones en el desarrollo de las vías respiratorias con transformación de la función de las pequeñas vías aéreas pulmonares, lo que favorece la hiperreactividad bronquial y la predisposición a padecer asma y sibilancias. También se ha sugerido una posible modificación de la elastina del pulmón en desarrollo, disminuyendo ésta y provocando cambios estructurales que pueden ser permanentes.

Mayor morbilidad respiratoria de vías bajas: los hijos de padres fumadores, sobre todo los menores de 2 años, padecen más *bronquitis*, *bronquiolitis* (doble de riesgo si la madre es fumadora durante el embarazo) y neumonías, siendo la prevalencia dosis-dependiente y relacionada con la elevación de cotinina en los fluidos corporales. En esta época de la vida, existe un riesgo comprobado de que los niños que asisten a la guardería sean especialmente propensos a sufrir infecciones respiratorias. A pesar de esto, "*es más probable que aparezca bronquiolitis en el lactante que permanece en casa con su madre o padre fumadores, que si acude a la guardería*". Igualmente se produce una mayor incidencia de exacerbaciones de bronquitis y otras neumopatías crónicas (FQ, asma bronquial). Igualmente, los hijos de padres fumadores reciben más medicación "anticatarral" (mucolíticos, expectorantes, descongestivos, broncodilatadores), acuden en mayor número a urgencias pediátricas hospitalarias y precisan más ingresos.

En los *adolescentes fumadores* también se produce un aumento de la morbilidad por infecciones respiratorias, encontrándose ya en estas edades alteraciones funcionales y anatomopatológicas de las pequeñas vías respiratorias. Se ha comprobado que existe una disminución de la capacidad vital forzada (FVC), del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), de la relación entre FEV_1/FVC, del pico flujo espiratorio y del flujo espiratorio forzado entre el 25-75% (FEF 25-75%) con respecto a los no fumadores, siendo mayor el deterioro de la función pulmonar en las chicas. Se ha observado una disminución de la velocidad de crecimiento pulmonar que se hace patente en la adolescencia (5%). La alteración de la función pulmonar se acentúa en los grupos de riesgo (bajo peso y menor nivel socioeconómico). En los adolescentes fumadores aumenta la gravedad de los procesos gripales y sus complicaciones. Los adolescentes con infecciones de vías respiratorias bajas de repetición, tos crónica y broncoespasmo por ejercicio, muestran concentraciones superiores de cotinina en saliva que los adolescentes fumadores asintomáticos, siendo los escolares de 10-17 años con test de dependencia a la nicotina más elevados los que presentan síntomas de patología respiratoria incipiente. La cronificación de las enfermedades respiratorias es común en los niños fumadores pasivos, apreciándose tos nocturna, aumento de las flemas, respiración ruda y sibilantes ocasionales, sobre todo en niños menores de 3 años. Se ha documentado un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis tras primoinfección en niños con tabaquismo pasivo. En resumen, una asociación que puede ser determinante en la patología respiratoria sería la estancia en guardería junto a un ambiente tabáquico familiar.

Patología vascular

En la infancia la morbilidad y mortalidad producida por el humo del tabaco en relación con problemas cardiovasculares es desconocida, pero se admite que en esta edad se inician las primeras alteraciones anatomofuncionales, que se harán patentes en el adulto, dependiendo principalmente de la nicotina, el monóxido de carbono y el cadmio. La *nicotina a nivel cardiovascular* produce: liberación de catecolaminas, aparición de arritmias, aumento de la adhesión plaquetaria y de los niveles de cortisol, ACTH, vasopresina y aldosterona. De igual forma, incrementa la movilización y utilización de ácidos grasos libres a la vez que ocasiona hiperglucemia. El *monóxido de carbono* se combina con la hemoglobina y favorece la hipoxia de los tejidos; puede lesionar la íntima, altera el aclaramiento de lípidos y tiene acción inotrópica negativa sobre el miocardio. El *cadmio* favorece la hipertensión arterial al tener un efecto antinatriurético en túbulo contorneado proximal, efecto vasoconstrictor directo, elevación de la actividad de la renina plasmática y alteración del metabolismo de las catecolaminas. Otra influencia desfavorable sobre el sistema cardiovascular es la inhibición de la ciclooxigenasa: por un lado disminuye la prostaciclina, que aumenta la agregación plaquetaria y su acúmulo en la pared endotelial; por otra parte, aumenta el tromboxano, produciendo vasoconstricción, activación plaquetaria y proliferación de células musculares de la pared vascular.

El *perfil lipídico de los niños expuestos al humo del tabaco* muestra reducción del colesterol ligado a las proteínas de alta densidad (HDL-C), aumento del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), niveles elevados de colesterol total y triglicéridos, lo que configura una situación potencialmente aterogénica, a lo que se sumaría el papel de las infecciones, dada la importancia de la inflamación en este proceso. En niños y adolescentes fumadores pasivos se ha observado aumentada la relación colesterol total/HDL-C, indicando riesgo cardiovascular.

Oncología

El HTA contiene distintos tipos de carcinógenos. Cabe destacar: hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) como los benzopirenos (3-4 benzopireno y benzo-A-pireno de gran poder tumoral), las nitrosaminas específicas del tabaco, como el N-nitrosonornicotina, las aminas aromáticas como el 4-aminobifenil y la 2-naftilamina, el radionucleótido polonio-210 y otros compuestos orgánicos, como el benceno y cloruro de vinilo. El HTA es una causa comprobada de cáncer de pulmón en fumadores pasivos y, por supuesto, en los activos. La susceptibilidad a los carcinógenos parece genéticamente determinada, pudiendo ser una persona más predispuesta que otra, por lo que no existe un umbral cierto de peligrosidad. La alteración genética para algunos tipos de cáncer puede ser cuantificable en la actualidad: K-ras, Myc, p53, RB y Cs.3p. Igualmente, la incorporación del análisis genético de polimorfismos en la epidemiología del cáncer es de particular interés porque: a) permite la identificación de subpoblaciones más susceptibles al cáncer inducido por agentes químicos, y b) el análisis de estos polimorfismos es sensible para bajos niveles de exposición. Este conocimiento condiciona, por una parte, el proceso de evaluación del riesgo y, por otra, el establecimiento de unos límites tolerables de exposición (que tengan en cuenta la sensibilidad individual) y, por tanto, el establecimiento de unas pautas de seguimiento y diagnóstico diferenciadas en función de los genotipos de riesgo, hechos de gran interés en niños expuestos al HTA, ya que puede determinar el mayor o menor peligro de desarrollar patología oncológica y, concretamente, cáncer de pulmón. El humo del tabaco ambiental se ha implicado en distintos procesos neoplásicos en niños con tabaquismo pasivo, como ya se indicó a propósito de la afectación fetal (leucemia, tumor intracraneal, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma óseo, linfoma). Los fetos de gestantes fumadoras presentan un aumento significativo de anomalías cromosómicas, en especial en una región del cromosoma 11 relacionada con el desarrollo de leucemia.

El riesgo se puede producir a nivel preconcepcional, siendo mayor la alteración en los espermatozoides que en los óvulos. Durante el embarazo, las sustancias cancerígenas atraviesan la placenta afectando al feto, encontrándose mayores concentraciones de sustancias cancerígenas en tejidos fetales que en la madre, por la mayor apetencia de la hemoglobina fetal. El contacto con el HTA durante los primeros años de vida está presidido por la inmadurez fisiológica de los sistemas enzimáticos que, a su vez, reducen los sistemas de desintoxicación con el aumento de riesgo de patología tumoral a otras edades.

Una forma de medir el riesgo de procesos oncológicos en los niños vendría dado por la cuantificación de *años fumados*, siendo igual al número de años vividos con fumadores por el número de éstos en el hogar, observándose que, si es mayor o igual a 25 años, el riesgo de padecer cáncer de pulmón se duplica en la edad adulta. Posiblemente una cantidad nada despreciable de niños están expuestos durante toda su existencia al humo de tabaco ya que, si se tiene en cuenta que los hijos de padres fumadores se inician en el consumo de tabaco a edades tempranas y lo hacen un 50% más que los hijos de padres no fumadores, es fácil suponer que una gran mayoría de éstos pasarán de ser fumadores pasivos a fumadores activos y, como es sabido, se plantearán el abandono del tabaco pasados alrededor de 15-20 años como media, siendo los adictos al tabaco con más posibilidades de desarrollar neoplasias.

Alteraciones neurológicas y psicológicas

En los niños con tabaquismo pasivo se han descrito alteraciones en el desarrollo neurológico y el psicológico influyendo, no solamente los problemas secundarios a los trastornos físicos como podrían ser los causados por el síndrome de apnea obstructiva del sueño: somnolencia, falta de atención, bajo rendimiento escolar, enuresis y el síndrome de hiperactividad, sino también los relacionados directamente con los neurotransmisores que libera la nicotina en el cerebro, como la dopamina, que produce placer y supresión del apetito, la noradrenalina, con aumento de la actividad y supresión del apetito, la acetilcolina, con aumento cogni-

Cuadro 25.6.6. Consejos para prevenir el tabaquismo pasivo y el inicio del consumo de tabaco en su hijo

1. No fumar en la casa, ni permitir que otros lo hagan
2. Si fuman, que intenten abandonarlo o que no fumen en presencia o cerca de los niños
3. Si no fuman pero conviven con fumadores, éstos deben dejar de hacerlo o, en su defecto, fumar fuera de la casa
4. No permitir que niñeras ni otras personas que trabajen en el hogar fumen dentro de la casa o cerca de los niños
5. No permitir fumar en el automóvil
6. Asegurarse de que no se fume en la escuela o guardería de su hijo
7. Averiguar acerca del uso del tabaco por los amigos (12-13 años)
8. No permitir que los niños manejen los materiales de fumar
9. Destacar ante los niños las imágenes falsas y engañosas que se usan en los anuncios y películas donde presentan el acto de fumar como glamoroso, saludable, sensual y maduro. ¡Ojo! con los cigarrillos de chocolate
10. Destacar los efectos negativos a corto plazo tales como el mal olor en la boca, los dedos amarillos, la respiración corta y la disminución del rendimiento en los deportes
11. Asegurarse que no se fume en los centros de salud y lugares de atención de los niños

Algunos riesgos que puede evitar en su hijo si respeta las normas anteriores:

1. Disminuirá las inflamaciones e infecciones respiratorias: bronquitis, neumonías, otitis (muy frecuente), sinusitis y "vegetaciones"
2. Salvará a su hijo de tomar gran cantidad de medicamentos y que esté siempre en el pediatra. Evitará acudir a urgencias pediátricas hospitalarias
3. Le ahorrará tener que realizar a su hijo exploraciones y análisis, por la repetición de sus problemas de salud
4. Suprimirá un factor de riesgo en la muerte súbita del lactante
5. Piense que el tabaco aumenta el metabolismo y disminuye el apetito por lo que, si considera estas normas, mejorará la nutrición de su hijo

Respetar la salud de su hijo puede ser el inicio del abandono del tabaco, aproveche para planteárselo seriamente

Cuadro 25.6.7. Conocimientos básicos sobre aspectos del fumador

Diagnóstico de etapa en la que se encuentra el fumador

- Precontemplación
  - No quieren dejar de fumar
  - No conocen los efectos nocivos
  - No conocen las ventajas de abandonar el consumo
- Contemplación
  - Intentos previos fallidos
  - Frustración ante un nuevo fracaso
  - Intentaría dejarlo en los próximos 6 meses
- Preparación-decisión
  - El fumador se plantea el abandono
  - Desea hacer un intento serio antes del mes
- Acción y mantenimiento
  - Ya ha dejado de ser fumador
  - Abstinente durante más o menos tiempo

Diagnóstico para medir el grado de dependencia del fumador

- Test de Fageström (dependencia-simplificado)
  - Cuánto tiempo después de despertarse fuma su primer cigarrillo?
    < 5 minutos: 3; 6-30 minutos: 2; 31-60 minutos: 1; > 60 minutos: 0
  - Cuántos cigarrillos fuma cada día? > 30: 3; 21-30: 2; 11-20: 1; < 11: 0

Dependencia nicotínica leve	0-2 puntos
Dependencia nicotínica moderada	3-4 puntos
Dependencia nicotínica grave	5-6 puntos

- Número de cigarrillos-día
  - Alta > 30/día
  - Moderada 30- 21/día
  - Leve-moderada 11-20/día
  - Leve < 11 día
- Cooximetría
  - Leve: < 15 ppm CO
  - Moderada: 15-30 ppm CO
  - Alta: > 30 ppm CO

Véase Cuadro 25.6.8.

tivo momentáneo, la vasopresina, relacionada con la capacidad de memoria, la serotonina, moduladora del estado de ánimo y que también disminuye el apetito, y las beta-endorfinas reductoras de la ansiedad y tensión. Cabe suponer que estas sustancias pueden modificar la conducta del niño. En algún estudio epidemiológico se anota que, si las madres fuman durante la gestación, tienen un 40% más de riesgo de que su hijo sea autista, con todas la reservas obligadas en la patogenia de tan difícil cuadro. El tabaquismo durante el embarazo también se ha asociado con los comportamientos impulsivos, desorden en la conducta y el síndrome de hiperactividad con déficit de atención. Algunos estudios muestran que el rendimiento escolar es menor en fumadores pasivos que, asimismo, padecen más días de actividad restringida, de estancia en cama por enfermedad y de ausencia escolar. Otras aportaciones señalan que los fumadores de 20 cigarrillos al día, al final de la adolescencia, son proclives a sufrir ansiedad, agorafobia, crisis de pánico y estados depresivos, siendo más propensas las chicas.

El tabaco suele ser, generalmente, la *primera droga* usada por los jóvenes que abusan posteriormente de otras, aumentando por tres el riesgo de consumir alcohol, por ocho el riesgo de consumir marihuana y por veintidós el riesgo de consumir cocaína. Precisamente, el bajo rendimiento escolar de los adolescentes fumadores podría estar relacionado con otros comportamientos de riesgo, como el consumo de alcohol y drogas ilegales.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Generalidades. En la *entrevista tabáquica* con los padres se deben tener en cuenta varias consideraciones. a) Hay que pensar que si el motivo de consulta y la patología del niño están fuertemente relacionadas con el tabaquismo pasivo, se puede herir la sensibilidad de los padres o crear un clima de rechazo al facultativo, dependiendo de cómo se aborde el tema. b) En ningún caso se debe increpar ni acusarles de que sean los causantes del problema del niño; posiblemente ni ellos sepan el verdadero riesgo que corren sus hijos por ser fumadores pasivos y, además, el hecho de tener una adicción ya es, de por sí, una enfermedad; conviene advertir, informar y asesorar con una actitud de comprensión y firmeza. c) Es útil usar términos impersonales al hacer las preguntas, siendo preferible: "¿se fuma en casa...?". que decir: "fuma usted en casa...", como primera aproximación al problema. d) Una vez recogida la información (cuántas personas fuman en casa, si fuman los hijos mayores, dónde se fuma, cuántos cigarrillos-día), ésta no debe ser el eje de la consulta; es práctico dar los consejos al final, intentando usar un tono relajado, dando por hecho que se conocen los peligros del consumo de tabaco en el hogar, ofreciendo material informativo (Cuadro 25.6.6) y teniendo absoluta convicción de las propias recomendaciones. e) Ante las frases habituales de los padres fumadores como: "ya sé que es malo, pero procuro no fumar delante del niño", "ya sabe usted que es muy difícil dejarlo", "lo he intentado en varias ocasiones y no puedo", hay que optar por mensajes positivos y que motiven como: "en esta vida usted ha superado problemas de mayor envergadura que el cigarrillo, éste también lo puede superar", "tendrá que estar en forma para poder hacer deporte con su hijo cuando crezca", "miles de personas dejan de fumar todos los días y muchas lo consiguen", "en cada intento serio de abandono aumentan las posibilidades de éxito". f) En caso de que los padres soliciten colaboración, se puede realizar una acercamiento diagnóstico de su dependencia y ofertar estrategias básicas para realizar un intento serio de abandono, aconsejando la ayuda farmacológica oportuna (Cuadros 25.6.7 y 25.6.8).

Ejemplo modélico. El ejercicio de la profesión médica lleva implícito, aparte de los oportunos conocimientos, un estilo de vida acorde (véase cap. 1.1). El facultativo es un espejo donde se miran muchas personas y buscan un ideal de estilo de vida saludable. Por otra parte, el médico es más consciente del problema del tabaquismo cuando ha superado la adicción; esto anima a tenerlo presente y facilita el consejo y la intervención. Los pediatras más fumadores son los que menos veces dan consejo antitabáquico a los padres. También hay que subrayar que en España es una de las especialidades donde hay menos fumadores, a la par que se encuentra un gran número de exfumadores. Un ejemplo que demuestra el interés del colectivo en este campo es la realización por parte de la AEP de "Congresos sin Humo", en los cuales no está permi-

Cuadro 25.6.8. Toma de decisión frente al fumador (modelo abreviado)

Según la etapa del fumador
- ¿Se plantearía dejar de fumar en los próximos 6 meses?
  - A) No: hablar de perjuicios del tabaco y beneficios del abandono
  - B) Sí: preguntar...:
- ¿Quiere hacer un intento serio antes de un mes?
  - B)-No: perjuicios del tabaco y beneficios del abandono + material de autoayuda y renovar la oferta de intentar dejar de fumar en siguientes consultas
  - C) Sí: felicitarle y animarle. Hacer diagnóstico y tratamiento
  - D) Tratar problemas del síndrome de abstinencia y seguimiento (6 meses)

Consejo motivacional
- Claro: "es aconsejable que deje de fumar, si quiere yo puedo ayudarle"
- Firme: "dejar de fumar es la mejor decisión de salud que puede realizar en la actualidad y en el futuro para usted y su familia"
- Personalizado: según los conocimientos que se tenga del paciente, historial clínico, familiar, social, económico, preferencias

Tratamiento simplificado
1º Fijar fecha para intento serio de abandono. Pasados unos 7-10 días
2º Reducir consumo hasta el día de la fecha y cambiar a otra marca de menos nicotina, una o varias. Retrasar progresivamente el 1º de la mañana 15-30-45 minutos
3º Cuando tenga ganas de fumar: respirar profunda y lentamente, beber agua y entrenar "el pensar en otra cosa". Ejercicios de relajación, infusiones
4º Recordarle que el día del intento debe pensar en que sólo en ese día no va a fumar, y el día siguiente también sólo ese día, y así sucesivamente
5º No aceptar ofrecimientos de nadie desde que se fija la fecha, ellos pueden ofrecer. Cuando le ofrezcan siempre decir que va a intentar dejar de fumar
6º No fumar en el coche ni en la cama, llevarse el cigarrillo a la boca sólo para fumarlo, no para mantenerlo. Controlar alimentos, hacer ejercicio físico
7º Realizar un seguimiento: día D, semana siguiente, al mes, 3 meses y 6 meses. Siempre animar aunque recaiga. Revisar normas de administración de terapia sustitutiva y bupropión. Duración 2-3 meses, reducir a partir del mes en terapia sustitutiva con nicotina (TSN)

Breviario terapéutico para fumadores

Tiempo de tratamiento: 2-3 meses ± Reducir	*Dependencia leve*	*Dependencia moderada*	*Dependencia alta*
Comprimidos para chupar de 1 mg	Sí	Sí	No
Chicles 2 mg	Sí	Sí	No
Chicles 4 mg	No	Sí	Sí
Parches 16 horas	Sí	Sí	Valorar
Parches 24 horas	Sí	Sí	Sí
Bupropión	Sí	Sí	Sí
Terapia combinada	No	Valorar	Sí
Otros: rimonabant, varenicline y vacuna antinicotínica en preparación			

tido el consumo de tabaco en el *hall*, el área de inscripciones, la cafetería, la zona de exhibición y exposición y las salas de conferencias, situándose los espacios para fumadores en el exterior y, si la climatología no lo permite, en algún recinto auxiliar.

Embarazo. La colaboración conjunta con ginecólogos y matronas es crucial para el control del tabaquismo. El hecho de que la mujer esté embarazada supone a menudo un cambio de mentalidad en los padres que facilita considerablemente la propuesta de abandono del consumo de tabaco y la adquisición de nuevos hábitos saludables. La receptividad de la madre se multiplica y los consejos del facultativo se aproximan a la categoría de "ley", ya que está en juego la correcta creación de un nuevo ser la mayoría de las veces muy deseado y a quien se quiere dar lo mejor desde que se conoce su existencia. En estos casos, se hace patente la necesidad de saber qué decir a los padres, cómo aconsejar, qué tratamientos ofertarles. No basta con hablarles del posible daño que pueden ocasionar a su futuro hijo y decir "debería dejar de fumar o fume menos", hay que dar una estrategia determinada para que consigan el abandono del tabaquismo. No afrontar esta situación con rigor es desaprovechar una oportunidad única para el cese del consumo. Desde el consejo breve hasta el tratamiento farmacológico sin olvidar el tratamiento psicológico y sus combinaciones, hay un amplio abanico de posibilidades que se pueden utilizar para resolver el problema procurando, si es posible, que la solución sea definitiva ya que, en muchas ocasiones, el nacimiento del niño o bien el final de la lactancia materna es la meta final de su abstinencia.

Atención primaria. Por un lado, el considerable volumen asistencial y, por otro, la patología respiratoria predominante, hacen que éste sea un lugar idóneo para las intervenciones frente al tabaquismo, más aún si se tienen en cuenta los controles del niño sano, en donde se puede hacer más hincapié en este asunto, pudiendo programar, con la colaboración de enfermería, las estrategias y el seguimiento oportuno para el control del tabaquismo en los padres. Cualquier proceso respiratorio actual o de RN (secuelas de alteraciones broncopulmonares), otorrinolaringológico, inapetencia, siguiente embarazo de la madre, trastorno alérgico respiratorio o visita de puericultura, debe motivar para *investigar el ambiente de tabaco en la familia*, anotarlo en la historia clínica, advertir con firmeza y en un tono amable las consecuencias que puede tener para el niño ser un fumador pasivo; aconsejar el cese del consumo del tabaco en el hogar, "no que dejen de fumar delante del niño", y animarles a que, con esta medida, todos ganarán en salud y es una buena forma de respetar a su hijo. Asimismo, se debería poner en marcha el consejo mínimo antitabaco o el tratamiento especializado, dando por hecho que, aunque se encuentren los padres en una etapa inicial en cuanto al proceso de abandono (*precontemplativo o contemplativo*), pronto estarán en fase de preparación y acción (Cuadro 25.6.7), ya que la motivación por la salud de un hijo acelera el paso de una fase a otra. Es necesario que en toda historia clínica se anote si los padres son fumadores.

Pediatría hospitalaria. No solamente el ingreso por causa de enfermedad, sino el mismo nacimiento de un hijo, es un momento específico para realizar propuestas de abandono del tabaco. Recientes experiencias en EE.UU son muy positivas, consiguiendo, mediante programas de deshabituación para padres de niños ingresados en hospitales por problemas respiratorios, una abstinencia del 50% a los dos meses; asimismo, se apreció que el 71% de los padres que aceptaron ser incluidos en el tratamiento de deshabituación adoptaron medidas preventivas en casa (no fumar).

Adolescencia. Otro factor de motivación para que los padres abandonen el consumo viene derivado del ejemplo hacia los hijos: se ha demostrado que, si el padre deja de fumar antes de que los hijos tengan 8-9 años, disminuyen en un 25% las posibilidades de que se conviertan en fumadores antes de los 18 ó 19 años. Si el abandono del consumo lo realizan ambos padres, produce una disminución de la tasa de adolescentes fumadores del 40%. Los adolescentes son los pacientes pediátricos que menos aparecen por la consulta de pediatría, ya que su morbilidad es menor, sus deberes escolares muchos y su psicología cambiante. Si a esto se suma el "pseudopasotismo" propio de la edad, que suelen acudir acompañados

Figura 25.6.2. Anuncios de tabaco de mediados del siglo XX utilizando a niños como reclamo publicitario.

de sus padres y que son muy celosos de su vida íntima, se hace un poco cuesta arriba afrontar el tema con eficacia por el necesario clima de confianza que hay que crear y el escaso tiempo con que se cuenta. No por ello hay que dejar de interesarse por su relación con el mundo del tabaco y aconsejar con firmeza lo que les puede ocasionar tener contactos esporádicos con el cigarrillo, el cual en poco tiempo les llevará a un consumo regular. Interesa recordarles el precio del tabaco y el gasto/mes o año y en qué lo pueden aprovechar mejor, que si se inician estarán enganchados entre 15 y 25 años de promedio y que su rendimiento intelectual, físico y psíquico, quedarán mermados como ya hemos comentado. También es beneficioso insistir en que puede empeorar su estética (olor personal, aliento, coloración de dedos y dientes), junto a la posibilidad de piorrea y envejecimiento prematuro.

La decisión de fumar, tanto del adolescente como de sus amigos, está fuertemente condicionada por la publicidad: revistas, patrocinio de cantantes, deportes, cine (*product placement*), TV y radio. Es difícil por ahora luchar, en especial a nivel pediátrico, pero se dirá también que fumar no es un hecho imprescindible para vivir, ni forma parte del proceso de "adultización", ni sirve para adelgazar –para eso hay que llevar una correcta alimentación y vida activa–, y que, en la mayoría de las ocasiones, el ser fumador no es una decisión personal sino mediada por el entorno y, finalmente, por la nicotina que, en última instancia, es quien convierte al joven en adicto. En España la Ley Antitabaco (27 de Diciembre de 2005) prohíbe toda la publicidad, promoción y patrocinio de tabaco, lo que va a ser de gran ayuda para la prevención en el inicio del consumo.

Con las adolescentes no hay que olvidar informar sobre los problemas de la menarquia (retraso), mayores molestias de tensión premenstrual y mayor número de amenorrea secundaria, así como los problemas durante el embarazo y el posible daño al feto. Todos estos consejos hay que iniciarlos a los 8-9-10 años –aún aparecen estos niños con frecuencia por la consulta– y, curiosamente, tienen una idea más real de los problemas que conlleva el hecho de fumar, siendo los adolescentes de 13, 14 y 15 años los que, aun sabiendo el perjuicio que ocasiona el tabaco, piensan que de mayores posiblemente sean fumadores. Advertir sobre la influencia de la publicidad (en sus diversas manifestaciones, con especial énfasis actual en los videojuegos, TV y cine) es un método oportuno para frenar el inicio (Fig. 25.6.2). Si el adolescente no va a la consulta, el pediatra debe intentar trasladarse a la escuela, dando allí la oportuna orientación (véanse caps. 13.4 a 13.8).

Ámbito escolar. Como se ha indicado, cada vez es más deseable que el pediatra traspase la frontera de su consulta e irrumpa en otros terrenos donde su presencia e intervención puede ser de gran interés para sus pacientes, como el colegio o escuela y el instituto (donde están los adolescentes). El área de influencia de cada pediatra puede delimitar el campo de actuación y las intervenciones deben ir dirigidas a informar sobre el tabaco (epidemiología, composición, enfermedades) y a formar en habilidades para resistirse a su consumo (conductuales, afrontamiento, descifrar la publicidad). Los mejores programas son los basados en el tratamiento de las normas y las competencias sociales, los que suponen el aumento de la autoestima, el desarrollo de habilidades para reconocer y resistir la presión social, y los que se centran en las consecuencias físicas y sociales inmediatas del consumo de tabaco; los de metodología activa: técnicas de discusión, *role-playing*, compromiso público de no consumir tabaco; programas de un mínimo de cinco sesiones anuales y con varias intervenciones a lo largo del proceso de iniciación y experimentación. Las técnicas para resistir la presión social (técnicas asertivas) al consumo de tabaco son de gran interés (Cuadro 25.6.9). Estas actuaciones suelen ser muy reconfortantes para médico y paciente ya que, en la mayoría de los casos, hay una relación previa creada en la consulta, la cual predispone a una mayor aceptación, credibilidad y puesta en marcha de los consejos ofrecidos; de igual forma, se estrecha y consolida la relación médico-adolescente. Las "escuelas de padres" son lugares de interés para la realización de estos actos, e incluso ofrecen la posibilidad de realizar programas de deshabituación.

Cuadro 25.6.9. Técnicas asertivas para rechazar el consumo de tabaco. Técnicas de rechazo o resistencia a la presión que ejercen otras personas para inducir al consumo de tabaco

1. Técnica del disco rallado. Repetir el punto de vista tranquilamente sin despistarse en aspectos irrelevantes. Ejemplo: Sí, pero... ya lo sé, pero yo creo que... Sí, sí, pero yo te digo que no quiero fumar. Si se enteran en mi casa no se qué pasaría...
2. Técnica del acuerdo asertivo. Admitir que el amigo o amiga tienen parte de razón pero no la tienen en el fondo de la cuestión. Ejemplo: Sí ya lo sé que nadie lo sabrá, pero lo sé yo y no quiero nada de cigarrillos
3. Técnica de la pregunta asertiva. Incitar a la crítica para obtener información y utilizarla en la argumentación. Ejemplo: ¿Me podrías decir para qué quieres que fume? ¡Ah!, por el peso. Eso ya puedo controlarlo yo haciendo deporte. No me hace falta fumar, me ahogaría y no podría correr, nadar o bailar
4. Técnica para procesar el cambio. Llevar el centro de la discusión a los aspectos relevantes. Ejemplo: ¡Como no quiero hacer lo que a ti te apetece ahora, te enfadas y me recuerdas cuando éramos pequeños! Nos estamos saliendo del tema: la cuestión es que ¡yo no quiero fumar!
5. Técnica de la claudicación simulada. Aparentar ser condescendiente pero continuar manteniendo nuestra postura. Ejemplo: "Puede que tengas razón, que parezca interesante con un cigarrillo en la mano, pero también hay chicos y chicas que no les apetece aparentar. A mí tampoco"
6. Técnica de posponer. Ignorar la razón por la que nuestro amigo o amiga está enfadado y dejar la discusión para más adelante. Ejemplo: Escucha, ahora estás muy enfadado/a, ya hablaremos más tarde, pero que tú te quieras hacer daño con el tabaco no quiere decir que lo tenga que hacer yo
7. Técnica de ruptura del proceso. Responder a la provocación con una palabra o frase corta. Ejemplo: "No..., ahora no"
8. Técnica de la ironía asertiva. Responder de forma positiva a la crítica malintencionada. Ejemplo: Cuando un amigo o amiga te dice que te estás comportando como un mañaco, decir: "¡gracias!"
9. Técnica del aplazamiento asertivo. Aplazar la respuesta a la crítica desafiante. Ejemplo: "En este momento no quiero hablar del tema, respeta mi decisión, gracias"

En conclusión, de alguna manera el tabaquismo en la infancia o los problemas que produce marcan la vida del niño. La morbilidad y ocasional mortalidad (muerte súbita del lactante) por el HTA en la infancia exigen una suficiente atención por parte de los sanitarios y, en especial, por los pediatras con el fin de proteger al niño y evitar que se inicie en esta adicción. En ocasiones la mejoría del problema o su resolución vendrá de la mano del conocimiento sobre estrategias de deshabituación del tabaquismo, ya sea mediante un correcto consejo antitabáquico o realizando un diagnóstico y tratamiento de los padres fumadores, ya que el cese del hábito en los padres conlleva una disminución del consumo en los adolescentes. Antes de la edad de inicio del consumo, interesa informar y formar al joven para soportar la presión que le puede llevar a esta adicción. Ser consciente de estos hechos e integrarlos en el trabajo diario del pediatra mejorarán la salud infantil y la de sus padres, reducirán el número de consultas y de prescripción de medicamentos, contribuyendo a formar ciudadanos con saludables hábitos de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguirre Izarra A. Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo. *Med Clin* (Barc) 2005; 125: 714-6.
- Austin SB, Ziyadeh N, Fisher LB et al. Sexual orientation and tobacco use in a cohort study of US adolescent girl and boys. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 317-22.
- Bjorke-Monsen AL, Vollset SE, Refsun H et al. Hematological parameters and cobalamin status: infant born to smoking mothers. *Biol Neonat* 2004; 85: 249-55.
- Cano Fernández J, Zabaleta Camino C, De la Torre Montes de Neira E et al. Tabaquismo pasivo prenatal, posnatal y bronquiolitis. *An Esp Pediatr* 2003; 58: 115-20.
- Clemente ML, Rubio R, Marín R et al. Síntomas respiratorios en jóvenes fumadores y su relación con los test de dependencia nicotínica. *Prev Tab* 2002; 4: 5-13.
- Cruz-Hernández M, De la Cruz E, Monferrer R. El niño y el tabaco. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 427-32.
- Dalton MA, Sargent JDF, Beach ML et al. Effect of viewing smoking in movies on adolescent smoking initiation: a cohorty study. *Lancet* 2003; 362: 281-5.
- De la Cruz Amorós E, Monferrer Fábrega R, Pascual Lledó F. Patología Infantil y consumo de tabaco. En: Jiménez CA, Fageström KO. Tratado de Tabaquismo. Madrid: Aula Médica, 2004.
- De la Cruz E, Hidalgo MJ, Bustamante R et al. El Pediatra frente al tabaquismo: Una actuación necesaria. *Prev Tab* 2002; 4: 86-92.
- Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A et al. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr* (Barc) 2004; 61: 42-50.
- Gilliland FD, Li Y, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163; 429-36.
- Glantz SA, Kacirk KW, McCulloch C. Back to the future: smoking in movies in 2002 compared with 1950 levels. *Am J Public Health* 2004; 94: 261-3.
- Johanson AK, Hermansson G, Ludvigsson J. How should parents protect their children from environmental tobacco-smoke exposure in the home? *Pediatrics* 2004; 113: e291-5.
- Johnson JG, Cohen P, Pine DS et al. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood, *JAMA* 2000; 284: 2348-51.
- Jurado D, Muñoz J. Factores determinantes de la exposición al humo de tabaco ambiental en niños en el medio familiar. *Prev Tab* 2002; 4: 191-4.
- Makaubas C, De Klerk NH, Holt BJ et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. *Lancet* 2003; 362: 1192-7.
- Milherowicz H, Chmarek M. Influence of smoking on metallothionein level and other proteins binding essential metals in human milk. *Acta Paediatr* 2005; 94: 402-6.
- Pichini S, Puig C, García-Algar O et al. Efectos del hábito tabáquico durante el embarazo y determinantes sociodemográficos en Barcelona. *Med Clin* (Barc) 2002; 118: 53-6.
- Pichini S, Basagaña X, Pacifici R et al. Cord serum cotinine as a biomarker of fetal exposure to cigarette smoke at the end of pregnancy. *Environ Health Perspectives* 2000; 108: 1079-83.
- Web de la Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo: http://www.sedet.es
- Winickoff JP, Hillis VJ, Palfrey JM et al. A Smoking Cessation Intervention for Parents of Children Who Are Hospitalized for Respiratory Illness: The Stop Tobacco Outreach Program. *Pediatrics* 2003; 111: 140-5.

25.7 Accidentes infantiles. Intoxicaciones

J. Pou, C. Luaces

Existen diferentes circunstancias que han dado lugar a la desaparición o disminución de enfermedades al tiempo que han producido la aparición de otras nuevas. Se pueden citar, en primer lugar, los avances en el ámbito de las enfermedades infecciosas. En segundo término, la elevación del nivel socioeconómico de la población ha hecho disminuir la patología derivada de las carencias nutritivas pero, en cambio, las modificaciones del entorno han dado lugar a la aparición de otras enfermedades, como son los accidentes infantiles (véase cap. 1.1).

La importancia de los accidentes en la edad infantil es enorme por varias razones. El primero porque, a ciertas edades, representan una de las más importantes causas de mortalidad infantil. La segunda es por su elevada morbilidad puesto que, en muchos casos que no conducen a la muerte del pequeño, pueden aparecer secuelas graves, que persistirán toda la vida y que pueden ser causa de importantes discapacidades. La tercera es por su importante prevalencia. Aunque la mayoría de ellos son de consecuencias leves, la cantidad de accidentes que padecen los niños es elevadísima. La cuarta, el elevado coste a que dan lugar, tanto por el sufrimiento para el paciente y quienes lo rodean, como por los grandes gastos sanitarios y repercusión social, puesto que los accidentados son, a menudo jóvenes, en principio destinados a integrarse durante muchos años en el mercado laboral y productivos socialmente hablando, y esta función puede quedar abolida o disminuida a causa de un accidente. Finalmente, la quinta y, quizás, la de mayor importancia, es que se pueden prevenir. En la definición que otorga el término de accidente la OMS incluye un carácter de inevitable. El accidente parece tratarse de algo totalmente incontrolable e imprevisible. Sin embargo, afortunadamente, esta supuesta imposibilidad de cualquier acción preventiva no se corresponde con la realidad. Por ello, el *enfoque con criterio nosológico de esta patología* hace que muchos autores prefieran hablar de lesión más que de accidente, para hacer desaparecer la idea de fatalidad, de que nada es posible hacer para evitarlos, e introducir el concepto de que, al igual que ocurre con otras patologías, se deben conocer los factores que intervienen en su aparición y tomar las medidas necesarias para evitarlo. Para ello, como es lógico, es necesario tener profundos conocimientos de la epidemiología para así detectar los elementos que se deberán influir y modificar. Los países que han invertido en la prevención de accidentes han conseguido reducir, de una manera significativa, su incidencia y su gravedad. Un ejemplo claro es la obligación de que todos los que conducen motocicletas lo hagan con casco consiguiendo reducir de manera espectacular el número de muertes en los accidentes de moto ya que la mayoría de ellas se debían al traumatismo craneal.

En la aparición de todo accidente intervienen *tres factores*: el huésped, el agente y el medio. Así, algunos accidentes son propios de los preescolares y no aparecen luego, y viceversa. Del mismo modo ocurre con el agente, de manera que un accidente por andadores ocurre a ciertas edades y no en otras. Finalmente, el medio es importante, ya que algunos accidentes son típicos del hogar, mientras que otros lo serán de la escuela o la vía pública u otro lugar. Esto quiere decir que, aunque es posible hablar de los accidentes infantiles en general, para una correcta prevención es necesario hablar en concreto de cada uno de los factores como, por ejemplo: accidentes en niños de 1 a 4 años, accidentes producidos en el hogar o accidentes causados por las bicicletas.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Las estadísticas hablan de unas 20.000 muertes/año por accidente en la población menor de 15 años en los países desarrollados. Esta cifra representa un 40% del total de muertes en este grupo de edad según la UNICEF. Así, un niño que nace hoy en el mundo desarrollado tiene una probabilidad de 1 a 750 de fallecer por causa accidental antes de cumplir quince años. Los pacientes con secuelas permanentes derivadas del hecho accidental suponen cuatro veces la cifra de muertes ya que, hasta un 32% de los supervivientes de un traumatismo grave, presentan algún tipo de

Figura 25.7.1. Pirámide de gravedad de los accidentes.

secuela. En España, en el período 1991-1995, fallecieron 2.643 niños (entre 1 y 14 años) por causa de un accidente, con una tasa de 8 muertes accidentales/100.000 habitantes/año (10 en varones y 6 en mujeres) en la población menor de 14 años. En EE.UU. cada año mueren unos 30.000 niños y jóvenes por accidente, o sea, más del cuádruplo de muertes que por cualquier enfermedad.

Si bien estas cifras de mortalidad son ya de por sí importantes y, más aún al tomar en cuenta los años potenciales de vida perdidos, no reflejan por sí solos, la gravedad del problema ya que la muerte es la situación extrema y en muchos casos se producen lesiones graves sin llegar a la muerte (Fig. 25.7.1). El gasto sanitario del accidente infantil es muy elevado. En un estudio americano, cada ingreso hospitalario infantil por causa accidental se estima en unos 4.000 dólares. Un coste sanitario tan elevado deriva directamente de que un número significativo de estos niños requiere asistencia hospitalaria urgente. Se estima que hasta el 35% de las visitas en los servicios de urgencias son motivadas por un accidente. Del mismo modo, se calcula que, aproximadamente un 13% de los ingresos en hospital pediátrico y un 25% de los ingresos en una UCI pediátrica, son motivados por accidentes involuntarios. En nuestro país se realizó un estudio que demostró que un 4,3% de los niños que acudían al hospital por un accidente necesitaban ingreso hospitalario y, de ellos, un 50% necesitaron una intervención quirúrgica. La mayoría de estudios muestran que los accidentes son *más frecuentes en niños que en niñas* en porcentajes que van desde el 58 al 71% para los niños y del 29 al 42% en niñas. La *distribución por edades* va a depender, sobre todo, del tipo de accidente aunque, por lo general, existe una distribución homogénea con un discreto aumento de la frecuencia en niños de mayor edad.

En cuanto al *tipo de accidente*, es indudable que las caídas son las más frecuentes aunque, posiblemente, las menos graves. Este dato, tomado de forma global, tiene poca importancia para la prevención y, lo que realmente es interesante, es conocer la relación entre el tipo de accidente y la edad del niño, o el lugar en que se produce ya que de esta manera se dirigen con mayor eficacia las medidas preventivas. Así, la edad de máximo riesgo para las intoxicaciones accidentales es de 1 a 3 años; para los accidentes de circulación, la adolescencia si el niño es quien conduce o la edad escolar si se trata de atropello, y así sucesivamente. Los diferentes estudios epidemiológicos demuestran que un 75% de los accidentes se producen en la calle, el hogar y la escuela, por orden de frecuencia. Es importante relacionar el lugar, la edad del niño y el tipo de accidente, ya que puede permitir una eficacia máxima en la prevención. Por ejemplo, un 75% de los accidentes que ocurren en la edad de 0 a 4 años se producen en el hogar y, sobre todo, son caídas, intoxicaciones y quemaduras.

PREVENCIÓN DE LOS ACCIDENTES

Prevenir los accidentes es la mejor manera de luchar contra ellos. Los conocimientos epidemiológicos y el enfoque nosológico del problema permiten evitar o disminuir su aparición con enormes beneficios individuales y sociales, como son la disminución del dolor, de las secuelas y del coste social. También se ha citado el hecho de que los países que han invertido en su prevención han conseguido enormes avances en este campo. El pediatra es una pieza clave de esta prevención, en cuanto conoce el problema y sus consecuencias. Además, tiene acceso e influencia sobre los encargados de cuidar al niño y sobre el propio niño. De hecho, todos los protocolos de seguimiento del niño sano incluyen la prevención de accidentes, desde una edad muy temprana, como una de las rutinas a cumplir habitualmente. Sin embargo, es necesario tener siempre presente que la profilaxis de los accidentes no es un trabajo exclusivo del pediatra, sino que se sustenta en 4 pilares: a) legislación, b) avances tecnológicos, c) medidas económicas, y d) educación:

La *legislación* aporta leyes y reglamentos que modifican el comportamiento individual. Incluye, por ejemplo, el uso de casco obligatorio en la conducción de motocicletas o del cinturón de seguridad. Los *avances tecnológicos* eliminan o disminuyen los accidentes modificando el ambiente o diseño de ciertos productos industriales (detección de incendios, diseños de mantas con material no inflamable, tapones de seguridad en los medicamentos). Las *medidas económicas* crean incentivos financieros para estimular la prevención. La *educación* tiene como objeto alertar sobre conductas de riesgo para intentar modificarlos o evitarlos. La comunidad en general, y los padres, en especial, deben participar en ella. Éstos son los máximos responsables del niño, sobre todo cuando es muy pequeño y, por tanto, deben conocer, al igual que conocen los beneficios de un buen programa de vacunas, los beneficios de unas buenas medidas de prevención de accidentes. También la escuela debe ser un pilar importante, sobre todo cuanto mayor y más independiente sea el niño ya que, en estas edades, la introducción de medidas y hábitos que el propio niño debe aplicar son de una importancia capital. No obstante, el pediatra sigue siendo el motor principal. Es labor suya realizar los estudios epidemiológicos que permitan conocer el alcance del problema, los diferentes elementos que intervienen y cuál es su papel, educar a los padres y a los niños en este sentido, pero también tiene que hacerlo con los maestros, los gobernantes, los industriales, los medios de comunicación, y cualquier otro agente social que pueda intervenir en el proceso. Como médico del niño, tiene que exigir de la Administración aquellas medidas cuya aplicación puede significar la desaparición del problema.

La aparición de un accidente es siempre la consecuencia de la interacción entre un huésped (el niño), un agente (el que produce el accidente) y un medio (lugar en el que se produce el accidente) (Fig. 25.7.2). Se podría evitar su aparición interviniendo sobre los tres o sobre alguno de ellos. En cuanto al *huésped*, el niño es un ser cambiante y, por ello, es muy importante estudiar los accidentes por grupos de edad. El niño pequeño es un ser dependiente de las personas que lo cuidan, que recibirán la información y datos sobre medidas preventivas (padres, abuelos, canguros, cuidadoras, personal de guarderías). A medida que el niño se hace mayor y va adquiriendo independencia, los esfuerzos deben dirigirse en crearle hábitos y costumbres que eviten las lesiones y ofrecerle cada vez más información directamente a él. No se olvidará que no todos los niños son iguales ni viven en los mismos ambientes sociales. Las recomendaciones que pueden ser útiles para un niño que vive en la ciudad pueden no serlo tanto para el que vive en un ambiente rural. Es preciso individualizar y adaptar las recomendaciones a cada familia, a cada medio cultural y social y para cada niño. El conocimiento de los *agentes causantes* permite muchas veces evitar el accidente. Por ejemplo, una correcta protección en los enchufes eléctricos de la casa evitará una electrocución. Los juguetes exentos de piezas pequeñas desmontables evitan el atragantamiento e, incluso, el ahogo. Aunque posiblemente la actuación sobre los agentes sería la forma más eficaz de prevención, es la más difícil de realizar, ya que siempre existen agentes capaces de provocar lesiones en los niños, pero una correcta previsión puede disminuir, de forma evidente, el número. En cuanto al *medio*, es indudable su importancia. Se conoce donde se producen el 75% de los accidentes. Así, es posible corregir algunos hechos que favorecen la aparición de lesiones. Por ejemplo, no poniendo el horno de la cocina a la altura del niño o evitar las jardineras que permitan trepar al niño al balcón con el subsiguiente riesgo de precipitación. De la misma manera que algunas normativas aplicadas a las guarderías han hecho disminuir los riesgos de accidente (por ejemplo, el tamaño entre los barrotes de la cuna), si se aplican normativas preventivas en las casas o en otras construcciones ayudarían a bajar la frecuencia de accidentes.

Tras haber citado de una forma global las medidas preventivas generales y los factores a tener en cuenta para aplicarlas, queda claro que la única manera eficaz de prevenir es analizar cada tipo de accidente ais-

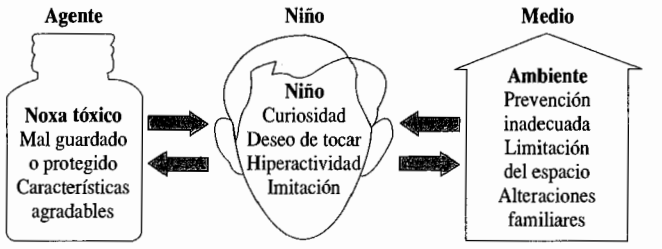


Figura 25.7.2. Factores patogénicos en los accidentes e intoxicaciones infantiles.

ladamente, cada grupo de edad o cada lugar. A continuación se trata por separado el tipo de prevención específico para cada tipo de accidente.

CAÍDAS

Aunque la mayoría de las veces no acarrean consecuencias graves, no siempre es así: en algunas estadísticas ocupan el tercer lugar como causa de muerte accidental. Su aparición y el lugar donde ocurren dependen de la edad. Cuando el niño es pequeño y aún no anda, puede caer de la cuna, de la cama, de un cambiador, de un cochecito o una sillita. Las caídas desde un mismo nivel son habituales entre el año y los 5 años y se relacionan sobre todo con la actividad motora del niño. Desde los 2 a los 6 años se producen con mayor frecuencia caídas desde ventanas y balcones. En niños mayores muchas caídas estarán relacionadas con el deporte. La presencia de alfombras que se pueden desplazar, la existencia de suelos mojados o resbaladizos, son algunos de los factores que favorecen las caídas a un mismo nivel. Las producidas desde niveles diferentes (caída de la cama o cambiador o una mesa) suelen ser motivadas por descuidos de las personas que cuidan al pequeño que no tienen en cuenta su movilidad. Las precipitaciones desde ventanas y balcones se relacionan con su posibilidad, a cierta edad, de encaramarse y trepar; por ello es necesario, a la hora de construir y, posteriormente, suprimir muebles, jardineras y adornos que le permitan trepar. Los balcones deberán impedir el paso de un niño entre los barrotes (espacio entre barrotes inferior a 10 cm). Diversos estudios destacan el importante número de casos relacionados con objetos potencialmente peligrosos en lactantes y que son de uso habitual, como el andador, la "trona" o silla alta y el cambiador de pañales. Tampoco son raras en niños de más edad las caídas desde las literas. Su uso debería ir acompañado de la protección de la caída mediante barandillas adecuadas. Las consecuencias que se derivan de las caídas varían de acuerdo a muchos factores (edad, altura, dureza del lugar donde golpea), pero el principal peligro y de donde se derivan las consecuencias más graves son las lesiones craneales, sin olvidar las vertebrales, el empalamiento o la lesión genital.

Las *medidas preventivas*, además de las citadas, comprenden algunos consejos generales: avisar a los padres que, a cierta edad, el lactante aprende a voltearse y ello puede dar lugar a una caída si se deja solo en un lugar alto. La mejor prevención consistiría en acostumbrarse a cambiarlo en lugar no muy elevado. Es necesario eliminar las alfombras o fijarlas en el suelo cuando el niño está en su período de aprendizaje para la marcha. El limitar la apertura de ventanas y balcones y que no existan elementos que permitan encaramarse pueden evitar las precipitaciones. Las literas deben llevar barandillas. La práctica de ciertos deportes debe conllevar la protección con casco u otras medidas.

ACCIDENTES DE TRÁFICO

En todos los países del mundo los accidentes de tráfico ocupan un lugar preferente como causa de mortalidad y morbilidad por su frecuencia y por su extremada gravedad. El niño puede intervenir en un accidente de circulación de diferente forma, ya que puede ser ocupante de un vehículo, conductor o peatón. En cada uno de estos casos va a tener importancia la edad del niño. Mientras el niño es muy pequeño las medidas de seguridad son las que priman. A medida que se va haciendo mayor, van a ser las medidas educativas las que irán tomando más importancia.

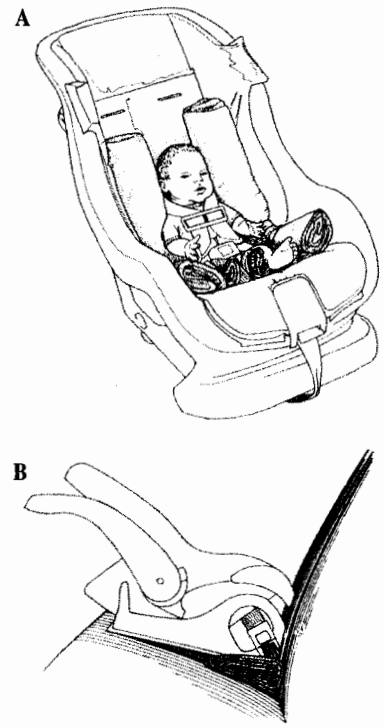


Figura 25.7.3. A) Sujeción del niño con peto central del tronco. B) La silla debe inclinarse hasta un 45%.

El niño como ocupante de un vehículo

Dentro del coche, el niño es muy vulnerable, dado que su pequeño tamaño hace que, en caso de colisión, salga despedido y pueda golpearse duramente. A ello contribuyen varios factores: 1) características anatómicas con el cráneo proporcionalmente grande y centro de gravedad desplazado, favoreciendo que pueda salir proyectado con facilidad. 2) Falta de fuerza muscular, sobre todo la cervical, y la fragilidad de sus huesos, que favorecen la aparición de lesiones craneales espinales o torácicas graves. 3) El lugar que suele ocupar en el coche: el asiento delantero, situado al lado del conductor, es el más peligroso de todos y no se debe permitir su uso a los menores de 10 años y de 12 años en el caso de que disponga de *airbag*. El *airbag* es una medida de utilidad probada aunque no exenta de producir algunas lesiones en los niños, por ejemplo, en piel, oídos, ojos o sistema muscoloesquelético. Algunos recomiendan no colocar a niños menores de un año de edad en el asiento delantero si existe *airbag*.

Todos estos problemas pueden ser minimizados mediante el uso de *dispositivos de sujeción* adecuados. Actualmente existen numerosas sillas de sujeción que permiten el transporte de niños con seguridad y que se encuentran diseñadas de acuerdo con los pesos de los niños basándose en el hecho de que, por lo general, éste se relaciona con la talla. Aunque esta medida suele ser útil, es necesario asegurarse de que las cintas de sujeción no puedan lesionar la zona del cuello y de que no existe la posibilidad de que el niño pueda deslizarse entre ellas. Por tanto, a la hora de adjudicarle una silla a un niño, además de hacer caso a las recomendaciones del fabricante en cuanto a peso, se deben considerar las características propias de cada niño. Los más pequeños, con poco control sobre todo del tronco, tienen que tener medidas de sujeción añadidas que les impidan cualquier movimiento (Fig. 25.7.3). Los niños mayores, de 11-12 años, deben ir sujetos con el cinturón al igual que los adultos, tanto en los asientos delanteros como en los traseros. El empleo de estas medidas es problemático, si no se inculcan, desde edades muy tempranas, las medidas educativas. En España, sólo un 42% de los niños utilizan el cinturón de seguridad en el automóvil frente a más de un 70% que lo utilizan en Suecia, Noruega, Alemania o Francia. En este sentido, además de las explicaciones e indicaciones pertinentes, es imprescindible el ejemplo. Por ello, los padres con hijos pequeños usarán, de manera sistemática, los cinturones de seguridad, aun en distancias cortas y centros urba-

nos. De esta manera, además de protegerse, aplican la mejor medida educativa para la seguridad de sus hijos. La introducción de mejoras en la seguridad de los coches, con medidas de protección de la cabina, o el establecimiento de normativas destinadas a tener una circulación más segura (velocidad de circulación, señalización de peligros en la carretera, niveles de alcoholemia, penalización de infractores) o la mejora del firme y pavimentos, deben adoptarse por las instituciones correspondientes para la prevención de los accidentes de circulación.

Una situación especial, pero cada vez más frecuente, es la del niño como pasajero de un *autobús escolar*, bien sea para ir a la escuela, de excursión o de visita a otro lugar y cada vez a edades más tempranas. No existe una normativa clara sobre las medidas de seguridad en estos casos, pero sí unas recomendaciones. Un accidente frecuente es el atropello del niño una vez ha bajado del autobús y cruza, sin ser visto, por el conductor. Entre las *recomendaciones* destacan la necesidad de una estructura que impida el hundimiento del techo, espacios compartimentados, acolchamiento interno del vehículo, cinturones de seguridad apropiados en todos los asientos, revisiones, inspecciones periódicas, educación e instrucción específica de los conductores y de los adultos que actúan como acompañantes.

El niño como peatón

A ciertas edades, el niño tiene un riesgo muy elevado debido, principalmente, a que no ha completado su desarrollo físico e intelectual. Condicionado por su talla, en el momento de cruzar una calle se encuentra con dificultad para mirar por encima de los automóviles. En consecuencia, no puede prever lo que hay detrás del vehículo que tiene a la vista y, por tanto, no se puede hacer una idea global de la situación y tiene que reaccionar con información inmediata. Junto a ello existen dificultades añadidas como calcular la distancia (saber si tiene tiempo o no de cruzar), reconocer la dirección de dónde proviene una bocina o para mirar a derecha e izquierda. El riesgo es, pues, elevado. Este accidente se produce más en días festivos, períodos de vacaciones o los días laborables por la tarde. De alguna manera están más relacionados con los momentos en que el niño no se halla en la escuela y está más tiempo en la calle. Quizás por esta razón, también están más relacionados con los niveles socioeconómicos más bajos. Su prevención requiere, tanto del establecimiento de medidas de seguridad, como de introducir medidas educativas y hábitos desde edades muy tempranas. Es preciso vigilar a los niños pequeños para que no se suelten de la mano y crucen la calle solos. Hay que educarles en las normas de circulación vial por sus padres, pero también en las escuelas. Los maestros deberían disponer de un cierto tiempo de su enseñanza para la circulación, adaptando los conocimientos a la edad del niño, estimulándoles y favoreciéndoles para que adquieran lo antes posible las habilidades necesarias. Los padres deben continuar la labor de enseñanza y, en este sentido, es muy importante recordar que la mejor manera de hacerlo es, de nuevo, con el *ejemplo* (cruzar cuando y por donde se debe, mirar a ambos lados antes de hacerlo). Por otro lado, la sociedad debería establecer normas que ayuden a evitar estos problemas, como son limitar la velocidad, pasos protegidos, barreras que impidan cruzar por cualquier lugar, suficientes espacios públicos para que los niños jueguen. Las medidas educativas también deberían extremarse en los conductores.

El niño como conductor

A partir de los 14 años, el menor puede conducir ciclomotores pero, además, a cualquier edad puede circular con bicicleta por lo que puede sufrir accidentes. La mayoría de ellos son debidos a la falta de pericia, fallos técnicos o defectos de la calzada, pero no hay que olvidar que, en muchas ocasiones, circularán por lugares donde hay otros vehículos y estarán, por tanto, sujetos a las normativas de circulación. En este caso la colisión con otros es el peligro mayor. Si bien en el primer caso las consecuencias suelen ser menos graves (caídas, fracturas, heridas, rasguños) no hay que olvidar el riesgo de un traumatismo craneoencefálico de consecuencias imprevisibles. En el caso de colisión, las consecuencias suelen ser más graves (politraumatismo, lesiones de vísceras internas). Las medidas que se deben tomar para prevenirlos son, por un lado, cuidar los detalles técnicos del vehículo (lubricación, frenos, ruedas), proteger al conductor (casco, vestimenta), mejorar el lugar por donde conducen (carril bicicleta, piso liso) y, por otro, la educación vial. En este sentido es necesario tener presente que casi siempre, en los casos de colisión, el responsable es el conductor de la bicicleta o del ciclomotor. Por tanto, es necesario introducir, en cuanto la capacidad del niño lo permita, la educación vial. El uso obligatorio de casco para circular en ciclomotor ha disminuido eficazmente las muertes y secuelas por lesión encefálica. Dicho uso no es obligatorio en los niños y jóvenes que van en bicicleta. Según una reciente publicación, se estima que en EE.UU., cerca de 23.000 niños menores de 21 años de edad sufrieron traumatismos craneales montando en bicicleta. En países como Australia e Inglaterra, en los que el número de bicicletas es mayor y en los que la obligatoriedad existe, la medida se ha mostrado altamente eficaz.

QUEMADURAS

Es una forma de accidente muy frecuente en los niños menores de 4 años, que ocurre sobre todo en el hogar y en varones más que en niñas. Existen muchos agentes capaces de producir quemaduras y es importante conocerlos porque, tanto sus consecuencias como los mecanismos de prevención, serán diferentes de unos a otros: fuego directo (brasa o llama), sólidos calientes, líquidos, sol, sustancias cáusticas, electricidad. En una reciente revisión de una serie de 1.555 historias clínicas de pacientes de 0 a 14 años ingresados en una unidad de quemados, son las cuatro causas más frecuentes: las quemaduras por líquidos (984), las producidas por llama (293), 119 casos por electricidad y, finalmente, 95 por un sólido caliente. Se repasan las características peculiares de cada uno de ellos:

Fuego directo. Es rara la quemadura infantil por este mecanismo. Cuando ocurre, suele ser debido a la existencia de un incendio en el que estaba el niño, o a que, por otro motivo, se le ha encendido la ropa. La quemadura por brasas era frecuente cuando en las casas se usaban los braseros como método de calefacción. Otra posibilidad actual es que el pequeño se queme con los restos de brasa de una barbacoa o de una estufa de leña por lo que es necesario tener presente esta posibilidad. El tratamiento de las quemaduras se aborda en el capítulo 27.7 de esta obra.

Sólidos calientes. El contacto con elementos sólidos calientes como plancha, radiadores, estufas, etc., también es poco frecuente y, cuando ocurre, no suele producir graves lesiones ya que el niño evita el contacto rápidamente. Uno de los agentes más al alcance de los niños son los hornos de la cocina que, además de estar a su altura, a veces queman y otras no, lo cual consigue que el pequeño pueda acercarse al horno confiado ya que otras veces lo ha tocado y no ha ocurrido nada. La mejor medida para prevenir este hecho es colocarlos altos fuera del alcance de los más pequeños.

Líquidos calientes. La escaldadura es la quemadura más frecuente en niños. La posibilidad de que un niño se queme con un líquido caliente (leche, agua, aceite), puede producirse, por ejemplo, porque, accidentalmente, un adulto lo derrame (un tropiezo, etc.) o porque el niño alcance el lugar donde está el líquido (una sartén, mesa del comedor) o en algunas ocasiones porque, por error, el agua del baño está demasiado caliente. Estas quemaduras suelen ser importantes. En primer lugar porque acostumbran a afectar a la cabeza, la cara y el tronco, que son los lugares que el líquido suele alcanzar en primer lugar. En segundo lugar, porque suelen ser extensas ya que el líquido caliente va progresando por el cuerpo, quemando superficies grandes. La mejor manera de prevenir este tipo de lesión sería evitar que el niño entre en la cocina, ya que la mayoría de ellas se producen allí. También es posible poner mecanismos de protección en forma de rejas en los fogones, que evitan la caída de sartenes y cazos, o mecanismos de sujeción de los manteles para que niño no pueda estirarlos y tirarse encima cosas calientes. No andar por la casa con líquidos clientes mientras el niño está suelto y llenar la bañera siempre con agua fría en primer lugar para así evitar que el niño pueda entrar en ella solo y quemarse. Un original estudio explica cómo, en una serie de 176 niños de entre 10 y 18 meses de edad, el 35% treparon de forma autónoma hasta el interior de la bañera y, de éstos, una cuarta parte introdujeron primero la cabeza y el resto se introdujo de lado.

Sol. Las quemaduras después de una exposición solar pueden ser importantes. Por lo general, son debidas a un tiempo de exposición exagerado sin haber tomado las precauciones necesarias. La recomendación es exponer al niño al sol un tiempo prudencial, a horas de baja insolación y, si es necesario, con las debidas protecciones cutáneas y craneal.

Sustancias cáusticas. La quemadura por sustancias cáusticas, ácidos o álcalis, ocurre con cierta frecuencia y suele ir relacionada con la ingestión de productos domésticos. También pueden producirse lesiones por el contacto de la piel o las mucosas con sustancias corrosivas aunque esto es mucho menos frecuente. En otro apartado de este capítulo (intoxicaciones) se abordará el tema.

Quemaduras eléctricas. Aunque la electricidad puede provocar lesiones de diferente tipo como son explosiones o incendios, se refieren seguidamente las lesiones que se producen por contacto directo con ella. Son mucho menos frecuentes, representando únicamente un 1-1,5% del total pero, posiblemente, son de las que más fácilmente se pueden evitar en niños. La gravedad de las lesiones va a depender de varios factores: la intensidad de la corriente, que depende de la cantidad de corriente por unidad de superficie con la que contacta, de manera que una misma cantidad en contacto con una pequeña superficie puede provocar una quemadura, pero no si lo hace en una superficie grande; la frecuencia y forma de corriente, de manera que la corriente alterna, que es la de uso más frecuente, inferior a 7.000 ciclos/segundo es más peligrosa ya que, en cada ciclo, se provoca una nueva contracción muscular cosa que no ocurre con la corriente continua o si los ciclos son superiores a 7.000/segundo; la tensión de la corriente, que es lo que se conoce como voltaje. Los niños raramente se ponen en contacto con corrientes de alto voltaje, cosa casi exclusiva de trabajadores de compañías eléctricas o semejantes; finalmente, depende también del tiempo de contacto y del trayecto que seguirá dicha corriente. Los niños pueden entrar en contacto con la electricidad de forma directa (enchufes, cables) o de forma indirecta (electrodoméstico en malas condiciones, contactos falsos, mala instalación). Esta segunda forma es la más frecuente, pero no es raro que el pequeño pueda introducir un cable en la boca u objetos en los enchufes. Las lesiones por electricidad fuera de las casas es muy rara. La edad media de los niños que se queman de esta forma se sitúa en alrededor de los 5 años y, al igual que en los demás accidentes, es más frecuente en niños que en niñas.

Las quemaduras eléctricas pueden causar la muerte por el llamado "síndrome de electrocución", que consiste en la parada cardíaca o fibrilación, que se acompaña de una contractura muscular que afecta a la musculatura respiratoria, principalmente, y al resto de músculos, impidiendo que el niño deje de asirse al conductor de electricidad. Cuando no sobreviene la muerte por electrocución, pueden aparecer con posterioridad manifestaciones generales presididas por choque hipovolémico debido a la pérdida de líquidos, destrucción muscular y liberación de mioglobina, cuya cantidad va a depender de las zonas afectadas y es independiente de la lesión de quemadura apreciada. Suele acompañarse de insuficiencia renal, de manifestaciones digestivas (hemorragias, vómitos), neurológicas (cefalea, hipertensión craneal, nervios periféricos) y de otros órganos (cataratas, cambios miocárdicos, colelitiasis). A nivel local se producen áreas de necrosis muy profundas y de evolución lenta que afectan, además de los tejidos superficiales, a los tejidos musculares y tendones profundos. No es raro que se acompañen de fracturas producidas por las contracturas. En los niños es muy característica la quemadura de la boca y comisura bucal producida al chupar o morder un cable eléctrico. La herida adopta un aspecto blanco muy característico y no es raro que se acompañe de hemorragias copiosas por lesión de la arteria labial.

Estas quemaduras son evitables en un gran número de casos. Las medidas tomadas hasta la actualidad se han mostrado eficaces y han hecho disminuir su incidencia de forma evidente. La primera medida consiste en instalar en todas las casas un interruptor diferencial que interrumpe el flujo eléctrico en caso de anomalía como, por ejemplo, contacto con el cuerpo humano. Dicha interrupción impide la parada cardíaca y el "síndrome de electrocución", evitando la muerte pero no consigue evitar la agresión local y sus consecuencias. Por este motivo, hay que tomar, además, otras precauciones. Es aconsejable instalar enchufes de seguridad para niños o, en cualquier caso, tenerlos debidamente protegidos y evitar el acceso a ellos de los pequeños. También es recomendable la revisión periódica de los electrodomésticos y cables para evitar averías y falsos contactos. Hay que enseñar al niño a no manejar objetos eléctricos descalzo, en suelos húmedos. No se deben manipular los electrodomésticos mientras están conectados a la corriente.

En líneas generales, y desde un punto de vista del pronóstico, actualmente no existen factores de riesgo que ayuden a marcar el pronóstico del niño quemado, a excepción de la respuesta individual de cada niño al tratamiento; quemaduras de segundo o tercer grado que afecten al 80% o más de superficie corporal presentan una mortalidad del 40%.

AHOGAMIENTO

Tiene una gran importancia por la gravedad de sus consecuencias ya que representa la segunda causa de muerte por accidente después de los accidentes de circulación. La tasa de ahogamientos por cada 100.000 habitantes varía de unos países a otros de forma significativa. En España se observa un aumento digno de reseñar: mientras que en los años 1993 y 1995 se situaba en 1,52/100.000 y 1,61/100.000, en los años 1999 fue de 2,82/100.000 y en el 2000 de 2,91/100.000. Además, y esto es lo más importante, en la mayoría de las ocasiones se podía haber evitado. La máxima incidencia corresponde por debajo de los 5 años y, en más de un 80% de las ocasiones, se produce en una piscina privada (de la casa, de amigos, o vecinos). En circunstancias muy raras, el ahogamiento puede sobrevenir en la bañera, el lavadero, barreños. Los niños mayores, en la edad adolescente, se ahogan por bañarse en lugares de riesgo conocido (mar, pozos, ríos) o por cometer imprudencias (bañarse después de haber comido, después de haber ingerido alcohol u otras drogas, tirándose al agua en lugares rocosos). El período estival es el de máxima incidencia, pero no hay que olvidar que pueden ocurrir durante todo el año. La proliferación de piscinas privadas hace que aumente el riesgo de ahogamiento en ellas y ha convertido ésta en la primera causa de muerte por dicho motivo. Los mecanismos por los que se produce son básicamente dos. Uno porque el niño cae al agua en un momento en que los adultos no están presentes. Otro cuando el niño, aun en presencia de adultos, se ahoga por descuido o falta de vigilancia. Hay una serie de características que predominan en los ahogamientos que se producen en piscinas privadas: el 69,5% de las víctimas son menores de 15 años, el 69,5% son varones, el 50% ocurren en el domicilio de la víctima y en el 57% de los casos la puerta de acceso a la piscina está abierta. Algunos estudios han demostrado que el máximo peligro está a los 6 meses de haber aprendido a nadar debido, posiblemente, a un exceso de confianza que hace que los adultos se confíen y disminuyan el nivel de vigilancia. Algunos niños pueden convulsionar durante el baño y ser ésta la causa del ahogo. Las consecuencias de la asfixia por inmersión acostumbran a ser muy graves y ello va a depender del tiempo de inmersión, de la temperatura del agua (las temperaturas frías permiten prolongar las medidas de reanimación y obtener mejores resultados) y de las medidas de reanimación inmediatas. Los niños que han permanecido más de 25 minutos en el agua, que han requerido reanimación superior a 25 minutos (salvo si la inmersión es en agua muy fría) o no han recuperado el pulso con la reanimación no avanzada, suelen morir o presentar secuelas neurológicas graves.

El *tratamiento* se basa en tres fases bien diferenciadas. En primer lugar, es fundamental la reanimación *in situ* con un adecuado rescate de la víctima, aplicación de maniobras de RCP básica y control de la hipotermia. En una segunda etapa o fase de traslado y una vez estabilizado el paciente, deben evitarse, en la medida de lo posible, traslados en coches particulares. Finalmente, la última fase o tratamiento hospitalario tiene como objeto la detección y corrección de todos los potenciales problemas que pueden presentar este tipo de pacientes (respiratorios, cardiológicos, hipotermia, lesión cerebral, sin olvidar el soporte emocional a la familia). Las medidas de *prevención* son especialmente eficaces. La más importante es vallar el acceso a la piscina para evitar la caída accidental del niño. La cerca debe rodear toda la piscina, con una altura y una estructura que impida el acceso y con una puerta que no pueda ser abierta por los niños. Se calcula que, sólo con esta medida, la mortalidad de niños por ahogamiento se podría reducir en un 50-80%. Los niños deben aprender a nadar lo más pronto posible sin que los adultos bajen la guardia.

Los niños pequeños nunca deben bañarse solos. Educar a los adolescentes a bañarse sin riesgos. Exigir una correcta señalización de las zonas de baño que entrañan peligros. Las piscinas públicas o semipúblicas con acceso a mucha gente tienen que estar dotadas de personal experto en reanimación. Sería conveniente que las familias que tienen piscinas privadas y niños pequeños adquieran conocimientos básicos de las medidas inmediatas a aplicar en caso de ahogamiento.

SOFOCACIÓN MECÁNICA

Las normativas y medidas tomadas en la fabricación de juguetes, cunas y otros utensilios de uso habitual en niños, han hecho disminuir de forma significativa este tipo de accidente. Hoy en día, la causa más frecuente es la ingesta y aspiración de cuerpos extraños, principalmente frutos secos. El antecedente de atragantamiento se suele recoger en una proporción importante (80-95%). Los síntomas clínicos vienen determinados por el tipo y tamaño del cuerpo extraño, la localización, el tiempo transcurrido hasta su extracción y el grado de obstrucción bronquial. Cuando el material aspirado es orgánico, causa en pocas horas o días una reacción inflamatoria importante en la mucosa bronquial. Por el contrario, si son objetos inorgánicos, romos y no llegan a ocluir por completo la luz bronquial, suelen dar inicialmente una clínica anodina. También debe recordarse que los niños pequeños no deben dormir con los adultos, que no deben tener cadenas o similares alrededor del cuello, que los barrotes de la cuna no deben estar excesivamente separados y que siempre es recomendable proteger y aislar al niño de dichos barrotes. Aunque actualmente los juguetes para niños no poseen piezas pequeñas, éstas u otros objetos (alfileres, dedales, botones) pueden quedar al alcance del pequeño, sobre todo si tiene hermanos con pocos años más. La principal forma de prevención de este tipo de accidente es la educación e información de los adultos.

ARMAS DE FUEGO

Accidente poco frecuente en nuestro medio, aunque es previsible que vaya en aumento. La pistola es la causa más frecuente pero no hay que olvidar que las escopetas de caza, también responsables de un gran número de heridas, son las que se encuentran con más facilidad en los hogares. El accidente suele ocurrir cuando un niño, desconocedor del peligro real, dispara un arma que ha encontrado en casa y está cargada. Las consecuencias pueden ser variables pero, en ocasiones, puede causar la muerte. La mejor manera de prevenirlo es evitar la presencia de armas en las casas. De no ser así, debería estar siempre descargada, con la munición separada y en otro lugar diferente. Nunca se debe disparar un arma contra una superficie plana o dura, incluyendo el agua, ya que puede rebotar. La permisividad del uso de armas de fuego depende, en gran parte, de la legislación vigente en cada sitio y en este sentido es recomendable su control estricto y que sea lo más restrictiva posible.

MORDEDURAS DE ANIMALES

Aunque existen pocos datos estadísticos que expliquen la real incidencia de los accidentes infantiles producidos por animales, de todos es conocido que no son raros y que, sobre todo los causados por perros, pueden llegar a ser mortales. Tras las mordeduras de perros que son, sin lugar a dudas, las más frecuentes, están las de serpientes, gatos, hámster y picaduras de escorpión. Las agresiones de animales tienen una serie de características: pueden ser vectores de enfermedades, afectación psicológica del niño, que se puede sentir devorado, los niños pueden tener mayor riesgo de toxicidad, debido al aumento de la dosis de veneno por kg de peso. La toxicidad del veneno que inoculan algunos animales puede desencadenar reacciones de anafilaxia (mediada por IgE) o, en otros casos, el tóxico ejerce su acción directamente.

En el Servicio de Información Toxicológica, se registran una media del 1,83% del total de llamadas al año, casos significativos por picaduras y mordeduras de animales; sin embargo, no se debe olvidar que la mordedura más frecuente de todas es la humana. Las *mordeduras de perro* son propias de los niños menores de 6 años que juegan, a veces de forma poco controlada, con perros, muchas veces conocidos e incluso con el suyo propio, hasta que éste se vuelve agresivo y muerde. Las heridas pueden ser graves, sobre todo porque muchas veces afectan a la cara, llegando incluso a ser mortales. Existen algunas razas de perro que genéticamente tienen características más violentas y más facilidad para ser agresivos; por tanto, entrañan mayor peligro. En una revisión de 654 casos de mordeduras de perro registradas a lo largo de 10 años efectuada en nuestro medio, si bien las lesiones en niños no suelen ser graves, pueden producir secuelas estéticas faciales importantes. Se debe enseñar a los niños, sobre todo a los menores de 6 años, a no molestar a los perros, aunque sean pequeños, o al suyo propio, cuando comen o duermen, a no quitarles de la boca objetos o juguetes, a no estirarles de la cola y, en general, a no maltratarlos de ninguna forma. Hay que recomendar que no se ate a los perros con cadenas cortas ya que esto les vuelve más agresivos y a que, cuando se les pasee, se haga debidamente atados y con bozal. Los niños no deben acercarse a los perros que no conocen sin permiso de sus dueños. Estas medidas generales pueden aplicarse a gatos y otros animales domésticos. Para evitar las picaduras de escorpión o mordeduras de serpiente, hay que andar por los lugares donde se encuentran con mayor frecuencia (bosques, prados) debidamente calzados y sin remover las piedras, que son sus escondrijos habituales.

INTOXICACIONES

Actualmente, en nuestro medio, las sospechas de intoxicación suponen un 0,3% de las consultas en los servicios de urgencias de Pediatría. Afortunadamente la mayoría de veces se trata de contacto accidental con sustancias no tóxicas en la cantidad ingerida por el niño, que precisan escasa actuación del pediatra (32,5% de las sospechas de intoxicación reciben el alta sin precisar ningún tipo de exploración complementaria ni de tratamiento). Ocasionalmente, sin embargo, el contacto con un tóxico puede provocar una situación de riesgo vital y la sospecha de intoxicación sigue generando gran angustia en las familias e inseguridad en el profesional que las atiende.

En el año 2001 se recibieron en el Servicio de Información toxicológica 139.293 llamadas, de las cuales 15.965 correspondieron a fichas registradas por accidentes infantiles, es decir, requirieron un tratamiento por parte del personal que atendió la llamada. De éstas, en 7.840 los productos implicados fueron productos de limpieza, productos del hogar, cosméticos, plantas o animales. Aunque estas cifras son, de por sí, importantes, hay que tener en cuenta que no representan el total de las intoxicaciones producidas en nuestro país, ya que un gran porcentaje de las que suceden no llegan a consultar al Centro Nacional de Toxicología. El lugar donde ocurren con más frecuencia es el hogar y, por regla general, su incidencia es mayor en días laborables que en días festivos. Según los datos publicados por el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría a raíz de un estudio prospectivo multicéntrico desarrollado entre enero de 2001 y diciembre de 2002, los fármacos son globalmente el tipo de tóxico mas frecuentemente implicado en las intoxicaciones pediátricas (56% del total). Un segundo gran grupo lo forman los productos del hogar (37%) y, por detrás, están el etanol y el monóxido de carbono y otros con un 7% del total de las intoxicaciones (Figs. 25.7.4 a 25.7.7).

CLASIFICACIÓN Y PATOGENIA

En la edad pediátrica, las intoxicaciones suelen producirse de forma accidental casi en un 91% de los casos, pero no hay que olvidar otras posibilidades. Ocurren más en niños que en niñas, en proporción de 2 a 1 y, sobre todo, en edades comprendidas entre 1 y 4 años que se encuentran en el hogar. Las intoxicaciones yatrogénicas son las segundas en incidencia aunque a gran distancia de las accidentales. En este caso no existen diferencias entre sexos y la edad de mayor incidencia es alrededor del año. Factores como son la dosificación, la inmadurez de los mecanismos de excreción, labilidad metabólica e hipersensibilidad podrían explicarlo.

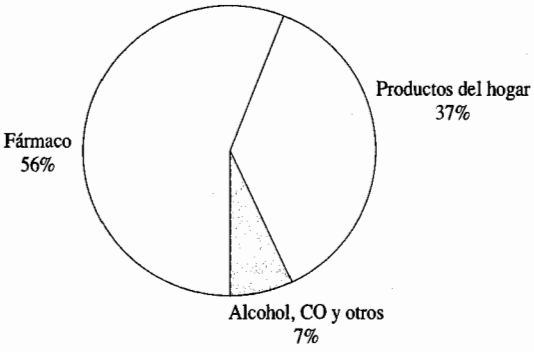


Figura 25.7.4. Tipo de tóxico en las intoxicaciones agudas pediátricas accidentales.

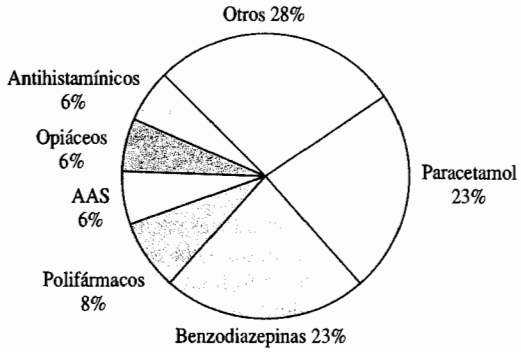


Figura 25.7.6. Fármacos implicados en las intoxicaciones accidentales.

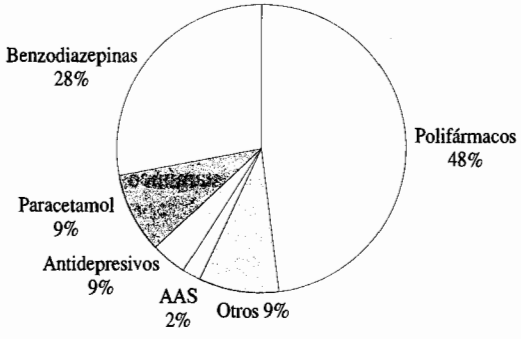


Figura 25.7.5. Tipo de fármacos en las intoxicaciones agudas pediátricas voluntarias.

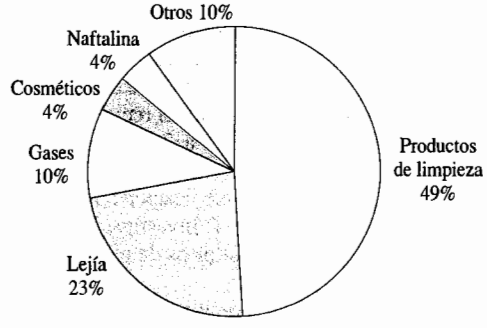


Figura 25.7.7. Productos domésticos implicados en las intoxicaciones accidentales.

Cabe la posibilidad de que un niño sea maltratado mediante la administración de sustancias tóxicas. Es una forma rara de maltrato, pero es, posiblemente, la forma más habitual de presentación del síndrome de Münchausen por poderes (véase cap. 25.11). En contadas ocasiones, la intencionalidad puede ser criminal. Finalmente, existe la posibilidad de utilizar la intoxicación como una forma de suicidio. Aunque comparativamente está, en cuanto a incidencia, a gran distancia de las accidentales, no hay que olvidar que su potencial gravedad es mayor y que, en algunas estadísticas, representa la cuarta causa de muerte entre jóvenes de 15 a 19 años. En este caso, la proporción entre varones y mujeres disminuye a 1,8:1. Las sustancias más utilizadas son los medicamentos de presentación en forma sólida o líquida (alcohol, analgésicos, antipiréticos y fármacos para el SNC) y los gases, principalmente el monóxido de carbono.

Como en todo accidente, en la intoxicación intervienen tres elementos: el niño, el tóxico y el medio: a) *el niño:* la mayoría de intoxicaciones se producen entre el año y los 4 años y ello es debido a que coincide con el período en que el niño inicia su movilidad y la necesidad de conocer, experimentar, lo que muchas veces el pequeño hace poniéndose cosas en la boca. b) *El tóxico:* la cantidad de sustancias potencialmente tóxicas que el niño tiene a su alcance y que puede ingerir es enorme. Los medicamentos son los productos ingeridos con más frecuencia. Con el tiempo, los tipos de fármacos implicados en el accidente han ido variando y, así como hace unos años los más frecuentes eran el AAS y los barbitúricos, hoy en día la ingesta de paracetamol es la primera. Los productos domésticos también son causa de intoxicación frecuente, por detrás de los fármacos. Su principal peligro reside, además del potencial efecto venenoso, de su posible causticidad. Finalmente, y de forma mucho más esporádica, se trata de gases, vegetales y otras sustancias que habitualmente no están tan al alcance de los niños. c) *El medio:* a esta edad, la casa es donde el niño pasa más tiempo y donde tiene un sinfín de sustancias a su alcance y por ello es donde ocurren más casos. Existen algunas intoxicaciones que son propias de algunos medios y raras en otros como, por ejemplo, las producidas por sustancias de uso habitual en el campo y raras en la ciudad. Está demostrado que los cambios ambientales, mudanzas, vacaciones, tensión familiar (muerte, divorcio), favorecen su aparición.

Cuadro 25.7.1. Tratamiento realizado en urgencias en los casos de intoxicaciones accidentales (Grupo de Trabajo de Intoxicaciones SEUP, Toledo 2003)

Tipo de tratamiento	%
Soporte	32,5%
Lavado gástrico más carbón activado	7,5%
Carbón activado	16,5%
Lavado gástrico	2,2%
Antídotos	4,2%
Ipeca	4,2%
Ipeca más carbón activado	3,5%

MEDIDAS INICIALES

Valoración del estado clínico

Es lo primero para establecer si requiere medidas de soporte vital (Cuadro 25.7.1). Si es así, éstas son prioritarias y no se aplicará ninguna más hasta que el paciente no se encuentre estabilizado. A partir de ese momento, debe intentarse confirmar la existencia y tipo de intoxicación. En pediatría no siempre es posible contar con la colaboración del paciente para conocer lo ocurrido. El diagnóstico es fácil cuando la familia refiere haber visto cómo el niño se llevaba a la boca determinada sustancia. Incluso en estos casos, al médico se le presentan diferentes problemas. El primero es la estimación de la cantidad ingerida, pero a éste se le añaden, en el caso de productos domésticos, que generalmente contienen más de una sustancia potencialmente tóxica o cáustica, que se desconoce la composición exacta del producto y que el etiquetado, a pesar de cumplir la normativa y legislación vigentes, es insuficiente para abordar un tratamiento con garantía.

En otros casos puede haberse encontrado al paciente junto al tóxico sin tener la certeza de que se haya producido el contacto, estando el

Cuadro 25.7.2. Teléfonos de información de las 3 sedes del Servicio de Información Toxicológica del Instituto Nacional de Toxicología

Barcelona: 93.317.44.00	Madrid: 91.562.04.20	Sevilla: 95.437.12.33

paciente asintomático o, por el contrario, es posible que no haya un antecedente claro de ingesta tóxica y la sospecha se base en la presencia de una sintomatología, sobre todo neurológica, como son obnubilación, coma, agitación psicomotriz, delirios o convulsiones. En estos casos los exámenes de laboratorio pueden ser útiles. También hay que tener en cuenta que existen intoxicaciones potencialmente graves que pueden cursar con sintomatología inicial leve como, por ejemplo, las producidas por paracetamol. Éste es, junto a las benzodiazepinas, el fármaco mayormente implicado en las intoxicaciones accidentales en pediatría según la propia experiencia (Fig. 25.7.6).

En cualquier caso, es importante realizar una *anamnesis* dirigida a conocer datos sobre: 1) tipo de tóxico, cantidad y tiempo transcurrido desde la exposición, vía de entrada. Si la posible exposición ha sido a un tóxico no conocido, es importante obtener el recipiente que contenga la sustancia tóxica, para intentar identificarla. 2) Presencia de síntomas tras la ingestión y medidas terapéuticas previas. 3) Antecedentes patológicos de interés (intoxicaciones anteriores, medicación habitual, patología cardíaca, renal, hepática o psiquiátrica). 4) Investigación de circunstancias concurrentes: restos del tóxico, envoltorios de medicamentos, notas de despido.

La *exploración clínica* debe ser completa y exhaustiva haciendo especial énfasis en el estado neurológico, aspecto de la piel (cianosis, color rojo cereza, ictericia), tamaño de las pupilas (miosis, midriasis), temperatura (hipo o hipertermia), tensión arterial, frecuencia cardíaca (arritmias, bradi o taquicardia), frecuencia respiratoria (hiper o hipoventilación) ya que, en función de los trastornos observados, cabe orientar el tipo de sustancia ingerida.

Exámenes complementarios

Laboratorio. Las *pruebas hematológicas y bioquímicas básicas* habitualmente no son de gran ayuda dada su inespecificidad, pero pueden identificar la integridad de la función hepática y renal, y sus valores basales sirven de control evolutivo. Por ello y siempre según el criterio clínico, se solicitan hemograma y pruebas de función hepática y renal. Sólo en determinados casos hay parámetros analíticos que pueden orientar el diagnóstico: glicemia en intoxicaciones por hipoglicemiantes; hiperkaliemia en intoxicaciones por digital o cloroquina; acidosis metabólica por ingesta de metanol, etilenglicol, fenformina, isoniazida o salicilatos; elevación del anión gap (> 12 mEq/L) sugiere la presencia de ácidos de origen endógeno (lactato) o exógeno (salicilatos, alcoholes, isoniazida, paraldehído, tolueno, Fe). La *analítica toxicológica* urgente puede ser de gran ayuda para indicar el tratamiento a utilizar. Existen pruebas del tipo de un test inmunológico rápido (Triage®) para la detección cualitativa en orina de metadona, benzodiazepinas, cocaína, anfetamina, opiáceos, barbitúricos, tetrahidrocanabinol y antidepresivos tricíclicos. También existe la posibilidad de un diagnóstico rápido mediante otros métodos de diferentes sustancias. En algunas ocasiones, los valores del laboratorio son necesarios para iniciar o no el tratamiento y para monitorizar la evolución (paracetamol, AAS). El *análisis toxicológico* no urgente se solicitará para confirmar un diagnóstico de presunción o por imperativo médico-legal o para controlar la evolución y eficacia del tratamiento. Se puede solicitar información adicional en el Servicio de Información Toxicológica (Cuadro 25.7.2).

Radiología. La radiografía de tórax es necesaria ante cualquier intoxicación que curse con obnubilación o coma y en casos que pueden presentar edema pulmonar no cardiogénico (narcóticos, gases tóxicos, salicílicos); también puede mostrar un neumomediastino por perforación digestiva alta por cáusticos. La radiografía abdominal puede mostrar opacidades indicativas de ingesta de comprimidos con Fe, ClK, mercurio, bismuto, talio u otros cuerpos extraños no inertes (pilas).

Cuadro 25.7.3. Lavado gástrico

Sonda orogástrica
- Lactantes: 12 French
- Niños: 16-28 French
- Adolescentes: 30-40 French

Procedimiento
- Si hay coma, convulsión o riesgo de ellas: realizar intubación endotraqueal previa
- Paciente en decúbito lateral izquierdo y Trendelenburg
- Comprobar situación de la sonda
- Utilizar suero fisiológico: 10-15 mL/kg/ciclo (máximo 200 mL)
- Recoger la primera muestra para análisis toxicológico
- Continuar hasta obtener solución de lavado limpia
- Posteriormente, añadir carbón activado

Contraindicaciones
- Cáusticos
- Objetos punzantes o cortantes
- Hidrocarburos
- Diátesis hemorrágica intensa (relativa)
- Ha transcurrido demasiado tiempo

ECG. Interesa en intoxicaciones por productos desconocidos o capaces de producir arritmias, como los antidepresivos tricíclicos, digoxina, calcioantagonistas, fenotiazinas y antihistamínicos.

TRATAMIENTO

Hay que establecer un orden de prioridades:

1. *Reanimación:* en caso necesario se aplicarán las medidas de reanimación cardiopulmonar habituales (véase cap. 27.8). Sin embargo, conviene hacer una serie de consideraciones especiales en casos de intoxicaciones que, por orden de importancia, son: la obstrucción de las vías aéreas superiores es la primera causa de muerte del intoxicado agudo en el medio extrahospitalario; por tanto, se ha de asegurar su permeabilidad. En cuanto a la función respiratoria, la hipoventilación se asocia a la mayoría de sustancias depresoras del SNC y así, si se debe a sobredosis de opiáceos, la mejor reanimación es el antídoto naloxona (Naloxona® 0,01 mg/kg EV, que se puede repetir a los 10 minutos). En casos de sobredosis por benzodiazepinas puede ser útil la administración de flumazenil (Anexate® 0,25 mg EV en bolus cada minuto hasta obtener respuesta verbal con un máximo de 1,5 mg). En un paciente en coma, especialmente sin focalidad, y habiéndose descartado otras etiologías más evidentes, sospechando un coma tóxico, incluso sin conocer el tóxico inductor del coma, se ha de administrar de forma secuencial y en ausencia de respuesta: glucosa (Glucosmon R-50® 0,5-1 g/kg EV) o glucagón (Glucagon-Gen Hypokit® 1 mg jeringa, 1 mg IM), naloxona y flumazenil.
2. *Disminución de la absorción del tóxico:* la actitud terapéutica será diferente según la vía de entrada del tóxico: si es por vía oftálmica, lavado conjuntival con agua o suero fisiológico durante 15 minutos; si es por vía cutánea, quitar la ropa y lavado de la piel con agua y jabón o disolvente específico, si se conoce; vía pulmonar: separar al paciente del ambiente tóxico; vía oral: es el 90% de los casos, y hay varias opciones:
3. *Descontaminación gastrointestinal a través de lavado gástrico.* Con este procedimiento no se recupera más del 30% de la cantidad ingerida y no se han encontrado diferencias en la evolución de los pacientes tratados sólo con carbón activado con los tratados con lavado gástrico seguido de carbón activado. Su indicación debe reservarse para casos muy concretos. Entre ellos se incluye: la ingesta de sustancias muy tóxicas o en cantidades muy elevadas (siempre que no hayan transcurrido más de 60 minutos); ingesta de tóxico no susceptible de ser absorbido por el carbón activado e ingesta de altas dosis de tóxicos con evacuación gástrica retardada, como los salicílicos, anticolinérgicos, tricíclicos, narcóticos y fenotiazinas en los que puede ser útil a pesar de haber pasado 8 horas tras la ingesta (Cuadro 25.7.3). *Inducción del vómito:* cada vez más en desuso. Tiene el inconveniente del tiempo de espera hasta que los eméticos actúan y que la apo-

Cuadro 25.7.4. Empleo del jarabe de ipecacuana

Dosis
- 6-12 meses: 5-10 mL
- 1-12 años: 12-15 mL
- Más de 12 años: 30 mL

Administración
- Por vía oral
- Con varios vasos de agua (10-20 mL/kg)
- Mantener sentado al paciente
- Repetir a los 30 minutos si no ha vomitado, en mayores de 1 año

Contraindicaciones
- Edad menor de 6 meses
- Depresión neurológica o convulsiones
- Diátesis hemorrágica (cirrosis, trombopenia)
- Ingesta de objetos punzantes o cortantes
- Ingesta de tóxicos que producen convulsiones o depresión del SNC
- Ingesta de cáusticos, petróleo o derivados
- Alta toxicidad: lavado gástrico sin pérdida de tiempo

morfina es un derivado opiáceo. Si se considera su utilización se puede inducir mediante jarabe de ipecacuana (Ipecacuana jarabe®) (Cuadro 25.7.4) o bien, apomorfina (0,1 mg/kg SC).

Carbón activado (Carbón activo®): uno de los agentes más eficaces e inocuos para reducir la absorción de un tóxico (Cuadro 25.7.5). Actualmente es el tratamiento de elección en la mayoría de casos. Actúa por tres mecanismos: 1) adhesión directa al tóxico a lo largo de todo el intestino; 2) favorece el paso de la sustancia tóxica desde la circulación sanguínea hasta la luz intestinal, y 3) bloquea la reabsorción que se produce en la circulación enterohepática. Su mayor efectividad se observa cuando se utiliza en intervalos inferiores a 75 minutos tras la ingesta del tóxico. Su vía de administración idónea es por vía oral, aunque puede verse limitada por su aspecto; su sabor puede enmascarase al mezclarlo con zumos de fruta, chocolate o bebidas de cola. La administración por sonda nasogástrica es una alternativa, pero incrementa notablemente la aparición de complicaciones, como la aspiración pulmonar y neumonitis. Algunos estudios han evaluado los beneficios de disponer de carbón activado en el hogar para facilitar su administración precoz. Para que esta medida sea eficaz, los padres o tutores deben haber recibido las instrucciones o el entrenamiento suficiente.

4. *Contrarrestar la acción tóxica mediante el uso de antídotos.* Hay que tener en cuenta que su administración, en algunas intoxicaciones, puede ser muy útil, pero sólo hay un número reducido de ellos. Por otro lado, han de tener una indicación estricta, ya que algunos tienen toxicidad propia (Cuadro 25.7.6).
5. *Incrementar la excreción del tóxico.* Se puede tratar, en primer lugar, de una *diuresis forzada*, útil en casos en que el tóxico se elimine prioritariamente por vía renal. Se consigue mediante un aumento del filtrado glomerular (aumento de la volemia) y una disminución de la reabsorción tisular (con diuréticos o manipulando el pH urinario). Su práctica requiere unos controles mínimos hemodinámicos (diuresis, tensión arterial y frecuencia cardíaca). Se suele conseguir aumentando 1,5-2 veces las necesidades basales y, a veces, se puede añadir manitol o furosemida. Una pauta de diuresis forzada se presenta en el Cuadro 25.7.7. Se considera que se consigue una diuresis forzada cuando se genera una producción de orina superior a 3 mL/kg/h. Las contraindicaciones serían las situaciones de choque, trastornos de la función renal, tóxicos no eliminables por vía renal, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y edema cerebral. La diuresis forzada neutra sería útil en intoxicaciones por litio, metotrexato, bromo, talio, paraquat y amanitinas; la alcalina en barbitúricos de acción larga y salicilatos, mientras que la diuresis forzada ácida ha quedado obsoleta. Otro método es la *depuración extrarrenal*. Se utiliza en intoxicaciones que amenazan la vida y en caso de fármacos dializables o de tóxicos con escaso aclaramiento debido a afecciones renales o hepáticas. Se dispone de los siguientes métodos: hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemoperfusión, hemofiltración, hemodialfiltración, plasmaféresis y exaguinotransfusión.

Cuadro 25.7.5. Carbón activado

Dosis
Niños: 1 g/kg
Adultos: 60-100 g

Procedimiento
- Administrar después del vómito o el lavado
- Diluir en agua a una concentración del 25%
- Administrar por vía oral o sonda gástrica
- Pueden repetirse dosis sucesivas (cada 4-6 horas) si el estado clínico o analítico (persistencia de niveles elevados de tóxico) así lo indica

Contraindicaciones
- Obstrucción intestinal
- Cáusticos, petróleo y derivados, alcohol
- Hierro, ácido bórico, cianuro, litio, insecticidas y ácidos minerales
- Siempre que exista un antídoto oral específico

Intoxicación salicílica

Actualmente antitérmicos, como los salicilatos, han pasado a ser menos frecuentes como causa de intoxicación. En el estudio multicéntrico llevado a cabo por el grupo de trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, el 88,5 de las intoxicaciones por antitérmicos fueron por paracetamol. La dosis tóxica de AAS oscila entre 150-300 mg/kg/día. Se han visto intoxicaciones graves con dosis única de 120 mg/kg. En realidad, más que la dosis ingerida, lo que realmente va a tener importancia a la hora del diagnóstico y del tratamiento va a ser la cifra de salicilemia que depende, sobre todo, de la dosis ingerida pero también de otros factores como enfermedades renales, hepáticas, trastornos hidroelectrolíticos, la propia fiebre, etc. Lo aconsejable cuando no existe una monitorización frecuente de la salicilemia es no pasar de 60-70 mg/kg/día.

Niveles elevados de salicilemia producen, en primer lugar, una estimulación del centro respiratorio provocando un aumento de la frecuencia respiratoria y una disminución de la $PaCO_2$. Seguidamente, por un trastorno a nivel mitocondrial de la fosforilación, se estimula el metabolismo oxidativo, apareciendo calor (que se manifiesta como fiebre) y un aumento de CO_2. Como consecuencia, disminuye la $PaCO_2$, el bicarbonato y se eleva el pH sanguíneo. En los niños pequeños, debido a sus características metabólicas, se producen ácidos orgánicos, acidosis metabólica, cetonuria y cetonemia. La acción local del AAS produce irritación gástrica, que se manifiesta con vómitos y alteraciones hemorrágicas por esta acción local y por la presencia de trastornos de la coagulación. Los vómitos, el estado hipermetabólico y la pérdida de agua renal para eliminar los solutos explican la deshidratación.

Manifestaciones clínicas. Aparecen prontamente y dependen de los niveles de salicilemia. De acuerdo con éstos y el tiempo transcurrido, se clasifica la gravedad del proceso y las medidas terapéuticas. En la Figura 25.7.8 aparece el *nomograma de Done*, que correlaciona estos datos. Con ingestas inferiores a 150 mg/kg no esperamos manifestaciones clínicas. Ingestas superiores a 500 mg/kg pueden ser mortales. A las 2-4 horas de haber tomado el fármaco, si es única, aparecen molestias gastrointestinales, vómitos, hiperpnea, reducción de la agudeza auditiva y los signos propios que el ion salicílico provoca a distintos niveles en función de la gravedad del cuadro. Cabe destacar, entre otras, las siguientes alteraciones: hipoglucemia clínica, hipokaliemia e hipocalcemia; alteraciones neurológicas como agitación, vértigo, delirio y alucinaciones; problemas cardiovasculares, como taquicardia, hipotensión y arritmias; fallo renal, signos de hepatitis y, finalmente, manifestaciones hemorrágicas por hipoprotombinemia y disfunción plaquetaria.

Las *pruebas complementarias* serán necesarias para corroborar el diagnóstico, para conocer la gravedad, para instaurar tratamiento y para establecer el pronóstico. Los niveles de salicilemia y el nomograma de Done establecerán la necesidad o no de terapéutica. Alteraciones típicas son acidosis metabólica con anión GAP aumentado, cuerpos reductores en orina positivos y, por lo general, hiperglucemia, cetonemia, cetonuria y alteraciones iónicas. Como ya se ha citado, las pruebas de coagulación también pueden alterarse.

Cuadro 25.7.6. Relación de antídotos y tóxicos en los que está indicada su aplicación

Antídoto (nombre comercial)	*Principio activo*	*Presentación*	*Tóxico*
Agua albuminosa	Agua albuminosa	Frasco 250 mL (1,5 g)	Metales, ácidos y álcalis fuertes
Akineton ampollas	Biperideno lactato	Ampolla 5 mg/1 mL	Metoclopropamida
Almidón	Almidón	Frasco 500 mL (50 g)	Yodo
Anexate ampollas	Flumazenilo	Ampolla 0,5 mg/5 mL	Benzodiazepinas
Anticholium ampollas	Fisostigmina	Ampolla 2 mg/5 mL	Anticolinérgicos, antidep. tricíclicos
Antidotum thallii	Azul de Prusia	Cápsulas 500 mg	Talio
Atropina 1 mg ampollas	Sulfato de atropina	Ampolla 1 mg/1 mL	Colinérgicos, carbamatos
Azul de metileno 1% ampollas	Azul de metileno	Ampolla 100 mg/10 mL	Metahemoglobina
Benadon 300 mg ampollas	Piridoxina	Ampolla 300 mg/2 mL	Isoniazida
Bicarbonato sódico	Bicarbonato sódico	Frasco 500 mL (50 g)	Hierro
Calcium 10% 5 mL ampollas	Gluconato cálcico	Ampolla 0,6875 g/5 mL	Magnesio, oxalatos, antagonistas Ca
Carbón activo	Carbón activo	Frasco 500 mL (50 g)	Antídoto universal. No en cáusticos
Cebion 1 g sobres	Ácido ascórbico	Sobre 1 g	Metahemoglobina
Complecal ampollas	Edetato cálcico disódico	Ampolla 0,935 g/5 mL	Plomo
Contrathion vial	Pralidoxima	Vial 200 mg	Insecticidas fosforados
Desferin 0,5 g vial	Desferrioxamina	Vial 0,5 g	Hierro
Digitalis antidot B.M.	Digitalis antidot B.M.	Ampolla 80 mg	Digital
Dimercaprol ampollas	Dimercaprol (BAL)	Ampolla 50 mg/1 mL	Plomo, mercurio, arsénico
Fluimucil antídoto 20% vial	Acetilcisteína	Vial 2 g/10 mL	Paracetamol
Fluimucil 200 mg sobres	Acetilcisteína	Sobre 200 mg	Paracetamol
Fuller's Earth	Tierra de Fuller	Bote 60 g	Paraquat
Glucagon-gen 1 mg jeringa	Glucagón	Jeringa 1 mg/1 mL	Insulina
Glucosmon R-50 ampollas	Glucosa	Ampolla 10 g/20 mL	Hipoglucemia
Heparina 1% vial	Heparina sódica	Vial 1% (1.000 UI/mL)	Aminocaproico
Heparina 5% vial	Heparina sódica	Vial 5% (5.000 UI/mL)	Aminocaproico
Hodernal solución	Aceite de parafina	Frasco 4 g/5 mL	Aceite de motor
Ipecacuana jarabe	Ipecacuana	Frasco 60 mL	Utilizar como inductor del vómito
Kelocyanor ampollas	Edatato dicobáltico	Ampolla 300 mg/20 mL	Cianuro
Konakion ampollas	Fitomenadiona	Ampolla 10 mg/1 mL	Cumarínicos
Leche en polvo descremada	Leche en polvo descremada	Bote	Formaldehído, taninos
Naloxone ampollas	Naloxona	Ampolla 0,4 mg/1 mL	Opiáceos
Neostigmina ampollas	Neostigmina	Ampolla 0,5 mg/1 mL	Curarizantes anticolinérgicos
Permanganato potásico polvo	Permanganato potásico	Frasco 500 mL (100 mg)	Fósforo blanco
Protamina 1% vial	Protamina	Vial 50 mg/5 mL	Heparina
S. antibot. A+B Pasteur	Suero antibotulínico	Vial 20 mL serum A+B	Toxina botulínica
Suero antibot. Pasteur E	Suero antibotulínico	Vial 20 mL serum E	Toxina botulínica
Suero fisiológico	Cloruro sódico	Frasco 500 mL	Bromuros
Suero IPSER Pasteur	Suero antiofídico	Jeringa 5 mL	Veneno ofidios
Sufortanon comprimidos	Penicilamina	Comprimidos 250 mg	Oro, cobre, cinc, metales pesados
Sulfato magnésico polvo	Sulfato magnésico	Frasco 500 mL (30 g)	Sales de bario solubles
Sulmetin simple EV ampollas	Sulfato magnésico	Ampolla 1,5 g/10 mL	Sales de bario solubles
Thioctacyd ampollas	Ácido tióctico	Ampolla 100 mg/4 mL	Cianuro
Unicilina 1 millón vial	Penicilina G sódica	Vial 1.000.000 UI	*Amanita phalloides*
Vitamina C 1 g ampollas	Ácido ascórbico	Ampolla 1 g/5 mL	Metahemoglobina

Cuadro 25.7.7. Pauta de diuresis forzada*

- Suero fisiológico: 10 mL/kg en la 1ª hora
- Suero glucosado al 5%: 10 mL/kg en la 2ª hora
- Suero fisiológico: 10 mL/kg en la 3ª hora
- Manitol al 10%: 10 mL/kg en la 4ª hora

En caso de diuresis forzada alcalina se añaden 5 mL/kg de bicarbonato 1/6 M en la 1ª hora

*Diuresis superior a 3 mL/kg/hora.

Tratamiento. Como en cualquier caso, las medidas de soporte vital, si son necesarias, son prioritarias: ventilación mecánica si hay depresión respiratoria, sedación de las convulsiones si hay, medidas generales en caso de coma, corrección del choque. Una vez estabilizado el paciente, las primeras medidas irán destinadas a disminuir, si es posible, la absorción mediante la administración de carbón activado; esta maniobra constituye el tratamiento inicial, especialmente si el paciente se presenta dentro de una hora postingesta aunque, por el enlentecimiento gástrico que se origina, hay autores que lo consideran hasta las cuatro horas postin-

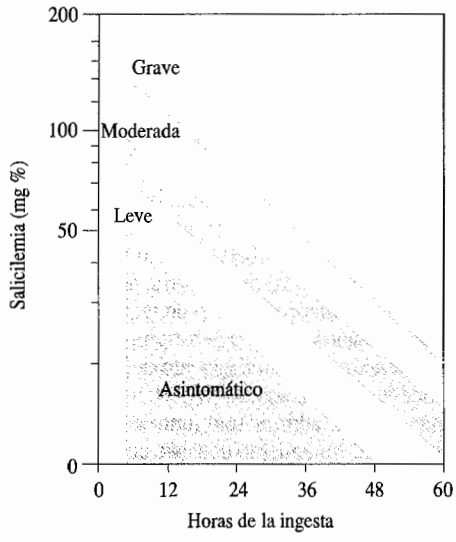


Figura 25.7.8. Nomograma de Done para calcular la gravedad de la intoxicación a partir de la salicilemia.

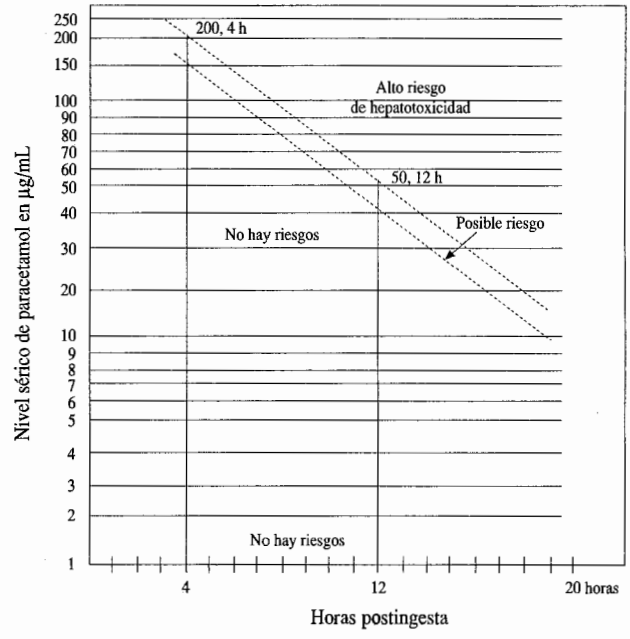


Figura 25.7.9. Nomograma para valorar la toxicidad hepática por paracetamol.

gesta. El lavado gástrico no debe emplearse de manera sistemática ya que no hay pruebas seguras de que su uso mejore el resultado clínico y puede causar importante morbilidad. Tampoco hay pruebas de la utilidad del jarabe de ipecacuana. Como metas terapéuticas específicas en la intoxicación salicílica, se incluyen la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y el aumento de la excreción renal de salicilatos de 10 a 20 veces incrementando el pH urinario de 5 a 8. Si hay hemorragia, debe administrarse vitamina K e incluso puede ser necesario administrar sangre y/o plaquetas. En los casos en que el coma no revierte con las medidas habituales, se considerará la depuración mediante técnicas como la hemodiálisis, hemoperfusión con carbón, diálisis peritoneal, exanguinotransfusión de doble volumen o la hemodialfiltración veno-venosa continua.

Intoxicación por paracetamol

El paracetamol es, posiblemente, el antitérmico más usado en pediatría. Este hecho, unido a su presentación en forma líquida para niños, hace que sea una de las intoxicaciones más frecuentes. Aunque existen diferencias de tipo personal, clásicamente se consideran como dosis tóxicas las superiores a 150 mg/kg. Recientemente, algunos autores han propugnado no considerar cifras tóxicas si no se sobrepasan los 200 mg/kg. Para valorar la posible gravedad de una ingesta, lo que realmente interesa son los niveles plasmáticos del fármaco. Un nomograma (Fig. 25.7.9) relaciona los niveles en sangre y el tiempo transcurrido con la posible gravedad. Una vez ingerido, el paracetamol sigue 3 vías: un 5% aproximadamente se elimina por la orina sin metabolizar; un 90% pasa al hígado, donde es conjugado y, en forma de glucurónido o sulfato, se elimina por la orina; finalmente, el 5% restante se oxida en el hígado a través del sistema P450, siendo el metabolito resultante el N-acetil-p-benzoquinonamina (NAPQI) el cual se une, mediante conjugación al glutatión, convirtiéndose en un producto no tóxico. Cuando se recibe una dosis tóxica, la vía de metabolización del sulfato se agota rápidamente por lo que se tiene que utilizar la del glutatión. Cuando las necesidades de glutatión superan la capacidad de síntesis hepática es cuando aparecen en sangre los productos tóxicos.

Manifestaciones clínicas. Se han descrito intoxicaciones crónicas aparecidas por el uso continuado de paracetamol a dosis superiores a las recomendadas. En estos casos el nomograma sirve para valorar la situación y la sintomatología es igual aunque de presentación menos grave. Los síntomas son consecuencia de la hepatotoxicidad ejercida por los productos no metabolizados sobre el hígado. Pueden empezar con náuseas y vómitos. Tras 24-48 horas después de la ingesta se elevan las transaminasas, la bilirrubina, y se altera el tiempo de protrombina. Si el cuadro progresa irán apareciendo las manifestaciones de la necrosis hepática con ictericia progresiva, dolor de costado, hemorragias, letargia, confusión y coma. El momento en que las manifestaciones clínicas son máximas se sitúa entre el 3 y 4º día y la muerte por necrosis hepática puede sobrevenir entre el 4º y el 18º día.

Tratamiento. Algunas medidas clásicas para evitar la absorción en caso de posible intoxicación (lavado gástrico, catártico) se han mostrado poco útiles y pueden tener efectos secundarios. Sólo el uso de carbón activado está justificado en aquellos casos en que se tenga constancia de una dosis claramente tóxica y no hayan transcurrido más de 75 minutos desde la ingesta. En el caso de certeza de intoxicación la piedra angular en el tratamiento es el uso del antídoto específico por vía endovenosa, la N-acetilcisteína (NAC); precursor metabólico del glutatión, actúa rellenando sus depósitos hepáticos y conjugándose con la NAPQI, con lo que anula su efecto hepatotóxico.

Intoxicación por ibuprofeno

Por ser más reciente su introducción, no existen demasiados casos de intoxicación descritos. Su mecanismo de acción reside en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, inhibiendo la ciclooxigenasa. Tras la ingesta se une a las proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado. Sus metabolitos, al igual que el ibuprofeno, son ácidos y, a causa de ello, la presencia de dosis elevadas del producto favorece la aparición de acidosis. La inhibición de las prostaglandinas provoca toxicidad renal.

Manifestaciones clínicas. Se requieren dosis superiores a 200 mg/kg para que se empiecen a manifestar síntomas, como cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diplopía. Por encima de 400 mg/kg pueden aparecer graves manifestaciones a nivel del SNC, hemorragia gástrica, bradicardia, hipotensión, acidosis metabólica e insuficiencia renal.

Tratamiento. Las primeras medidas van destinadas a disminuir, si es posible, la absorción mediante el lavado gástrico o la provocación del vómito. Si ésta ya se ha producido, una correcta hidratación y un tratamiento sintomático con vigilancia de las funciones hepática y renal es lo único necesario. Ni la alcalinización de la orina ni la hemodiálisis son de utilidad.

Intoxicación por isoniazida

La gravedad del cuadro clínico, que puede incluso conducir a la muerte, depende de la dosis ingerida y de la capacidad de acetilación del paciente. Hay que tener presente que un 60% de personas de raza blanca son acetiladores lentos y ello puede favorecer la aparición del efecto

tóxico. La ingestión masiva provoca una caída de los niveles de piridoxina en sangre y tejidos, mediante la producción de hidrazonas y bloqueo de la enzima piridoxal-fosfato y la alteración del metabolismo del GABA. Da lugar también a una acidosis metabólica. Los síntomas aparecen antes de las 4 horas de haberlo tomado. Los principales son vómitos, náuseas, alteraciones visuales, vértigos, dislalia, seguidos de un cuadro de convulsiones generalizadas, de difícil control, que evolucionarán hacia el coma profundo, la hipotensión marcada y la muerte.

Tratamiento. En un primer momento se tratará de evitar la absorción mediante provocación del vómito o lavado gástrico. Si el paciente está estable y mantiene funciones vitales se instaurará una perfusión con diuresis osmótica. Las convulsiones se tratarán de forma habitual evitando el uso de las hidantoínas, puesto que la isoniazida inhibe su metabolismo. Hay que añadir vitamina B_6 a dosis de 1 g de piridoxina por cada gramo de isoniazida ingerido. Si la intoxicación es grave y existe peligro vital se pensará en la diálisis peritoneal, hemodiálisis o la exanguinotransfusión.

Intoxicaciones medicamentosas menos frecuentes

Fenotiazinas. La sintomatología comprende enrojecimiento facial, que contrasta con una zona de palidez peribucal; frecuente contractura tónica del orbicular de la boca (postura especial, como para silbar u "hociquito"); afectación de los músculos facial, glosofaríngeo e hipogloso con dificultad para hablar, disfagia, mirada fija y boca torcida; estado contractural, doloroso, con cierta predilección por la musculatura distal de las extremidades (imposibilidad de abrir el puño); fenómenos extrapiramidales frecuentes (temblor de extremidades, amimia, rigidez, "facies de máscara"). En los casos graves se produce un coma, que sugiere un estado de sueño normal, pero en el que inciden a veces crisis comiciales tonicoclónicas, hipotensión, taquicardia, hipotermia, opistótonos, miosis (no constante) y trastornos respiratorios graves con cianosis, que ocasionan la muerte, si es que no la ha producido antes un choque vasomotor. En algunos niños se asocian exantema, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis e incluso una ictericia por colestasis con hipoprotrombinemia. La dosis tóxica oscila entre 15 y 20 mg/kg.

Tratamiento. El lavado gástrico debe ir seguido de un purgante salino. Es preciso: mantener permeables las vías aéreas y luchar contra la hipotermia; perfusión (suero glucosalino y glucosado hipertónico para incrementar la eliminación del fármaco y, al mismo tiempo, mejorar el volumen sanguíneo y la hipotensión neurogénica); analépticos, de preferencia cafeína, muy efectiva en estas intoxicaciones (5-15 mg/kg SC); difenhidramina y fármacos antiparkinsonianos (para controlar las principales manifestaciones de esta intoxicación, destacando el biperideno); hidroxicina es también útil a dosis de 15-40 mg IM.

Benzodiazepinas y tranquilizantes. Bromazepam, diazepam, flunitrazepam, larazepam, nitrazepam, etc., son de uso común en adultos como ansiolíticos e hipnóticos. La dosis tóxica oscila entre 0,001 y 0,007 g/kg, produciendo en las formas graves hipotensión arterial, parada respiratoria y coma. La administración previa de barbitúricos potencia el efecto depresor respiratorio. El *tratamiento* consiste en practicar lavado gástrico o provocar el vómito; intubación y respiración asistida, diuresis osmótica, etc., siendo el antagonista el "flumazenil" (Anexate®). Entre los derivados del propandiol (carbamatos), la sustancia tipo es el meprobamato, pero existen multitud de derivados. La intoxicación comienza con un estado de embriaguez, somnolencia, hipotonía muscular, reflejos disminuidos o ausentes, midriasis (a veces miosis) y se puede llegar al coma. Para su tratamiento, se tratará de eliminar el tóxico por las medidas habituales. De los derivados del difenilmetano, el representante más genuino es la hidroxicina (Atarax®), cuya intoxicación comienza con vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, hipotensión arterial, hipotonía muscular, estado de embriaguez, hasta depresión respiratoria.

Fármacos antidepresivos. Los tricíclicos, como la imipramina y derivados, se han utilizado para el tratamiento de la enuresis nocturna (véase cap. 22.12). La intoxicación aguda viene presidida por manifestaciones neurológicas y cardiovasculares. En el primer caso se puede llegar al coma en las primeras seis horas tras la ingesta. Puede haber midriasis bilateral y la hipertermia es un signo de mal pronóstico. Las convulsiones son frecuentes. Las complicaciones cardiovasculares consisten en trastornos del ritmo y de la conducción: taquicardia sinusal, trastornos de la conducción auriculoventricular e intraventricular, hiperexcitabilidad miocárdica e incluso se puede llegar al choque, fibrilación ventricular y paro cardíaco. También aparecen temblores con disartria, sequedad de boca, sudoración, taquicardia, retención urinaria, estreñimiento y trastornos visuales.

Conducta terapéutica. Lavado gástrico, incluso aunque hayan pasado 12 horas, diuresis osmótica poco eficaz; para posibles convulsiones, barbitúricos de acción rápida (pentobarbital). En los casos graves se recurrirá a la intubación y asistencia respiratoria, así como la corrección de los trastornos cardiovasculares. En caso de taquicardia sinusal se administra un anticolinesterásico, como la neostigmina (prostigmina). Con los *inhibidores de la monoamino-oxidasa* la intoxicación suele ser leve: hipotensión ortostática y, a veces, accesos hipertensivos. Las intoxicaciones graves ocurren cuando se administran junto con otros fármacos, como derivados tricíclicos. El tratamiento consiste en lavado gástrico, diuresis osmótica neutra y asistencia respiratoria. Con el *carbonato de litio* se aprecian de una forma pasajera: vértigos, temblor, trastornos digestivos, debilidad muscular, síndrome poliúrico-polidípsico, bocio y aumento de peso. En caso de intoxicación puede haber: trastornos sensoriales, ataxia, convulsiones y coma. En su tratamiento es preciso eliminar el tóxico (lavado gástrico), diuresis osmótica neutra, asistencia respiratoria, medicación anticonvulsionante y administración de cloruro sódico.

Opiáceos. En pediatría interesa especialmente la intoxicación por *codeína* o metilmorfina, ya que los lactantes presentan una conocida sensibilidad a este medicamento. La dosis tóxica es de 1-2 mg por kg de peso. *Clínica:* período de excitación inicial (facies roja, mirada brillante, miosis intensa, lucidez de ideas, sudoración, acúfenos, hiperestesias sensoriales, auditivas y visuales, taquicardia, pulso lleno, gran excitación e incluso convulsiones), seguido de otro de depresión con pulso débil e irregular, hiporreflexia o arreflexia, hipotermia, oliguria, miosis, que se convierte en midriasis en los estadios finales y alteraciones de la respiración, que adopta un ritmo de Cheyne-Stokes. La muerte se produce por parada respiratoria con convulsiones previas.

Tratamiento. Lavado gástrico con solución de ácido tánico al 5% o permanganato potásico al 1/2.000, dejando después en el estómago sulfato sódico (para acelerar el tránsito) y carbón medicinal. Como antagonista se emplea la naloxona por vía EV, IM o SC a dosis de 5-10 µg por kg. Es preciso acelerar la diuresis con soluciones EV hipertónicas (suero glucosalino mezclado con glucosado hipertónico) y vigilar la función respiratoria (respiración controlada, oxígeno, aspiración de mucosidades).

Psicoestimulantes. Con anfetamina, pemolina y similares, las intoxicaciones graves se traducen por: náuseas, diarrea, vómitos, hipertermia, disnea, pulso arrítmico, agitación psicomotora, convulsiones y coma con muerte por parálisis bulbar. *Tratamiento.* Vómito o lavado gástrico; perfusión, sedante de acción breve (en caso de agitación o convulsiones), respiración controlada. Se ha ensayado con éxito el uso de haloperidol y clorpromazina.

Antihistamínicos. Constituyen un grupo de fármacos muy variados y difíciles de clasificar. El cuadro clínico comienza con náuseas, sequedad de boca, somnolencia, taquicardia, midriasis, cefaleas, etc. Si la intoxicación es grave aparecen temblores, alucinaciones, estupor, hipertermia, excitación, presentándose también convulsiones y coma. La muerte sobreviene por parálisis bulbar. *Terapéutica.* Lavado gástrico, estimulación de la diuresis y tratamiento sintomático.

Atropina y derivados. Se produce con frecuencia una intoxicación accidental, pero también por sobredosificación o idiosincrasia. Las manifestaciones clínicas son las mismas con los derivados de síntesis que con los alcaloides naturales y aparecen en los primeros 40 minutos: dificultades en la micción, distensión abdominal e hipertermia; a veces movimientos coreiformes y convulsiones; otros síntomas dependen de la parálisis del parasimpático: taquicardia, hipertensión, midriasis con parálisis de la acomodación, disminución de secreciones, vaso-

dilatación periférica (enrojecimiento facial). En los casos graves se presenta un estado, como de embriaguez con alucinaciones y crisis de furor. La muerte sobreviene con parálisis respiratoria. La dosis tóxica oscila entre 0,05 mg/kg y 0,1 mg/kg. La dosis mortal para la atropina se estima en 10 mg.

Tratamiento. Se procederá a: lavado gástrico, empleando tanino (con los alcaloides forma tanatos); pilocarpina como antagonista, a dosis de 0,5 mg por vía subcutánea, que se puede repetir cada media hora, hasta que se inicie la desaparición de la sintomatología (también son útiles la prostigmina o Mestinón®); en los casos leves, para calmar la excitación es conveniente un sedante suave pero, si la intoxicación es intensa o hay convulsiones, habrá que administrar barbitúricos de acción breve; abundantes líquidos por vía endovenosa, para acelerar la eliminación del tóxico; un colirio de eserina alivia las molestias de la visión. En caso de hipertermia están indicados envolturas frías y fenotiazínicos; para la taquicardia se deben utilizar betabloqueantes (propranolol).

Teofilina. La intoxicación puede ser accidental (al ingerir jarabes que llevan este medicamento), pero es más frecuente yatrogénica (sobredosificación). Se recomienda por algunos no sobrepasar los 5 mg/kg por dosis con un máximo de tres dosis (véase cap. 16.12 de asma bronquial). El intervalo entre las tomas debe ser, por lo menos, de 8 horas, pues existe acumulación del fármaco. Se ha de tener en cuenta la sensibilidad especial de algunos niños. Los *signos de alarma* son: náuseas, vómitos, meteorismo abdominal, diarrea, taquicardia, albuminuria, persistencia o reaparición de una disnea que conlleva nueva administración de teofilina. Esta disnea no es por el espasmo bronquial (ausencia de sibilantes), sino por la acción tóxica del fármaco. Es frecuente un estado de agitación, excitabilidad, hostilidad, logorrea, ansiedad y síndrome confusional. El *cuadro clínico* de la intoxicación confirmada consiste en: vómitos incoercibles, sanguinolentos, taquicardia, hipertermia, crisis convulsivas resistentes al tratamiento, hiperreflexia, déficit motor transitorio, trastornos del tono, anomalías pupilares, alteraciones del fondo de ojo (dilatación venosa importante), tetania sin hipocalcemia, cianosis, sudoración, afectación renal (oliguria o anuria) y daño hepático que puede ocasionar. a veces, trastornos de la coagulación (incluso una CID), ulceraciones y perforaciones de esófago, estómago y duodeno, hemorragias en hígado y bazo, deshidratación, choque, edema cerebral y pulmonar, coma y muerte. *Tratamiento.* Suprimir el fármaco, si no ha pasado mucho tiempo, lavado gástrico o enemas (cuando se aplicó el fármaco por vía rectal). El choque será tratado con las medidas adecuadas, fluidoterapia y control del equilibrio ácido-básico. Para posibles convulsiones, diazepam y, si hay trastornos respiratorios graves, puede ser necesaria la intubación y respiración asistida.

Sales de hierro. La intoxicación aguda es rara, pero muy grave. Se produce al ingerir accidentalmente sales ferrosas. Las intoxicaciones yatrogénicas suelen ser crónicas. Las *manifestaciones clínicas* comienzan con vómitos, dolores abdominales y diarrea negruzca por irritación gastrointestinal. No tarda en aparecer un grave cuadro de choque y coma. Puede quedar una estenosis pilórica cicatricial. *Tratamiento.* Evacuar el tóxico, poniendo en el líquido el lavado gástrico de 3 a 5 g de desferrioxamina para neutralizar el hierro. Se administra un purgante para acelerar el tránsito e ingerir leche. Cuando el tóxico ya ha sido absorbido se perfundirá desferrioxamina a dosis de 90 mg/kg gota a gota, muy lentamente (10-15 mg/kg/hora), o bien inyección IM o SC.

PRODUCTOS DOMÉSTICOS. PARTE GENERAL

Gases de uso doméstico. Los diferentes gases de uso doméstico no suelen presentar sustancias tóxicas peligrosas en sí mismas. El riesgo reside en que cualquiera de ellos acaba produciendo una intoxicación por monóxido de carbono, cuya descripción se hará posteriormente.

Productos de limpieza

Constituyen la intoxicación por productos domésticos más frecuente. Suele ser poco importante, ya que el 70% no producen ninguna manifestación clínica y, de las que la producen, el 80% producen sintomatología gastrointestinal leve. Se clasifican en tres subgrupos según el tipo de clínica: gastrointestinal, sistémica, cáusticos.

Productos causantes de sintomatología gastrointestinal. Lavavajillas manuales, jabones, detergentes para la ropa a mano, algunos suavizantes. *Composición:* fundamentalmente agentes tensioactivos aniónicos (pH = 6-9). *Clínica:* escozor bucal, náuseas y vómitos. El efecto más importante que pueden producir deriva de la posibilidad de provocar una neumonitis química por aspiración de espuma a vías aéreas. *Pruebas diagnósticas:* radiografía de tórax si se han producido vómitos, o existe fiebre o tos. *Tratamiento.* No se debe realizar lavado gástrico ni inducir el vómito. Para evitar la absorción, administrar un aceite vegetal, como el aceite de oliva (2 cucharadas de café), que actúa como antiespumante. Se favorecerá la eliminación mediante la dilución con líquidos (no es imprescindible, no más de 250 mL), mejor agua que leche, ya que algunos tóxicos ven favorecida su absorción por las grasas.

Productos que originan sintomatología sistémica. Quitamanchas, suavizantes (en caso de ingestión importante), limpiadores del suelo con aceite de pino, bloques limpiadores de sanitarios, algunos enceradores. *Composición:* muy diversa: agentes tensioactivos catiónicos (pH = 3-5), hidrocarburos clorados, esencia de trementina, aceite de pino. *Clínica:* realizar una radiografía de tórax para descartar aspiración. Es conveniente conocer el pH del producto para descartar causticidad (productos con pH inferior a 2,5 o superior a 12,5). Además de la sintomatología gastrointestinal, pueden producir sintomatología sistémica a tres niveles. SNC: debilidad, ataxia, agitación, confusión, depresión del nivel de conciencia. Básicamente la producen el aceite de pino, la esencia de trementina y los productos con agentes tensioactivos catiónicos (presentes en los suavizantes). Aparato respiratorio: neumonitis química, bien por vómitos o por producción de una reacción química de un producto alcalino débil con el ácido clorhídrico del estómago, al desprenderse cloro, que puede pasar a vías respiratorias. Tetania: algunos detergentes con polifosfatos o algunos quitamanchas contienen quelantes del calcio, que pueden producir hipocalcemia. *Tratamiento.* Tiene una primera fase en la que se trata de evitar la absorción, sin realizar lavado gástrico ni inducir el vómito. Puede realizarse dilución con agua, leche o agua albuminosa (6 claras de huevo batidas en 1 litro de agua). Posteriormente, realizar un tratamiento, dependiendo de la sintomatología: de soporte para las manifestaciones neurológicas, prednisona a 1-2 mg/kg/día para la neumonitis química y gluconato cálcico para la hipocalcemia.

Productos cáusticos. Salfumán, lejía, limpiahornos, desincrustadores, limpiasanitarios líquidos, detergentes para lavavajillas, abrillantadores de lavavajillas, limpiadores de suelo con amoníaco. Su clínica y su tratamiento serán abordados posteriormente.

Cosméticos e higiene. Se clasifican en cuatro subgrupos según la intensidad de la sintomatología producida:

Atóxicos: cremas corporales y faciales, filtros solares, desodorantes en barra, dentífricos sin flúor, barras de labios, productos para maquillaje, sombra de ojos.

Baja toxicidad: champú, gel, jabones, espuma de afeitar. *Clínica:* en general, producen sintomatología gastrointestinal de escasa importancia. *Tratamiento:* administración de aceite de oliva (2 cucharadas de café), como antiespumante.

Productos con alcohol en su composición: colonia, perfumes, algunos desodorantes líquidos, filtros solares en solución hidroalcohólica. *Clínica:* enolismo o etilismo agudo, generalmente de escasa intensidad debido a la poca cantidad ingerida. *Tratamiento:* administración de líquidos azucarados (por vía oral o endovenosa, según el estado), para evitar la hipoglucemia producida por el alcohol.

De alta toxicidad potencial: la clínica de intoxicación producida, así como la actitud a seguir, es diversa en función de la composición del producto. Productos cáusticos: alisadores u onduladores del cabello, depiladores, sales de baño. Se procederá según el tratamiento habitual de la ingesta de cáusticos. Metahemoglobinemia: tintes capilares (por las anilinas que contienen). Se administrará azul de metileno por vía EV a 1-2

mg/kg disuelto en SF o sin diluir, en 5 minutos; puede repetirse la dosis cada 4-6 horas (máximo 7 mg/kg). Broncoespasmo y edema agudo de pulmón: talco. Se realizará tratamiento de tipo sintomático y de soporte. Depresión del SNC: los productos quitaesmaltes de las uñas contienen un alto porcentaje de acetona, que es la responsable del cuadro neurológico. Si la ingesta es de escasa cantidad se recomienda administrar aceite de parafina (3 mL/kg), líquidos azucarados y un protector gástrico como cimetidina (40 mg/kg/día en 4 dosis). Está contraindicada la inducción del vómito, aunque si la cantidad ingerida es elevada, deberá procederse a realizar una evacuación gástrica con protección de las vías respiratorias (intubación).

PRODUCTOS QUÍMICOS. PARTE ESPECÍFICA

Intoxicación por monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO) es un gas inodoro, incoloro e insípido capaz de provocar la muerte sin que la víctima se dé cuenta, motivo por el que se le ha conocido también con el sobrenombre de "el asesino silente". Es la primera causa de intoxicación por gases y el agente que mayor número de muertes por intoxicación produce. El CO se produce durante la combustión incompleta de materia orgánica y suele colocarse en la atmósfera baja. La mayoría de las intoxicaciones se producen en el domicilio, durante el invierno y afectan a varios miembros de la familia. Las *principales fuentes* son: calentadores de gasoil y gasolina, calentadores a gas (butano, propano, ciudad, natural), calentadores de aceite, calentadores y calderas mixtas de agua y calefacción, combustión de madera, tubos de escape de los automóviles, cigarrillos y disolventes de pintura que contengan cloruro de metilo (diclorometano).

Cuando la combustión es mala, cualquiera de ellos puede eliminar CO y, si la ventilación es pobre, puede dar lugar a la inhalación. El CO tiene especial afinidad por todas las globulinas y, por tanto, se une a la hemoglobina, mioglobina y a citocromos de las enzimas respiratorias mitocondriales. También produce la peroxidación de lípidos cerebrales. De todas ellas, la principal es su unión a la hemoglobina, ya que su afinidad es 200 veces mayor por el CO que por el O_2, lo que da lugar a que este último sea desplazado y aparezca la hipoxia. Como consecuencia de ello, por la alteración de la mioglobina (alteración del metabolismo muscular, rabdomiólisis) y de los citocromos (afectación del metabolismo celular), es por lo que aparece la hipoxia tisular. El trastorno de los lípidos cerebrales dará lugar a la pérdida de consciencia. Niveles del 2% de carboxihemoglobina (COHb) en sangre son tolerados. A partir de un 4% empieza la sintomatología, aunque no existe una relación directa entre la clínica y los niveles. Las personas fumadoras, por ejemplo, pueden estar habituadas y tolerar cantidades de hasta un 9% de COHb en sangre. Anemia, grado de concentración ambiental de CO, aumento de las necesidades de O_2 (ejercicio, fiebre) pueden agravar el cuadro.

Manifestaciones clínicas. Dependen de la agudeza del cuadro clínico. *Intoxicación aguda:* los síntomas pueden variar desde leves e inespecíficos (cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, somnolencia, letargia, alteraciones visuales, dolor torácico, debilidad muscular) o graves (afectación neurológica, coma, convulsiones) hasta llegar a producir la muerte. Por aparatos o sistemas, la principal afectación del sistema cardiovascular es la disnea. El corazón se afecta rápidamente con arritmias e incluso cambios isquémicos. En el aparato digestivo, los síntomas más frecuentes son náuseas, vómitos diarrea y dolor abdominal. La debilidad y el dolor muscular son la expresión de la rabdomiólisis. En contados casos, los pacientes pueden presentar una facies rojo cereza característica, que orientará el diagnóstico. En un alto porcentaje de casos (hasta un 40%) tras la exposición aguda al CO aparece un síndrome neurológico tardío, posiblemente debido a lesión celular mal recuperada, afectación de los núcleos de la base, o liberación de CO por los citocromos celulares, que se manifiesta como fatiga, debilidad, cefaleas, vértigo, falta de concentración o depresión. *Intoxicación crónica:* no existe la intoxicación crónica en el sentido de acumular CO. Cuando éste se libera, no existe mayor susceptibilidad al CO. Sin embargo, la anoxia repetida puede llegar a lesionar el cerebro.

Diagnóstico. La historia clínica, acompañada de un alto índice de sospecha, es importante. La anamnesis irá dirigida a buscar un foco contaminante (mala combustión), hábitos no correctos (tabaco, duchas largas en ambiente cerrado) o presencia de síntomas en otros familiares. La determinación de los niveles de COHb en sangre, cuando superan el 2-5%, dan el diagnóstico. Es importante recordar que la Hb fetal interfiere con la medición de COHb en algunos cooxímetros proporcionando valores anormalmente elevados. Esto es de interés sobre todo en lactantes menores de 3 meses y en anemias con elevación de la hemoglobina fetal. La determinación de urea y creatinina es importante en casos de mioglobinuria y la gasometría ayuda a calibrar el grado de acidosis láctica secundaria al metabolismo anaerobio.

Tratamiento. La primera decisión terapéutica es retirar al paciente del ambiente tóxico y colocarlo en uno ventilado. Si se encuentra comatoso o con depresión respiratoria, hay que intubar y ventilar. Si no es así, se debe colocar una mascarilla de O_2 al 100%, lo más herméticamente posible y mantenerla de esta forma hasta obtener dos determinaciones (hay que realizarlas con intervalos de 1-2 horas) de COHb < 5%. La administración de oxígeno al 100% y 2-3 atmósferas de presión reduce la vida media del COHb hasta 20-30 minutos. No existe evidencia científica para afirmar que el oxígeno hiperbárico disminuya la mortalidad y las secuelas neurológicas en pacientes pediátricos. Sin embargo, algunos expertos continúan recomendando su utilización con las mismas indicaciones que los adultos: coma, pérdida transitoria del nivel de conciencia, signos de isquemia en el ECG, signos focales neurológicos y alteraciones den las pruebas neuropsiquiátricas. Los pacientes estables con intoxicaciones leves se deben mantener con oxígeno hasta que las cifras de COHb se normalicen y estén asintomáticos.

Prevención. Pasa por la revisión periódica de todos los sistemas de combustión de la casa, de que exista siempre una buena ventilación, de acuerdo con las normas vigentes, y en vigilar o evitar la puesta en marcha de motores o vehículos en garajes o espacios cerrados.

Ingestión de sustancias cáusticas

La ingestión de sustancias altamente alcalinas de pH > 12 o altamente ácidas con pH < 3 produce lesiones cáusticas en las mucosas del esófago y del estómago, que pueden conducir a graves y costosas secuelas. Es un tipo de accidente frecuente, ya que existen muchos productos en las casas, principalmente para la limpieza, con estas propiedades y que se encuentran al alcance del niño. Por lo general, el niño toma pocas cantidades, porque lo rechaza rápidamente, y esto evita la acción potencialmente tóxica de las sustancias que contiene el producto pero, si es deglutido (y para ello basta un sorbo), su acción cáustica se ejercerá a lo largo de todo el trayecto (boca, esófago y estómago) produciendo graves lesiones. Entre los *productos* que producen este tipo de intoxicaciones destacan los lavavajillas, algunos detergentes y desatascadores. La lejía de uso corriente, cuando no se acompaña de otras sustancias y procede de envasados comerciales registrados, pocas veces produce lesiones. Los productos que se presentan en forma de polvos o pastillas son los más peligrosos, mientras que los que lo hacen en forma líquida o gel son poco cáusticos. A veces el tóxico no se encuentra en su envase original. En algunos casos se compran estos productos en grandes cantidades y luego, para uso diario, se guardan en envases diferentes (botellas de agua, de refrescos, vasos). Las principales consecuencias de la ingesta de un cáustico son las lesiones esofágicas, que pueden llegar a producir una estenosis con todas las consecuencias. Si la ingestión se acompaña de vómito posterior se pueden lesionar las vías respiratorias, provocando dificultad respiratoria y lesión laríngea.

Manifestaciones clínicas. Bastan 10 a 13 segundos de contacto de la mucosa con el cáustico para lesionarla. En este sentido, las sustancias alcalinas provocan lesiones más graves que las ácidas.

Sintomatología. Si no se conoce el antecedente difícilmente se podrá sospechar la ingesta. Cuando aparecen síntomas, los más frecuentes son vómitos, a veces con sangre, dolor retroesternal o abdominal y, en ocasiones, dificultad respiratoria. La exploración clínica

puede ser normal o mostrar lesiones eritematosas, ulcerosas o necróticas en la mucosa oral. Su presencia sólo sirve para corroborar el contacto con el cáustico, pero no se correlaciona con las lesiones esofágicas o gástricas. Su ausencia tampoco descarta esta patología. La fibroendoscopia es la única que permite establecer el alcance de las lesiones y sus consecuencias. Las esofágicas son las más temidas, pero sin olvidar que puede haber lesión gástrica aun en ausencia de afectación oral o en esófago y que también puede ser causa de secuelas graves, como la estenosis antral.

Tratamiento. La dilución o neutralización del producto ingerido carece de interés, ya que las cantidades de diluyente necesarias para conseguir neutralizar el pH son muy elevadas, y además de la dificultad de administración, conlleva el peligro de un vómito que provoca una nueva lesión. La actitud práctica pasa por comprobar, en primer lugar, que se trata de un cáustico y, si es así, abstenerse de dar algún diluyente o neutralizante, evitar el vómito, establecer una dieta absoluta e hidratar al paciente por vía EV. En el plazo de 24-48 horas deberá realizarse una endoscopia, por lo que el paciente debe ser trasladado a un centro donde sea posible (véase cap. 15.11). Mientras se espera, se administrarán corticoides (metilprednisolona o dexametasona) a dosis altas, protección antibiótica y, si es preciso, medicación analgésica. Si existe dificultad respiratoria puede ser necesaria la intubación. La administración de cimetidina o ranitidina es recomendada cuando la sustancia ingerida es un ácido. La evolución y el tratamiento posteriores vendrán condicionados por los resultados de la endoscopia (nutrición parenteral, cirugía).

Intoxicación por esencia de trementina

Se trata de un líquido irritante para la piel y las mucosas por lo que su ingestión produce quemazón bucal y faríngea con manifestaciones gastrointestinales. La ingestión de cantidades suficientes puede dar lugar a la aparición de síntomas neurológicos, renales y hepáticos. En realidad, su mal sabor impide, por lo general, que el niño tome cantidad suficiente como para producir toda esta sintomatología. Lo que es más frecuente es que, al escupirlo o echarlo, lo aspire y produzca neumonitis química. Hoy en día el *aguarrás* está siendo sustituido por otros disolventes menos tóxicos, pero que dan lugar al mismo tipo de problemas respiratorios. En el momento de realizar la anamnesis es importante preguntar si el disolvente ingerido había sido usado para limpiar pinturas ya que, de ser así, hay que pensar en el posible efecto metahemoglobinizante de éstas.

Sintomatología. La neumonitis química que produce es bien tolerada al principio pero, a partir de las 8-12 horas, pueden aparecer manifestaciones radiológicas (infiltrados pulmonares) y clínicas (sibilantes, crepitantes, fiebre, leucocitosis no infecciosa). La evolución acostumbra a ser favorable en pocos días y espontáneamente. Cuando aparecen otras manifestaciones afectan al SNC (cefaleas, vértigos, obnubilación, convulsiones, coma y muerte), riñón (hematuria e insuficiencia renal más o menos grave) e hígado (hepatitis con ictericia).

Tratamiento. Si la cantidad tomada es grande, se debe evitar la absorción. Por el riesgo de aspiración está contraindicado el vómito y el lavado gástrico convencional. Con una sonda nasogástrica gruesa y con medidas de intubación preparadas (incluso puede intubarse) se puede aspirar el contenido gástrico y administrar posteriormente carbón activado. Habitualmente bastará con dar aceite de parafina (3 mL/kg), evitando leche u otros disolventes de grasas que favorecen la absorción. Si existen manifestaciones respiratorias, tratamiento sintomático. No se requiere, normalmente, añadir antibióticos.

Intoxicación por naftalina y otros productos antipolillas

La naftalina y otros productos antipolillas son empleados en el hogar en armarios, para empaquetado de ropa y desodorante. Su presentación suele ser en forma sólida, con un olor muy llamativo que puede inducir al pequeño a chuparlo o ingerirlo. Los antipolillas actuales contienen paradiclorobenceno, sustancia con toxicidad parecida a la de la naftalina, pero con menos efectos secundarios. Es un tóxico metahemoglobinizante, con acción sobre hígado y riñón. La ingestión de una única bola de naftalina en un niño de 15 kg produce sólo manifestaciones gastrointestinales leves. La dosis letal es aproximadamente de 2 g para naftalina y de más de 10 mg (unas 10 bolas) para el paradiclorobenceno. *Tratamiento.* Consistirá en evitar la absorción con lavado gástrico y carbón activado inicialmente. Luego, si la ingestión es grande, se establecerán controles analíticos para vigilancia de la posible metahemoglobinemia y de las afectaciones de hígado y riñón. La intoxicación accidental rara vez produce problemas graves.

Cuadro 25.7.8. Signos y síntomas del exceso de efecto colinérgico

Muscarínicos
- Salivación. Lagrimeo. Micción. Defecación. Diarrea
- Broncoconstricción, jadeo
- Aumento de las secreciones pulmonares
- Bradicardia
- Náuseas, vómitos. Calambres abdominales, hipermotilidad intestinal
- Sudoración excesiva
- Constricción pupilar (miosis)

Nicotínicos
- Fatiga y crispación muscular, fasciculaciones (pseudoconvulsiones)
- Parálisis, fundamentalmente de los músculos respiratorios
- Disminución del esfuerzo respiratorio
- Taquicardia, hipertensión. Palidez
- Hiperglucemia

Sistema nervioso central
- Ansiedad, inquietud
- Confusión. Cefalea. Labilidad emocional
- Habla entrecortada, farfulleo. Ataxia
- Convulsiones generalizadas
- Hipotensión
- Respiración de Cheyne-Stokes. Parálisis respiratoria central
- Depresión del centro cardiovascular. Coma

Intoxicación por plaguicidas

El uso extendido de insecticidas, tanto en el hogar como en la industria agrícola, hacen que ésta no sea una intoxicación rara. Además, la posibilidad de absorción por vía inhalatoria, cutánea o digestiva, facilitan aún más la aparición de sus efectos. Básicamente existe una gran diferencia entre los de uso doméstico y los de uso agrícola, siendo estos últimos más tóxicos, porque contienen concentraciones mayores (40 a 50% frente al 1 a 2%). Sin embargo, la posibilidad de contacto es mucho mayor en los productos usados en el hogar. Existen diferentes tipos de plaguicidas: organofosforados (parathion, malathion, sytox); organoclorados (DDT, gammahexano, rothane, lindane, etc.); carbamatos; derivados nitrados del fenol; orgánicos naturales: petróleo, nicotina, petrina, dicumarol; inorgánicos: talio, fósforo, cianuros, etc.

Organofosforados. Se trata de compuestos que basan su acción insecticida en la misma que ejercen sobre el ser humano: la inutilización irreversible de la acetilcolinesterasa (ACE), con lo cual se impide la hidrólisis de la acetilcolina y aparecen los síntomas de un exceso colinérgico. La absorción del tóxico es posible por vía digestiva, cutánea y respiratoria. La sintomatología aparece entre 4 y 12 h después de la absorción. En el Cuadro 25.7.8 aparecen los signos y síntomas del exceso colinérgico.

Manifestaciones clínicas. Variaran de acuerdo con la concentración, la forma de presentación, la vía y la cantidad tomada. Según la gravedad se distinguen los siguientes cuadros clínicos: *leve:* náuseas, diarrea, calambres abdominales, cefalea, vértigo y dificultad para coordinar. *Moderada:* debilidad, rigidez muscular, temblor, bradicardia, fiebre, visión borrosa, lagrimeo, sudoración, tos y dificultad respiratoria. *Grave:* bradicardia o taquicardia, hipotensión o hipertensión, dificultad respiratoria progresiva, debilidad muscular progresiva, convulsiones y coma. El *laboratorio* puede determinar el nivel de colinesterasa eritrocitaria que, cuando es inferior al 50%, es diagnóstico de esta intoxicación. Sin embargo, no

se esperará este resultado para iniciar el tratamiento en caso de sospecha. Hay que monitorizar el ionograma, el equilibrio ácido-básico y otras constantes vitales.

Tratamiento. La primera medida terapéutica será la de estabilizar al enfermo si lo precisa (calmar convulsiones, oxigenar debidamente). La atropina administrada en forma de sulfato es el antídoto específico. Se administrará por vía EV (o endotraqueal si no se dispone de vía) a dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg (hasta un máximo de 2 mg) cada 15 minutos hasta conseguir revertir los síntomas. Siempre que se pueda, se evitará la absorción digestiva mediante lavado gástrico y carbón activado. Vigilar que no exista contacto del tóxico con la piel, por lo que suele ser necesario quitarle las ropas que pueden estar contaminadas. Manipular al enfermo debidamente protegidos con guantes y delantal. En los casos moderados y graves, junto a la atropina hay que dar pralidoxima por vía EV. Esta sustancia es capaz de regenerar o reactivar la ACE en los receptores nicotínicos. Se administra a dosis de 20-50 mg/kg en 30-60 minutos (hasta un máximo de 1 g) y puede repetirse cada 12 h si es necesario. Es más eficaz si se utiliza en las primeras 36 horas.

Organoclorados. Son menos tóxicos que los anteriores. Actualmente están en desuso, sobre todo, debido a que no se degradan y se acumulan en los tejidos grasos de los seres vivos. En algunos países, sustancias como el DDT o similares están prohibidas y su uso está restringido a situaciones o regiones muy concretas. Es de destacar el uso del lindane para tratamiento de la sarna o la pediculosis, que puede provocar intoxicación por su uso continuado o por ingestión accidental. La absorción es posible, tanto por vía digestiva, aérea o cutánea. Sus efectos se producen sobre todo a nivel neurológico en hígado y riñón.

Manifestaciones clínicas. Son precoces (1-2 horas tras la ingestión). Empiezan con temblores, parestesias, sacudidas musculares, hiperreflexia, incoordinación motora, convulsiones, hipertermia y coma. A nivel digestivo hay vómitos y diarrea. Si la puerta de entrada ha sido el árbol respiratorio hay tos, disnea, cianosis y edema de pulmón. Es muy frecuente la hipocalcemia. Las alteraciones renales y hepáticas aparecen posteriormente.

Tratamiento. Consistirá inicialmente en estabilizar al enfermo, si es posible evitar la absorción mediante lavado gástrico con agua bicarbonatada y dando luego sulfato sódico y aceite de parafina, o lavando la piel con agua y jabón si el contacto es cutáneo o poniendo en un ambiente de aire libre si es por inhalación. Se deben corregir la hipocalcemia cuando se presente. El resto del tratamiento va a ser sintomático y de acuerdo con la evolución.

Carbamatos. Estas sustancias producen una inhibición transitoria y reversible de la AchE. Por tanto, sus efectos tóxicos son mucho menos importantes, siendo además su duración, menor. La vía de absorción es digestiva, cutánea e inhalatoria. La determinación de los valores de colinesterasa eritrocitaria carece en este caso de interés.

Tratamiento. Es el mismo que en el caso de los organofosforados, pero no está indicado el uso de la pralidoxima, ya que la AchE se regenera solo.

Talio. Es una intoxicación rara en la actualidad. Este metal forma parte de algunos raticidas, depilatorios y de algunas aleaciones de joyería, lentes ópticas, termómetros, equipos electrónicos e incluso de ciertas pinturas. Algunas veces es difícil diagnosticar la "talotoxicosis", debido al hecho de que este metal puede eliminarse muy lentamente y provocar, por acumulación, una intoxicación crónica, la cual puede transformarse en aguda a raíz de una toma mínima. La dosis letal está comprendida entre 8 y 12 mg/kg.

Sintomatología. La intoxicación por talio es una de las más graves producidas por metales con gran incidencia de secuelas a largo plazo, principalmente neurológicas. Los efectos gastrointestinales son muy variados: dolor abdominal, anorexia, náuseas y diarrea. Neurológicamente se aprecian: mialgias, parestesias, delirio, convulsiones y coma. Posteriormente (24-48 horas después) pueden aparecen neuritis periféricas con agravación de las parestesias. El diagnóstico se realiza por la anamnesis, la clínica y por la presencia de talio en la orina, que se puede objetivar hasta dos meses después de la intoxicación.

Cuadro 25.7.9. Principales agentes metahemoglobinizantes

Drogas aromáticas	*Drogas alifáticas e inorgánicas*
• Anilina	• Nitrito de sodio
• Anilinoetanol	• Hidroxilamina
• Fenacetina	• Dimetilamina
• Acetanilida	• Nitroglicerina
• Metilacetanilida	• Nitrito de amilo
• Hidroxilacetanilida	• Nitrito de etilo
• Sulfanilamida	• Subnitrato de bismuto
• Sulfatiazol	• Nitrato de amonio
• Sulfapiridina	• Nitrato de potasio
• Aminofenol	
• Toluendiamina	*Otros*
• Alfa-natiamina	
• Paraaminopropioenosa	• Agua de pozo rica en nitratos
• Fenilhidroxialanina	• Azul de metileno
• Nitrobenceno	• Resorcinol
• Nitrosobenceno	• Espinacas ricas en nitratos
• Fenilendiamina	• Hidroquinona
• Paranitroanilina	• Plasmoquina

Tratamiento. Se retrasará la absorción provocando el vómito o efectuando un lavado gástrico, seguido a continuación de la administración de carbón activado y un purgante salino. En el lavado gástrico se puede utilizar una solución al 1% de yoduro sódico o potásico, por la posibilidad de que se forme yoduro de talio, que es insoluble. El potasio puede activar la excreción de talio por la orina.

Tóxicos metahemoglobinizantes

Comprenden un grupo muy variado de sustancias tóxicas, las cuales tienen en común la propiedad de transformar la hemoglobina en metahemoglobina. Ésta se caracteriza porque el componente ferroso del hem se halla en estado férrico; por tanto, queda bloqueado el transporte de oxígeno. Los principales tóxicos metahemoglobinizantes están reseñados en el Cuadro 25.7.9.

Sintomatología. Presencia de una cianosis de instauración precoz (30-60 minutos), rápida y progresiva, de tono pizarroso, gris-negruzco, a veces con disposición en placas, más visible en las mucosas, cara y extremidades y se acentúa con el llanto. Va unida a disnea creciente con taquicardia, palpitaciones y polipnea. En los casos graves se llega a un estado de delirio, somnolencia o agitación psicomotriz, convulsiones y coma. A veces aparece anemia hemolítica y, cuando la cifra de metahemoglobinemia es superior al 20%, policitemia compensadora. La ascorbinemia está disminuida por utilización, al tratar de reducir la metahemoglobinemia.

Tratamiento. Está basado en la administración de azul de metileno. También son útiles la vitamina C y citocromos. En casos graves está indicada la exanguinotransfusión.

Intoxicación por detergentes

Incluyen numerosos productos de uso cotidiano en la limpieza casera. Las intoxicaciones suelen ser accidentales y por vía digestiva. Hay que diferenciar tres grupos diferentes desde el punto de vista de su toxicidad: catiónicos (muy tóxicos), aniónicos (tóxicos) y no iónicos (poco tóxicos).

Catiónicos. La mayoría de estos productos contienen amonio cuaternario que, una vez disueltos, liberan un anión (yodo, cloro, o bromo). Se encuentran entre los antisépticos, los desinfectantes, productos de limpieza de sanitarios, desodorantes, uso bactericida hospitalario (desinfección instrumental), etc.

Mecanismo de acción. A través de la inhibición de la colinesterasa, dando lugar a la aparición de un exceso de acción colinérgica, pero, además, muchos de ellos tienen fórmulas concentradas (10, 20%) que les convierten en cáusticos e irritantes. Su absorción por vía digestiva es rápida. Cantidades de 20 a 30 mL de fórmulas concentradas pueden ser mortales.

Cuadro clínico. Se inicia con vómitos, a veces sanguinolentos, y dolor abdominal o quemazón. Posteriormente aparecen la afectación renal y hepática y, sobre todo, un cuadro de depresión neurológica, convulsiones y coma. La muerte acostumbra a sobrevenir por choque. Si la fórmula contiene fósforo, aparece hipocalcemia.

Tratamiento. Consiste en estabilizar y mantener las constantes en un primer momento. Se evitará la absorción mediante lavado gástrico, si no hay contraindicación, y si el producto no es cáustico, y se favorecerá su eliminación mediante la diuresis osmótica. En muchos casos será necesario también un tratamiento sintomático.

Aniónicos. Son sustancias que liberan un catión (Na o K) cuando se mezclan con agua. Constituyen la mayor parte de los preparados comerciales para limpieza, jabones de belleza, lavavajillas, jabones biodegradables, de manos, etc. Algunos de ellos, sobre todo los lavavajillas en forma de granulado, tienen un pH muy elevado que les convierte en sustancias cáusticas. La dosis máxima segura para niños se calcula entre 0,1 a 1 g/kg dependiendo de la concentración. La ingesta de estas sustancias suele producir náuseas, vómitos y dolor retroesternal. En la piel pueden producir dermatitis. En contados casos aparece un envenenamiento grave. En los casos en que no existe vómito y si no es un cáustico, el lavado gástrico o la dilución con agua son suficientes.

No iónicos. Contienen sulfatos, poliéter, alcoholes, sulfonatos y monoestearatos, que no liberan ningún ion activo y, por tanto, no son tóxicos. Se encuentran en los detergentes para lavadora, principalmente. Pueden dar lugar a náuseas y vómitos, pero no requieren tratamiento, salvo que lleven sustancias añadidas que alteren su pH.

Intoxicación por productos que contienen hidrocarburos

Son agentes frecuentes de intoxicación, ya que se encuentran en muchos productos comercializados de uso doméstico y, además, porque sus colores y su olor agradables son muy llamativos para los pequeños. Sus efectos tóxicos se manifiestan, sobre todo, en el pulmón, que es el órgano diana en estos casos. La acción tóxica puede ejercerse por aspiración y por acción directa del hidrocarburo sobre el pulmón. Las lesiones van a depender del tipo de hidrocarburo, de la cantidad y de la extensión, siendo debidas inicialmente a una inhibición de la actividad del surfactante, seguida de la lesión directa sobre los capilares y el parénquima. En ocasiones, pocas, puede alterarse la barrera defensiva, favoreciendo la sobreinfección bacteriana. Si el producto es muy viscoso (como el aceite mineral) se producirá una neumonía lipoidea, en la que la acción es más localizada con sólo inflamación del tejido pulmonar. La consecuencia de todo ello es la aparición más o menos intensa de sibilancias, dificultad respiratoria, neumonitis química, bronconeumonía hemorrágica o edema pulmonar. Se absorben poco por vía digestiva, por lo que su ingestión sólo da síntomas locales en la boca (irritación, quemazón), náuseas y vómitos.

La capacidad de aspiración de un hidrocarburo depende de su viscosidad, su volatilidad y su tensión superficial. A mayor volatilidad mayor posibilidad de desplazar el O_2 del alvéolo y, a menor tensión superficial, más capacidad de difundirse. Sin embargo, la mayoría utiliza únicamente la viscosidad medida en SSU *(Saybolt Seconds Universal,* "unidades *saybolt*"). Cuanto menor sea la viscosidad, mayor facilidad tendrá el compuesto de penetrar en el árbol respiratorio y de llegar a las vías distales. De esta forma los hidrocarburos con ≤ 60 SSU tienen un elevado potencial de aspiración, mientras que los compuestos con > 100 SSU tienen escaso riesgo.

Manifestaciones clínicas. Aparecen de forma casi inmediata. Si, tras la inhalación o ingesta, el paciente permanece más de 2 horas asintomático, será difícil que aparezcan manifestaciones tóxicas. Los primeros síntomas corresponden a la irritación de las vías respiratorias: tos, sensación de falta de aire, disnea y sibilancias. Si estos síntomas persisten, hay que sospechar que ha habido una aspiración y debe ser examinado, encontrando desde una neumonitis química a una neumonía lipoidea o un edema agudo de pulmón. La sobreinfección bacteriana es sumamente rara. En los casos graves, el cuadro evolucionará hacia una insuficiencia respiratoria capaz de provocar la muerte. A veces, por ir asociados a otros productos, pueden llegar a producir manifestaciones neurológicas, tales como letargia, estupor o coma, que pueden ser consecuencia, tanto de la hipoxia, como de la acción tóxica de alguna de estas sustancias.

Cuadro 25.7.10. Principales fuentes de intoxicación por plomo

- Aguas que provienen de cañerías de plomo o que contienen algún elemento de plomo en su trayecto. Esto ocurre sobre todo en medios rurales
- El agua que contiene plomo aumenta su concentración una vez hervida. Este hecho debe tenerse presente a la hora de preparar biberones
- El aire de zonas cercanas a gasolineras o a industrias que trabajan con plomo puede tener partículas suspendidas
- Calefacciones de carbón
- Gasolinas. Incluso las llamadas "sin plomo" contienen niveles pequeños de plomo. En España están permitidos niveles entre 0,40 y 0,15 g/L
- Las ropas de las personas que trabajan en determinadas industrias. También el suelo de estos lugares puede estar contaminado, por lo que el calzado también puede llevar plomo
- Pinturas plomadas. En España la legislación que limita al mínimo el contenido en plomo es de 1996
- Casas muy antiguas, que no han sido restauradas

Tratamiento. La primera duda que se plantea es si hay que vaciar el estómago. Únicamente en los casos graves en los que las manifestaciones clínicas puedan relacionarse con la acción directa del producto ingerido estaría recomendado. Entonces es aconsejable realizar el lavado gástrico con el paciente intubado y las vías respiratorias protegidas (cánula con manguito). El carbón activado no es eficaz. La persistencia de tos, disnea o sibilancias, obliga a hidratar al enfermo por vía EV, administrarle oxígeno y monitorizar la gasometría arterial. La presencia de alteraciones a este nivel obligará a la intubación y ventilación asistida. Hay que tener presente que los síntomas evolucionan durante las primeras 24 horas, momento en el que se estabilizan. En cuanto el estado del paciente lo permita, será conveniente practicar una radiografía de tórax que, en un 65% de los casos, estará alterada. La mayoría de las imágenes radiológicas están ya presentes a las 6 horas, pero pueden evolucionar hasta transcurridas 72 horas. No se recomienda el añadir antibióticos de forma sistemática. Los estudios recientes tampoco han demostrado que la administración sistemática de corticoides mejore el cuadro clínico por lo que, inicialmente o de forma rutinaria, no están indicados. Además del radiológico, es necesario un control analítico del equilibrio ácido-básico, hemograma, funciones hepática y renal, ya que cabe la posibilidad de la presencia de otros productos tóxicos.

Intoxicación por plomo

En pediatría tiene una gran importancia, porque la vía de entrada puede ser la respiratoria y porque sus efectos, cuando la intoxicación se produce en la primera infancia, se notan en el SNC. El conocimiento de las fuentes de contagio y el haber tomado medidas de prevención han permitido la disminución gradual del porcentaje de niños que presentan niveles elevados de plumbemia. Existen, sin embargo, algunas diferencias relacionadas con la raza, el medio en que se vive (urbano o rural) y situaciones sociales (viviendas viejas, no reparadas, etc.). Aunque a título individual unos niveles no muy altos de plomo en sangre pueden no tener mucha importancia (10-20 µg/dL), cuando en una comunidad aparece un número importante de niños con niveles ≥ 10 g/dL es necesario realizar esfuerzos sanitarios comunitarios para encontrar y eliminar las fuentes de exposición. Por este motivo, puede ser recomendable el cribado sistemático en algunas zonas.

La intoxicación se puede presentar de forma aguda o crónica. La forma aguda es realmente rara y la forma más común de producirse es por inhalación masiva de gases que contienen plomo. La forma crónica ha tenido clásicamente fuentes, como las cañerías de plomo, juguetes de plomo (soldados), pinturas, alimentos enlatados, cabezales de sifón, etc. El cambio social ha permitido que muchas de estas fuentes hayan desaparecido y sólo queden como más comunes las gasolinas y pinturas, aunque no las únicas (Cuadro 25.7.10). Hay que tener presente que la introducción de la gasolina sin plomo es relativamente reciente en nues-

tro país y que hasta 1996 no se prohibió el uso del plomo en las pinturas. El plomo se absorbe por vía respiratoria, cutánea y digestiva. También es posible la vía transplacentaria. Por vía pulmonar, la más importante, se llega a absorber el 50% de la cantidad respirada. La vía cutánea sólo tiene interés si existen heridas o excoriaciones. Una vez absorbido, el plomo se deposita en diversos órganos, pudiéndose distinguir dos compartimentos que tienen diferente cinética. La mayor cantidad se deposita en el esqueleto donde tiene una vida media de 20 años. El resto lo hace en los tejidos blandos, sobre todo en los hematíes (el 90%), riñón, pulmón y SNC. La excreción se realiza a partir de heces, orina (el 75%), faneras cutáneas, saliva, mucosa oral (dando lugar a la aparición del ribete de Burton), sudor y bilis, pero la vía más importante es la renal, utilizando el filtrado glomerular con ligera reabsorción tubular.

Intoxicación aguda. Las manifestaciones clínicas más importantes son gastrointestinales. Aparecen dolores abdominales intensos, con náuseas, vómitos y diarrea. Se acompañan de alteraciones renales con retención nitrogenada y de manifestaciones neurológicas, sobre todo convulsiones. Los casos letales producen bradicardia, choque y muerte por parada cardiorrespiratoria.

Formas crónicas. Conocidas como *saturnismo*, dan sobre todo manifestaciones neurológicas periféricas (polineuritis, neuritis óptica, parálisis) o una verdadera encefalopatía (convulsiones, coma, sordera), gastrointestinales (dolores intensos y estreñimiento) y renales (nefropatía intersticial crónica con hipertensión). El depósito óseo de plomo aparece en forma de unas bandas metafisarias características y visibles radiológicamente a partir de los 6 años de edad. Hematológicamente aparece una anemia hipocroma con un punteado basófilo característico (por déficit de 5'pirimidín nucleotidasa). Es una anemia con características de ferropénica producida por disminución de la vida media de los hematíes y alteración de la síntesis del hem. Existen *formas subclínicas* en las que, sin aparecer toda la sintomatología descrita, se demuestran alteraciones neuropsíquicas (disminución de CI, trastornos de conducta) relacionadas con niveles elevados de plomo en sangre. Estas formas clínicas son propias de la edad pediátrica y el interés de descubrirlas en niños pequeños de 1 a 2 años estriba en evitar la presencia de trastornos clínicos neuropsíquicos en edades posteriores.

Tratamiento. La primera actuación es evitar la absorción del tóxico. Para ello, en las formas agudas, que se producen por vía digestiva, hay que emplear las medidas habituales como son el lavado gástrico, el jarabe de ipecacuana o el carbón activado. En las crónicas, buscar el foco contaminante y separar al paciente de él. En pacientes sintomáticos o en los que, pese a no presentar sintomatología, los niveles de plumbemia son elevados (más de 70 µg/dL) se planteará el uso de quelantes, sustancias capaces de combinarse con el plomo dando lugar a complejos inertes excretados por la orina. El más utilizado suele ser el EDTA cálcico disódico. Previamente a su administración, es necesario inyectar unas cuatro horas antes, en dosis única, dimercaprol o BAL vía IM, a dosis de 4 mg/kg. Posteriormente se administra el EDTA, a 50 mg/kg/día (con un máximo de 2 g/día), por vía endovenosa, dividida en dos tomas que se pasarán en 6 horas disueltas con suero fisiológico. Los casos graves, que cursan con manifestaciones neurológicas, pueden recibir el EDTA a 80 mg/kg (máximo 2 g), añadiendo BAL a 4 mg/kg/4 h por vía IM. En cualquiera de los casos, graves o no, el tratamiento tendrá una duración de 5 días. Una vez pasada la fase aguda y completado el tratamiento con EDTA, o en aquellos pacientes que presentan niveles de plumbemia de 50 µg/dL o inferiores, se puede utilizar la penicilamina, por vía oral, a dosis de 40 mg/kg/día (máximo 2 g/día) repartidos en 4 tomas, hasta conseguir niveles inferiores a 40 µg/dL.

INTOXICACIONES POR HONGOS Y PLANTAS

Los principales distintivos entre hongos comestibles y tóxicos residen en la volva y el anillo (collarete). Son dos formaciones que no existen en los hongos comestibles (Fig. 25.7.10). Es recomendable comer sólo las setas recolectadas por un profesional. Hay hongos menos peligrosos, como el *cornezuelo del centeno*, que ocasiona el raro ergotismo con sus dos variedades: convulsiva tónica y gangrenosa; los *hongos irritantes* (*Entoloma lividum, Russulas lactarius,* etc.), que sólo ocasionan intensas molestias digestivas (náuseas, vómitos, dolores abdominales intensos, diarreas, etc.); otras especies, como las esculentas, son hemolíticas por contener ácido helvélico. Para el estudio de las intoxicaciones por hongos es habitual hacer dos grupos; los que tienen un período de incubación largo (síndromes de aparición tardía) y aquéllos con período de incubación corto (síndromes de aparición rápida). Entre los primeros se incluyen los síndromes faloidiano, giromitriano y orelaniano. Entre los segundos destacan los síndromes muscarínico o sudoriano, muscaridiano o panteriniano y el síndrome lividiano.

Figura 25.7.10. A) ***Amanita phalloides.*** **B)** ***Amanita muscaria.***

Síndrome faloidiano. La principal responsable es la *Amanita phalloides* y sus toxinas: la falina (o amanitohemolisina) y la amanitotoxina, de la cual se han aislado otras toxinas: amanina, diversas amanitinas, faloidina y falacidina. Las amanitinas inhiben la síntesis proteica ocasionando la muerte celular. Tienen una afinidad especial por la célula hepática, localizándose en el núcleo, sobre todo en las mitocondrias y microsomas. Existe un período asintomático inicial de ocho a veinticuatro horas. Las *primeras manifestaciones* consisten en náuseas, vómitos, dolores cólicos intestinales, diarreas intensas coleriformes que llevan al paciente a la deshidratación, cefaleas, vértigos, calambres y, a veces, hipoglucemia; puede haber agitación, convulsiones, melenas y signos de choque que, a veces, acaba con la muerte. Otras veces el enfermo pasa a un estado de coma. También puede ocurrir, después de este grave comienzo, una mejoría engañosa que suele durar de uno a tres días, al cabo de los cuales sobrevienen las temibles *alteraciones hepática y renal*: ictericia intensa, dolor en hipocondrio derecho y epigastrio, hepatomegalia inconstante, posible encefalopatía hepática y trastornos graves de la coagulación. La afectación renal es grave: oliguria o anuria, albuminuria, hematuria, etc. El laboratorio comprueba hemoconcentración con poliglobulia, hipoglucemia, aumento de la urea, hipocloremia, elevación intensa de las transaminasas, hipoprotrombinemia, disminución de la proacelerina y proconvertina, tiempo de Quick disminuido, plaquetopenia y fibrinopenia con bilirrubina normal o aumentada. También hay alteraciones cardiovasculares (miocardosis e hipotensión) y trastornos en el electrocardiograma: extrasístoles ventriculares, bloqueo de rama derecha, aplanamiento de la onda T y acortamiento del intervalo PR. Cuando la evolución es mala, se observan en las fases avanzadas de la intoxicación diversas alteraciones nerviosas. El *diagnóstico* se apoyará en los antecedentes y en la clínica, descartando todas las hepatopatías agudas graves, gastroenteritis y leptospirosis icterohemorrágica.

Tratamiento. Es inútil el lavado gástrico o provocar el vómito, pero sí se hará aspiración duodenal continua durante las primeras 72 horas, administrando carbón activado varias veces. Se practicará exanguinotransfusión dentro de las primeras 48 horas. Con el mismo fin, se puede recurrir a la plasmaféresis y hemodiálisis. La penicilina sódica a altas

dosis puede disminuir la unión de las amanitinas con la albúmina, favoreciendo la eliminación renal del tóxico (1 millón de unidades por vía endovenosa cada hora). Otras medidas incluyen la administración de soluciones glucosadas (por la hipoglucemia), control de los desequilibrios iónicos (hipocloremia), levulosa, vitamina K, tratamiento de la deshidratación y del posible choque y, finalmente, el trasplante hepático.

Síndrome giromitriano. Es una intoxicación rara de aparición tardía ocasionada por la *Gyromitra esculenta* y *Morchella sculenta* cuyo sombrero se asemeja a una colmena. La intoxicación se debe, fundamentalmente, al ácido helvético, de intensa acción hemolítica. Tiene un período de incubación entre 6 y 48 horas, seguido de un cuadro gastroenterocolítico (vómitos y diarrea sanguinolenta), ictericia hemolítica y hemoglobinuria. Suele haber alteraciones neurológicas (agitación, convulsiones tetaniformes) y, en los casos graves, gran afectación hepática, insuficiencia renal (por la precipitación en los túbulos renales de la hemoglobina), trastornos respiratorios neurológicos, que pueden llevar a un estado de coma mortal. Se diferencia bien de la intoxicación por *Amanita phalloides* por la hemólisis y fiebre. Las formas letales son poco frecuentes (10-15%). El *tratamiento* es sintomático.

Síndrome muscariano. Es debido a la ingestión de hongos de acción rápida (en oposición al síndrome faloidiano) y la intoxicación es grave, pero pocas veces mortal. Los representantes más genuinos son la *Amanita muscaria* y la *Amanita panterina*. La acción tóxica radica en sus dos principios activos: la muscarina, parasimpaticomimética y estimulante del SNC y la muscaridina, de acción atropínica. En el síndrome muscarínico o sudoriano, el cuadro tóxico tiene un período de incubación breve: desde unos minutos hasta 2-3 horas después de la ingestión. Inicialmente aparecen trastornos digestivos con náuseas, vómitos, diarrea intensa y fuerte dolor abdominal. Pronto se aprecia sudoración intensa, aumento de la salivación, rinorrea, miosis, bradicardia, hipotensión. A veces se produce un broncoespasmo y no suelen faltar los trastornos neurológicos con agitación, delirio, alucinaciones y, en ocasiones, convulsiones. En los casos graves sobreviene postración, contracciones musculares, choque, edema agudo de pulmón, fallo renal y pérdida de conciencia. La evolución es buena, mejorando el enfermo en el intervalo de uno a tres días. Es útil el *tratamiento* evacuante (por su comienzo rápido) con un lavado gástrico con carbón activado, seguido de la administración de un purgante salino. También se puede provocar el vómito. Cabe utilizar como neutralizante el permanganato potásico, que puede descomponer el tóxico por oxidación. Una vez producida la intoxicación, es necesario administrar atropina (antagonista específico de la muscarina).

Síndrome muscaridiano o panteriniano. Está producido por el alcaloide muscaridina o micetotropina, con acción parecida a la atropina. El cuadro clínico comienza poco después de la ingestión del tóxico (minutos o máximo 1-2 horas) con molestias digestivas (náuseas, vómitos, diarrea, a veces estreñimiento, dolor). Lo más característico son las manifestaciones neurológicas: midriasis, alucinaciones, excitación, a veces convulsiones y, en ocasiones, un estado de depresión y coma con alteraciones cardiorrespiratorias. El pronóstico es bueno, mejorando en unas horas. El *tratamiento* está basado en evacuar el tóxico (lavado gástrico, vómito), administrar carbón activado, un purgante salino y sedantes (clorpromazina, hidrato de cloral, barbitúricos de acción breve, diazepam).

Semillas de ricino. El fruto está contenido en unas cápsulas con espinas. Florece durante todo el año y se encuentra en tierras de labor y jardines. Las semillas contienen una albúmina muy tóxica; del prensado se obtiene el aceite de ricino o "castor", conocido catártico, que es atóxico por carecer de ricina. En cambio, *una sola semilla es capaz de producir la muerte de un niño*. La sintomatología es aguda: náuseas, vómitos y diarrea profusa, que pronto ocasiona deshidratación. Se han descrito hepatomegalia, ictericia, elevación de transaminasas y alteraciones renales graves. La muerte puede ocurrir por fracaso circulatorio, respiratorio o renal. El *tratamiento* consiste en provocar el vómito o lavado gástrico, hemodiálisis o exanguinotransfusión (intoxicación grave).

Coriaria myrtifolia. Llamada roldón, es conocida vulgarmente como garapalo, hiedra zapatera, emborrachacabras, reor o reó; es una planta perteneciente a la familia de las coriáceas. Abunda en la parte oriental y meridional de la península Ibérica. Las frutas, en la madurez, están constituidas por cuatro a cinco gránulos de un color negro brillante o negro-violáceo, unidas íntimamente entre sí y aprisionando entre ellos la corola, que también adquiere un color negro. Por tanto, es fácil la confusión con la mora común. La planta contiene dos principales tóxicos: el alcaloide coriarina en las hojas y el glucósido coriamirtina en el fruto, agente responsable de la intoxicación. Tiene un sabor dulce. El intervalo entre la ingestión y la aparición de los primeros síntomas oscila entre diez minutos y seis horas. Inicialmente aparecen malestar general y trastornos digestivos. Pueden presentarse cefaleas, sequedad de boca, picor en la lengua y sensación de inestabilidad o embriaguez. Después surgen hiperreflexia, hipertonía y gran excitación y posteriormente, un cuadro de obnubilación progresiva, que puede llevar a la pérdida de conciencia. Son frecuentes las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, con predominio tónico. Por último, se produce una depresión de los centros cardiorrespiratorios con trastornos del ritmo cardíaco. Las pupilas suelen estar mióticas y, a veces, midriáticas. Puede haber alteración renal con hematuria y leucocituria. La afectación de la musculatura respiratoria y del centro respiratorio o un paro cardíaco pueden agravar el pronóstico. Las manifestaciones clínicas, tanto en los casos favorables, como en los desafortunados, suelen tener breve duración (menos de 24 horas). El *tratamiento* más aconsejable es: ingreso en una UCI, si es posible; lavado gástrico con solución de tanino o con permanganato potásico, carbón activado y un purgante salino; terapéutica sintomática.

Mangoismo. La ingestión diaria de alimentos infantiles compuestos de mango produce este cuadro. La sintomatología comprende: detención del crecimiento, discreta anemia normocrómica y coloración naranja de la piel. En su patogenia puede intervenir la carencia de vitaminas del grupo B. Debe ser diferenciado de la *carotinodermia*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Comité on Injury and Poison Prevention. Lesiones asociadas a andadores infantiles. *Pediatrics* (ed. esp) 2001; 52: 186-9.
- Allasio D, Fisher H. Escaldaduras por inmersión en agua caliente y capacidad de los niños pequeños para trepar hasta el interior de una bañera. *Pediatrics* (ed. esp) 2005; 59: 320-2.
- Blasco Alonso J, Moreno Pérez D, Milano Manso G et al. Ahogamientos y casi ahogamientos en niños. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 20-4.
- Conners GP. Tratamiento tras la ingestión de una moneda en niños asintomáticos. *Pediatrics* (ed esp) 2005; 60: 137-8.
- González Balenciaga M, Mintegi S, Quemaduras. En: Benito J, Luaces C, Mintegi S, Pou J. Tratado de Urgencias en Pediatría. Madrid: Ergon, 2005.
- Juurlink DN, Stanbrook MB, McGuigan MA. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning (Cochrane review). En: Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- Kontio K, Letts M, German A. Airbags in children: a mixed blessing. *Contemporary Pediatrics* 2001; 18: 96-103.
- Lavaud J et al. Animaux domestiques et accidents chez l'enfant. *Arch Pédiat* 2005; 12: 228-33.
- Makwana N, Riordan FAI. Prospective study of community needlestick injuries. *Arch Dis Child* 2005; 90: 523-4.
- Marzullo L. An update of N-acetylcisteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. *Curr Opion Pediatr* 2005; 17: 239-45.
- Méndez Gallart R et al. Mordedura de perro. Análisis de 654 casos en 10 años. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 425-9.
- Ortega García JA, Ferris Tortajada J, Cánovas Conesa A et al. Neurotóxicos medioambientales. Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y postnatal. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 140-9.
- Piantadosi CA. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1054-5.
- Pikett W, Streight S, Simpson K et al. Injuries experienced by infant and children: a population-based epidemiological analysis. *Pediatrics* 2003; 111: e365-70.

- Pou J, Arcas R. Accidentes. Intoxicaciones. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1929 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 2: Painkillers. *Arch Dis Child* 2002; 87: 397-9.
- Waltzman ML, Baskin M, Wypij D et al. Un ensayo clínico aleatorio sobre el tratamiento pediátrico tras la ingestión de monedas en niños. *Pediatrics* (ed. esp) 2005; 60: 143-8.
- Warren RC, Foltin GL. Toddlers at risk for Paper Shredder injury in the home. *Pediatrics* 2006; 117: 535-8.
- Yueh Ping Liu et al. Fulminant hepatic failure due to chronic acetamipophen intoxication in infant. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 94-5.
- Zuckerbraun N, Saladito R. Pediatric Drowning: Current Management Strategies for Immediate Care. *Clin Ped Emerg Med* 2005; 6: 49-56.

25.8 Muerte súbita del lactante

J.J. Cardesa-García, E. Galán

La muerte súbita del lactante, o *síndrome de muerte súbita del lactante* (SMSL), constituye un acontecimiento dramático, tanto para los padres, como para el médico responsable de la salud del niño, con una gran carga emocional inmediata y futura muy difícil de superar.

En el año 1990 se publicaron las primeras observaciones retrospectivas que relacionaban el dormir boca abajo con la muerte súbita del lactante. En 1991 aparece el primer estudio prospectivo realizado en Tasmania, que confirma la relación del SMSL con el dormir boca abajo. El SMSL hasta el año 1993 había sido la primera causa de mortalidad infantil entre uno y doce meses. Desde que se ha puesto en práctica la recomendación de colocar a los lactantes a dormir boca arriba, ha presentado un descenso espectacular (Fig. 25.8.1). Esta reducción ha sido del treinta por ciento en 1992 y del setenta y seis por ciento en 1996, respecto a los valores medios de la década precedente. Además, se han comprobado otros factores de riesgo –fáciles de corregir– que también han contribuido a la disminución de las tasas de mortalidad. A pesar de ello, el SMSL sigue siendo la principal causa de muerte inexplicada en el primer año de vida.

La patogenia del SMSL no está del todo aclarada y las hipótesis que se aceptan no están plenamente confirmadas, probablemente por un conocimiento insuficiente de los mecanismos fisiopatológicos y de los procesos bioquímicos a nivel del SNC y a nivel periférico, implicados en la regulación del sueño, del despertar y de la respiración durante el sueño, y también en la maduración de esta regulación.

Concepto y definición

Es importante delimitar de forma precisa el concepto de SMSL. Consiste en "la muerte súbita e inesperada de cualquier niño menor de un año de edad, que permanece inexplicable después de una valoración detallada del caso; esta valoración incluye la revisión de la historia clínica, un estudio necrópsico detallado, la inspección del lugar en el que se produjo la muerte y el conocimiento de las circunstancias que la rodearon". Esta definición, aunque es la más aceptada, no es compartida por todos, lo cual crea un cierto confusionismo en las familias de niños con SMSL, provoca dificultad a la hora de valorar la epidemiología y la anatomía patológica, y puede obstaculizar la investigación policial. Hay, por tanto, una limitación *cronológica* al primer año de vida; en la *historia clínica* –aunque sea retrospectiva– no deben recogerse alteraciones clínicas que puedan tener relación con una muerte inesperada y súbita; debe practicarse un *estudio necrópsico detallado* que también sea normal o presente alteraciones mínimas que no explican la muerte del niño; en la *radiología practicada o en la revisión del esqueleto* no hay evidencia de fracturas u otros signos de violencia; asimismo, en la revisión del *escenario*: casa, habitación y lecho, donde se ha producido la muerte, no se encuentran indicios o evidencias de malos tratos, exposición a drogas, alcohol o tóxicos, y los cuidados y hábitos higiénicos proporcionados al niño han sido los adecuados.

Recientemente hay tendencia a incluir en la definición que "ocurre habitualmente durante el sueño" y que "en la necropsia se pueden encontrar algunos infiltrados inflamatorios menores y otras anomalías que, en su conjunto, no explican la causa de la muerte". También se pretende excluir las muertes acaecidas en el período perinatal inmediato.

El *cuadro clínico* del SMSL es muy simple: sin antecedentes de interés en la anamnesis –a veces en el curso de una rinofaringitis leve o de una infección gastrointestinal mínima–, el niño come con normalidad antes de acostarse, habitualmente por la noche –raramente a la hora de la siesta– y, tras varias horas de descanso supuesto, en el que el niño no ha sido observado directamente, el lactante es encontrado por los padres u otra persona, muerto en su cuna cuando se procedía a despertarle por la mañana para administrarle la primera toma de alimento. Todo intento de reanimación es inútil. Se llama al pediatra o se acude al servicio de urgencias, donde se confirma el *exitus*. Este concepto estricto excluye el uso *ampliado* que, de forma incorrecta, es utilizado en lactantes y niños que, tras presentar manifestaciones clínicas evidentes consideradas de buen pronóstico, mueren de forma inesperada o repentina y el estudio necrópsico u otras investigaciones realizadas no encuentran una causa de muerte. En este capítulo se tratará sólo del SMSL considerado en su concepto estricto.

Se dice que un lactante ha sufrido un *episodio aparentemente letal* (EAL) –ALTE (*apparent life threatening event*), acrónimo de la literatura anglosajona–, cuando ha presentado una crisis de apnea prolongada, con alteración del tono muscular y del color de la piel, que no ha respondido a pequeños estímulos y sí a estímulos o sacudidas enérgicas o a maniobras de reanimación o resucitación, que pueden ir, desde la respiración boca a boca, a la respiración asistida con intubación endotraqueal, reanimación bioquímica y masaje cardíaco. Es distinto del SMSL y sus características serán revisadas más adelante.

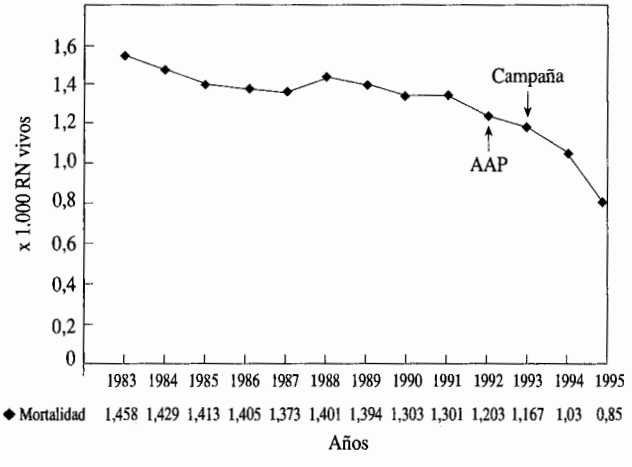


Figura 25.8.1. Evolución de la mortalidad infantil en EE.UU. a partir de la recomendación de la AAP de dormir boca arriba en 1992 y de la campaña, en 1993, para difundir la práctica de dormir los niños boca arriba.

EPIDEMIOLOGÍA

Los aspectos epidemiológicos son de la mayor importancia en el SMSL, tanto para un mejor conocimiento del mismo como para identificar a los niños y a los grupos de riesgo. La *frecuencia general* global en el lactante se sitúa en 2/1.000 RN vivos antes de las campañas de "dormir boca arriba"; existe la impresión general, confirmada por algunos estudios prospectivos, que la frecuencia real es mayor y se diagnosti-

Cuadro 25.8.1. Frecuencia de la muerte súbita del lactante

		Por 1.000 RN vivos
General		2,1
• Peso al nacer	1.500-2.000 g	4,2
	< 1.500 g	7,3
	Trillizos	8,3
• Antecedentes de SMSL	Hermanos (x2,1-13,2)	21,0
	Gemelos	42,0
Países		
• Portugal (1989)		0,07
• España (1987, 1989)		0,23-0,26
– Navarra (1985-1993)		1,30
– Navarra (1994)		0,42
– Cataluña (1994)		0,40
• Finlandia		0,41
• Suecia		0,54
• Israel		0,70
• Alemania (1989)		1,67
• Escocia		2,70
• Francia (1989)		1,83
• Tanzania		3,70
• EE.UU.	Indios	5,93
	Negros	5,04
	Blancos	1,30
	Hispanos	1,20
	Orientales	0,50
• Alaska	(nativos)	6,28
• Nueva Zelanda		8,00

can menos casos de los que realmente son. El riesgo se multiplica por diez en los hermanos subsiguientes y por cuarenta en los trillizos o gemelos. Existen *diferencias étnicas y raciales* (Cuadro 25.8.1) significativas debidas a la disparidad en la práctica de los *factores de riesgo relacionados* que se indicarán más adelante. La frecuencia se multiplica por dos cuando el peso al nacimiento está comprendido entre 1.500 y 2.500 g, y lo hace por tres cuando es menor de 1.500 g. El noventa por ciento de las muertes ocurren durante el sueño nocturno, entre las doce de la noche y las seis de la mañana, y son silenciosas. Son más frecuentes en otoño e invierno (2 a 4 veces más que en verano) y en circunstancias de polución ambiental elevada. El riesgo también es mayor cuando existen antecedentes de amnionitis, nacimiento pretérmino o retardo del crecimiento intrauterino, "moldeamiento" cefálico, de la cara o de la nariz, baja puntuación de Apgar o distrés respiratorio neonatal. En los embarazos múltiples el riesgo es mayor para el segundo gemelo. Otros antecedentes frecuentes son: hipotonía e hiporreactividad a los estímulos, llanto más frecuente que en sus hermanos a la misma edad, dificultad para la alimentación, menor ganancia de peso y lactancia artificial; ésta podría actuar de forma indirecta favoreciendo las infecciones; la lactancia al pecho tiene un efecto protector. Los lactantes que sufren de SMSL han precisado con más frecuencia hospitalización previa por causa infecciosa y tienen antecedentes de muguet. En la semana anterior al fallecimiento, a menudo, han presentado pequeños trastornos gastrointestinales o una infección leve de vías respiratorias superiores. Por sexos, es más frecuente en el masculino.

La *edad* de máxima incidencia es entre el primero y el quinto mes (85% de los casos), disminuyendo progresivamente a partir de esta edad. Para los niños nacidos pretérmino el pico de máxima incidencia se presenta entre 4 y 6 semanas más tarde de edad postnatal que en los nacidos a término; sin embargo, de acuerdo con la edad postconcepcional, la mayor incidencia es de tres a ocho semanas antes, tanto más cuanto menor es la edad gestacional al nacimiento. Por encima de los seis meses, sólo se registra un 5% y, excepcionalmente, por encima del año de edad. También es poco frecuente en las cuatro primeras semanas de vida (7%).

La incidencia es mayor si hay antecedentes de asma o síndrome de hipoventilación central congénita en la familia de los progenitores; también aumenta la frecuencia en proporción con la altura del lugar de residencia. Se ha comprobado que la vacunación no aumenta el riesgo de SMSL y que no guarda relación con epidemias de bronquiolitis.

Ciertos *factores maternos* han sido identificados. Los dos más importantes son el fumar durante y después del embarazo y la falta de asistencia obstétrica durante el embarazo; también la edad menor de diecisiete años, la multiparidad, los intervalos breves entre los sucesivos embarazos, los abortos y las muertes fetales previas, la ilegitimidad, la drogadicción y el consumo de cafeína en cantidades significativas (cuatro o más tazas de café al día, equivalentes a 400 mg de cafeína). Todos ellos se acompañan de retardo del crecimiento intrauterino, ya señalado con anterioridad. Cada uno de estos factores multiplica el riesgo general por dos o por tres y, cuando se dan varios, se potencian entre sí. La incidencia es mayor cuando la diferencia de edad de los padres es superior a diez años; es menor, sin embargo, entre los hijos de madres del grupo sanguíneo A. Aunque discutido, el riesgo de SMSL es mayor para hermanos; no ocurre así para hermanastros, primos y otros parientes, lo cual va en contra de que exista un factor que siga las leyes de la herencia mendeliana, y a favor de que más bien obedezca a factores relacionados con la gestación y el ambiente postnatal. Para algunos autores, la mayor tasa de mortalidad en los niveles socioeconómicos más bajos es debida a la mayor incidencia de SMSL en estos grupos, en los que la asociación de múltiples factores de riesgo es la regla. Estos hechos son importantes a la hora de aconsejar a las familias con un hijo fallecido de SMSL.

FACTORES DE RIESGO SUSCEPTIBLES DE PREVENCIÓN

En los últimos quince años se ha dado cada vez más importancia a otros *factores epidemiológicos de riesgo relacionados con el medio y el ambiente* en el que el niño vive y con los cuidados que se le proporcionan. Se *puede actuar positivamente sobre ellos* y, por tanto, disminuir la frecuencia del SMSL, como así ha sido demostrado.

Factores relacionados con el género de vida del niño

El dormir boca abajo está en estrecha relación con el SMSL. Hoy en día, está fuera de duda esta asociación, de manera que las campañas de modificación de esta práctica han reducido la mortalidad entre un cincuenta y un setenta y cinco por ciento. El riesgo disminuye durmiendo de lado, pero es menor todavía durmiendo boca arriba, aunque aumente la frecuencia de plagiocefalia y haya que hacer recomendaciones en este sentido. El dormir boca abajo potencia el riesgo asociado a las otras prácticas relacionadas con el género de vida del niño que se indican más adelante; no se presenta esta potenciación si el niño duerme boca arriba. *Algunos cuidadores en las guarderías* desconocen estas circunstancias y no las ponen en práctica. Aumenta mucho el riesgo cuando un niño acostumbrado a dormir boca arriba pasa a dormir boca abajo.

El colchón blando sobre el que el niño duerme, el colchón utilizado por otro niño o adulto, las pieles de cordero sobre el lecho, edredones, cobertores y almohadas, así como otros procedimientos para hacer la cama más blanda y mullida, aumentan claramente el riesgo de SMSL.

La temperatura ambiental elevada, el abrigo excesivo y el fajado del niño aumentan el riesgo –especialmente en el curso de brotes epidémicos virales en invierno–, en relación con el desarrollo de ritmos de regulación de la temperatura central entre las 8 y 10 semanas de vida. Parece que también aumenta el riesgo si el niño no está adecuadamente arropado. La temperatura ambiental recomendada está en torno a los 20 °C.

El compartir la cama con la madre si ésta fuma, si el padre fuma, si la cama es excesivamente blanda –(camas de agua) y otros procedimientos para hacer más confortable el colchón de la madre–, también aumenta el riesgo. Si la madre no fuma no aumenta el riesgo; incluso puede tener efecto protector –en el sentido de favorecer la lactancia al pecho y también el respirar y el despertar del niño–. En cualquier caso, no existen evidencias en el momento actual para fomentar que el niño duerma en la cama con su madre para disminuir el riesgo de SMSL.

El dormir en la misma habitación que los padres o un adulto disminuye el riesgo. No aumenta el riesgo si en la misma habitación duermen otros hermanos. Se interpreta que esto favorecería el despertar del niño en el curso de un proceso de apnea.

Ocurre con mayor frecuencia *en los fines de semana*, especialmente si los padres van a una fiesta, la madre es soltera y en determinadas etnias.

Factores ambientales

Tabaquismo materno durante el embarazo y después del parto (véase cap. 25.6). El riesgo también aumenta si el padre u otros convivientes fuman en casa. El riesgo guarda relación con el número de cigarrillos fumados y se multiplica por cinco si la cifra es superior a 10 cigarrillos diarios. Además, la exposición del lactante al humo del tabaco favorece las infecciones y la obstrucción respiratoria alta y baja, especialmente durante el sueño.

La contaminación ambiental elevada aumenta el riesgo.

En resumen, los datos epidemiológicos expuestos vienen a plantear un origen posiblemente multifactorial de este síndrome, con una mezcla de factores sociológicos, psicológicos y médicos, cuya significación puede ser distinta en cada caso, y que permiten identificar *grupos de riesgo*.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En todo caso de sospecha de SMSL se debe realizar necropsia de acuerdo con un protocolo establecido. Entre un tercio y la mitad de los casos proporcionan datos para una explicación posible. Por definición, en el SMSL no se comprueban hallazgos necrópsicos que aclaren la causa de la muerte del niño, pero las pequeñas alteraciones muchas veces encontradas pueden contribuir a elaborar teorías patogénicas o a la justificación del síndrome. La alteración característica, pero no patognomónica, es la presencia de petequias intratorácicas. Las lesiones más frecuentes permiten establecer, ante todo, una relación con un *trastorno de la ventilación*; en la mitad de los casos el estudio necrópsico detallado encuentra alguna de las siguientes alteraciones: hipertrofia del músculo liso de las pequeñas arteriolas pulmonares, hipertrofia del ventrículo derecho, aumento de la grasa parda alrededor de las glándulas suprarrenales con hiperplasia de la medular, degranulación celular y disminución del tamaño de los cuerpos carotídeos, proliferación astroglial en el tronco cerebral en relación directa con el número de cigarrillos que la madre ha fumado durante el embarazo, alteraciones dendríticas en la formación reticular, hipoplasia uni o bilateral del núcleo arcuato, leucomalacia subcortical y periventricular, y aumento de las células cargadas de grasa en el LCR. Todo ello se interpreta como posible consecuencia de una *situación de hipoxia crónica* leve o moderada.

También se han encontrado alteraciones en estructuras directamente implicadas en la regulación de la *respiración*: a) la ya mencionada proliferación astroglial a nivel del núcleo ambiguo, del núcleo del motor dorsal del vago y del núcleo del haz solitario; b) un menor número y porcentaje de fibras mielínicas pequeñas en el vago cervical; y c) retraso en la formación de sinapsis a nivel del tronco cerebral. Los datos indicados hacen pensar en un círculo vicioso, bien a partir de una situación inicial de hipoxia, con daño secundario de estructuras encargadas de la regulación autónoma de la respiración –lo cual puede ocurrir por el tabaquismo durante la gestación–, o bien por alteración primitiva de estas estructuras –genética o adquirida en el curso del desarrollo y maduración intrauterinos–, con trastorno de la ventilación e hipoxia secundaria. Estas hipótesis encuentran apoyo clínico en las alteraciones de la ventilación comprobadas experimentalmente en niños con riesgo significativo de SMSL. *Otras alteraciones* encontradas en estos lactantes que pueden, asimismo, provocar obstrucción respiratoria y dificultar la ventilación son: anomalías y deformidades de las vías respiratorias superiores, rinitis y rinofaringitis.

Los *trastornos del sistema de excitoconducción cardíaca* pueden favorecer el proceso; se ha constatado SMSL en casos de síndrome de Wolff-Parkinson-White y en el síndrome de QT largo. La presencia de alimento en las vías respiratorias comprobada con frecuencia, se suele interpretar como una consecuencia de la apnea prolongada, pero también sería el desencadenante de la apnea en casos de *hipersensibilidad* a la leche. Otros hallazgos descritos ocasionalmente tal vez son meras coincidencias, como otitis, necrosis de cuerdas vocales y signos de enteritis o gastroenteritis.

PATOGENIA

El *trastorno de la regulación de la respiración durante el sueño* adquiere cada vez mayor aceptación como causa del SMSL. Es probable que, en los niños víctimas del SMSL, existan pequeños fallos en la homeostasis cardiorrespiratoria, complicados *con una menor capacidad para despertar y salir de una situación de hipoxia y apnea*, todo lo cual provocaría, en determinadas circunstancias y situaciones, una depresión respiratoria y cardíaca progresiva y muerte. Es posible que existan factores genéticos que predispongan a una disfunción del sistema nervioso autónomo y aumenten la susceptibilidad para el SMSL.; se está investigando, en este sentido, sin que existan resultados concluyentes por el momento.

Los *quimiorreceptores centrales*, situados en el tronco cerebral, responden a los incrementos de pCO_2 y al descenso de pH; los *quimiorreceptores periféricos*, localizados en los cuerpos aórticos y carotídeos y en la aurícula derecha, se activan por los descensos de la pO_2. La actuación consiguiente sobre los órganos efectores produce un aumento de la frecuencia y profundidad respiratoria. El control de la respiración del niño despierto y durante el sueño REM o MOR (movimientos oculares rápidos) se realiza fundamentalmente a expensas del ciclado intrínseco y depende poco del estímulo de los quimiorreceptores; durante el sueño tranquilo ocurre lo contrario: es fundamental el control químico. En el RN predomina el sueño REM pero, durante los primeros meses, disminuye de forma drástica su duración, que pasa a ser sueño tranquilo. Hacia los dos o tres meses de edad predomina el sueño tranquilo, en el que la regulación respiratoria se realiza fundamentalmente por reflejos de origen químico, que ya deben haber madurado en sensibilidad e intensidad, al mismo tiempo que se incrementa o facilita la capacidad para despertarse si se altera la homeostasis, lo que expresa el desarrollo de interconexiones talamocorticales entre centros superiores y el tronco cerebral; en tanto la madurez de los reflejos químicos no sea suficiente, los mecanismos del despertar durante el sueño son una salvaguarda esencial. En los niños con riesgo de SMSL (hermanos, gemelos, etc.) no se produce el incremento de la duración del sueño tranquilo y falta el proceso madurativo de aparición de la capacidad de despertarse que cabría esperar; la base anatómica de este hecho podría ser la persistencia de una *inmadurez* de la densidad sináptica en el sistema reticular activador, encontrada en los niños con SMSL.

Se ha comprobado que, en situación de temperatura ambiental térmicamente neutra, es decir, con un consumo de oxígeno mínimo, la capacidad de respuesta de los quimiorreceptores frente a la hipoxia y/o hipercapnia está disminuida en comparación a situaciones de temperatura ambiental más bien fría. También se ha comprobado que una temperatura ambiental elevada puede provocar hipoventilación marcada.

En los niños con riesgo de SMSL se ha observado, de forma significativa, la aparición de *respiración periódica* en respuesta a la inhalación de O_2 al 17%, lo que es raro por encima de las seis semanas de edad y sugiere la persistencia de un *patrón respiratorio anormal* en el SMSL. Al disminuir la concentración de O_2 en el aire inspirado ocurre lo siguiente: tras un incremento inmediato de la ventilación en un 20-30%, mediado por los quimiorreceptores periféricos, hay una disminución de la misma, que es provocada por el efecto depresor central de la disminución de pO_2, que supera al efecto del estímulo periférico; si en el curso de estas *pausas de apnea* aparece bradicardia aún se favorece más el descenso de pO_2, cuyo efecto depresor central puede llegar a bloquear totalmente el ciclado del centro neumotáxico, con presentación de *apnea indefinida*, hipotonía y palidez cianótica, que sólo responden a la respiración asistida y a la reanimación profunda. En estos niños también es significativamente menor el incremento de la ventilación obtenido como respuesta a un incremento en la concentración de CO_2 en el aire inspirado. De esta manera se puede explicar que la hipoxemia e hipercapnia moderadas puedan causar *hipoventilación*, *respiración periódica* y *apnea* en el lactante pequeño. Cuando los niños duermen boca abajo, la saturación de O_2 no disminuye de manera significativa, pero aumenta la concentración de CO_2 en el aire inspirado por recirculación del aire en esta posición hasta un máximo de un 5% si el colchón es duro y el niño no está muy arropado, y hasta un 25% si se añaden edredones y el colchón es blando o se utilizan pieles u otros materiales que hacen más confortable el lecho. En las familias de

bajo nivel socioeconómico se ha comprobado un mayor uso de colchones blandos y que con mayor frecuencia acuestan a los niños boca abajo. Cuando los niños duermen boca arriba y se utilizan edredones y colchas aumenta el riesgo a partir de los tres meses, porque el niño es capaz de llevárselos hacia la cara y obstruir la recirculación del aire, con lo que aumenta la concentración de CO_2 en el aire inspirado; también se relaciona con la utilización de almohada. Cuando los niños duermen en la cama de la madre aumenta la concentración de CO_2, pero es más frecuente que duerman boca arriba y, además, se ha observado una cierta coordinación de la respiración del niño con la de su madre o de la persona que duerma en la habitación, de manera que el despertar o la reactivación de la respiración tras las pausas de apnea se realiza con más facilidad. Durante el sueño REM el tono muscular está disminuido, siendo más fácil, por ello, el colapso de las vías respiratorias en los esfuerzos inspiratorios; las consecuencias son hipoventilación e hipoxia secundarias, que provocan apnea, la cual puede llegar a ser letal durante el sueño si no se produce el despertar del niño.

En niños de madres que han fumado durante el embarazo es más alto el dintel para despertarse en el curso de apneas obstructivas durante el sueño y por estímulos acústicos; también despiertan con más dificultad cuando son sometidos a hipoxia e hipercapnia, como puede ocurrir al dormir boca abajo o al estar en un colchón mullido. A través de interacciones complejas entre los sistemas neuroquímico y vascular, la exposición a la nicotina durante el embarazo influencia en el desarrollo de las regiones del tronco cerebral asociadas con la regulación del despertar y con la integración cardiorrespiratoria, de manera que el efecto puede incluir una disfunción madurativa transitoria o permanente de la capacidad del niño para responder a estímulos normales o nocivos.

En comparación con los que duermen boca arriba, los lactantes que duermen boca abajo presentan un dintel sonoro más elevado para despertarse por estímulos acústicos. En este mismo sentido actuarían las obstrucciones de las vías respiratorias superiores por deformidad anatómica, por infección o por irritantes inespecíficos, siendo el más frecuente e importante el humo del tabaco. Los lactantes nacidos por fertilización *in vitro* tienen con más frecuencia episodios de respiración periódica, indicativos de un patrón respiratorio inmaduro. En un estudio prospectivo se ha encontrado que la variabilidad del intervalo entre una inspiración y otra en el curso de la respiración lenta era menor en los niños fallecidos por SMSL, lo que indicaría una mayor "rigidez" en el control de la respiración y, teóricamente, una menor capacidad de respuesta adaptativa y/o una respuesta más lenta a los estímulos fisiológicos. También en otro estudio prospectivo, en el ECG practicado a RN de 3 ó 4 días de edad, se ha encontrado una significativa mayor duración del intervalo QT corregido (QTc), de manera que podría valorarse como índice predictivo de riesgo, y expresaría una estabilidad cardíaca reducida. Ha sido demostrada una mayor concentración de β-endorfina en el líquido cefalorraquídeo de niños con apneas comprobadas, con algún episodio compatible con SMSL y en hermanos de estos niños; en los niños fallecidos por SMSL se ha encontrado un predominio de neurotransmisores inhibidores en el tronco cerebral, especialmente en la vecindad de los centros respiratorios. En el 79% de los niños con SMSL se ha encontrado apoptosis neuronal significativa –un 55% en el hipocampo y un 96% en el tronco cerebral–, indicativos de un insulto cerebral reciente con daño neuronal, del cual el niño se estaba recuperando, y que acarrea una pérdida funcional en regiones cerebrales claves para el control cardiorrespiratorio.

Otros reflejos periféricos pueden originar apnea profunda, bradicardia e hipotensión, como la presencia de leche en faringe, glotis y tráquea, encontrada en algunos niños fallecidos de SMSL y atribuida al reflujo gastroesofágico, aunque su papel es poco probable en la etiopatogenia del SMSL.

Los siguientes ECM han sido considerados como posibles causantes de SMSL: trastornos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, acidosis láctica congénita, trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, glucogenosis tipo I, déficit de fructosa 1-6-difosfatasa, etc.), diversos trastornos de la cetogénesis y de la oxidación de las grasas. Realmente, sólo algunas alteraciones congénitas de la β-oxidación de las grasas pueden causar SMSL; en las demás, aunque se produzca una muerte rápida e inesperada, hay evidentes datos clínicos. Se ha aducido también como posible causa la

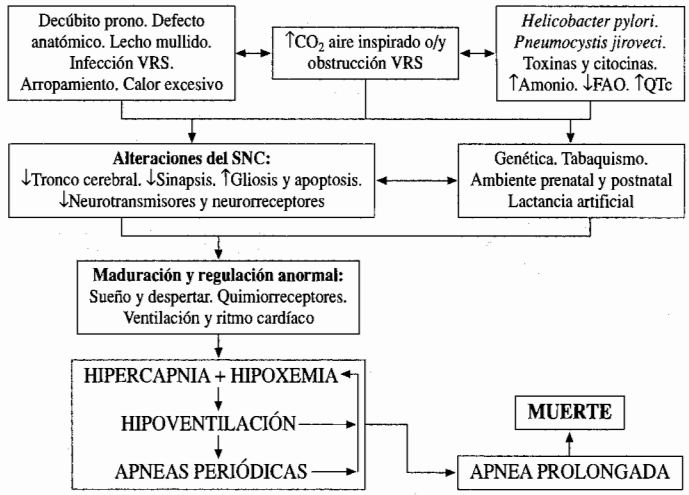


Figura 25.8.2. Hipótesis patogénica del síndrome de muerte súbita del lactante (VRS: vías respiratorias superiores; FAO: *Fatty Acid Oxidation*).

compresión de las arterias vertebrales por movimientos de extensión de la cabeza, que pueden inducir isquemia del tronco cerebral cuando no hay una circulación colateral suficiente o es escasa la dilatación arterial compensatoria.

Hoy en día se acepta que es precisa la *conjunción de varios factores* –anatómicos, bioquímicos y funcionales–, tanto centrales (desarrollo de las estructuras anatómicas a nivel del tronco cerebral, sensibilidad de los quimiorreceptores y maduración del patrón de sueño) como periféricos (quimiorreceptores, obstrucción de la vía respiratoria superior, infección, etc.), para que puedan darse las circunstancias que lleven al SMSL. Éste ocurre precisamente en un período madurativo transicional, cuando es fácil un fallo de coordinación entre los distintos niveles responsables de la homeostasis cardiorrespiratoria. Es muy probable que estos fenómenos estén en relación con la expresión de determinados factores neurotróficos, neuropéptidos y sus correspondientes receptores, en una época de mayor vulnerabilidad –entre los dos y los cinco meses–, en la que los mecanismos homeostáticos en el sistema nervioso central cambian del tipo neonatal al tipo adulto, coincidiendo precisamente con la edad de máximo riesgo de SMSL.

De acuerdo con estas *hipótesis patogénicas*, se pueden establecer las interrelaciones que se indican en la Figura 25.8.2. En definitiva, la causa del SMSL no es conocida con exactitud y probablemente reconozca un *origen multifactorial* con sumación de factores.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SMSL requiere que el caso reúna la característica fundamental, señalada en la definición, de no encontrar una causa que lo explique, excluyendo la muerte violenta por malos tratos o negligencia, por desgracia cada vez más frecuente. Una valoración adecuada comprende un *estudio necrópsico completo* de acuerdo con un protocolo específico –que incluye también estudios microbiológicos, toxicológicos y metabólicos–, investigación del lugar y de las circunstancias de la muerte –que comprende también una entrevista con los padres y los cuidadores del niño–, y una revisión de la historia clínica y familiar. Sólo de esta manera se puede realizar el diagnóstico diferencial con los casos de muerte inesperada del lactante por patología oculta que, en algunas estadísticas, representan hasta el 20% de los casos de muerte súbita del lactante (Cuadro 25.8.2).

Después del fallecimiento de un niño de SMSL, la familia quiere conocer cuál es el riesgo de recurrencia en otro hermano posterior y qué estudios deben realizarse para saber si el nuevo niño presenta riesgo. No existe una prueba específica que pueda establecer el riesgo de SMSL. En cualquier caso, hay que comprender a la familia y expresarle apoyo, y estar sobre aviso en el momento del nacimiento para realizar una exploración clínica exhaustiva y completa al RN. Ciertas exploraciones sen-

Cuadro 25.8.2. Hallazgos anatomopatológicos en la muerte inesperada del lactante por patología oculta

- Miocardiopatías. Cardiopatías congénitas. Infarto de miocardio. Malformaciones arteriovenosas
- Malformaciones respiratorias. Displasia broncopulmonar. Obstrucción de las vías respiratorias altas. Aspiración. Neumonía. Fibrosis quística
- Sepsis. Meningitis. Botulismo. Otras infecciones
- Metabolopatías: defectos de la β-oxidación y cetogénesis, ciclo de la urea, acidosis láctica congénita (biotinidasa, PDH, cadena respiratoria), hidratos de carbono (galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, déficit de fructosa-1-6-difosfatasa, hipoglucemia por nesidioblastosis, etc.), acidurias orgánicas (metilmalónica, propiónica, isovalérica)
- Intoxicaciones accidentales, incluida por monóxido de carbono. Sensibilidad a fármacos y productos químicos
- Alergia alimentaria
- Accidentes. Sumersión
- Malos tratos y negligencia: sofocación, envenenamiento, traumatismos, administración de drogas, alcohol, tóxicos, etc.

cillas y no agresivas darán más confianza a la familia: el estudio cardiológico y el estudio cardiorrespirográfico durante el sueño.

El *estudio cardiológico*, incluyendo ECG y ecocardiografía, tiene importancia; la apreciación de un QTc de duración mayor a 400 milisegundos, especialmente si supera los 440 milisegundos, sería un importante factor de riesgo aumentado. Como prueba complementaria, es del máximo interés el registro cardiorrespirográfico continuo durante 72 horas, para detectar *pausas de apnea* de duración superior a 20 segundos con bradicardia y cambios de coloración, o *respiración periódica*, definida como pausas de apnea de 2 a 10 segundos de duración, intercaladas en períodos de respiración de 4 a 15 segundos, que ocurren al menos tres veces por minuto y no se acompañan de cambios significativos del color de la piel o de la frecuencia cardíaca. Si estos hallazgos son positivos, procede la realización de un estudio poligráfico de sueño para comprobar si las apneas son centrales, periféricas o mixtas, en qué fase del sueño se presentan, y cuál es la duración de las fases de sueño REM y tranquilo.

El estudio metabólico debe incluir el descartar trastornos de la β-oxidación. De todos modos, la cuantificación del riesgo sólo es de tipo estadístico, con todas sus limitaciones y conviene insistir en que, hoy por hoy, no hay pruebas sensibles y específicas para la identificación prospectiva precoz de niños que van a fallecer de SMSL.

Episodio aparentemente letal (EAL)

Debe ser diferenciado del SMSL. En este caso, el lactante presenta bruscamente un cuadro caracterizado por apnea (central o periférica), cambio de color (palidez o cianosis), cambio importante en el tono muscular (generalmente hipotonía, raramente hipertonía), sofocación o náuseas, con aspecto de muerte inminente o ya producida. Tras estimulación física (somatosensorial) enérgica o maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzada, el niño se recupera. Aunque haya ciertas similitudes, no se puede asegurar que los niños con EAL sean casos abortados de SMSL. Existen algunas *diferencias*: los casos de EAL se producen a una edad dos o tres semanas menor que el SMSL, más del 80% de los casos ocurren durante el día. Entre un 60 y un 75% de los casos se puede identificar la causa; la más frecuente es el reflujo gastroesofágico, aislado o con otra patología circunstancial acompañante; son menos frecuentes, pero importantes, el *shunt* arteriovenoso intrapulmonar, la asfixia por obstrucción mecánica de las vías respiratorias superiores, incluida la obstrucción respiratoria aguda por cuerpo extraño, y la hipoxemia en el curso de una crisis epiléptica; en raras ocasiones se encuentran trastornos de la regulación de la respiración durante la alimentación y durante el sueño, cardiopatías y trastornos de la conducción cardíaca, hipervagotonía, infecciones, hipoglucemia, malos tratos e intoxicaciones provocadas; en menos de un 2% de los casos se ha podido identificar una causa metabólica (trastornos de la β-oxidación, acidosis láctica, etc.).

Con frecuencia los *antecedentes clínicos* del niño permiten la identificación de la causa más probable del EAL. Si el origen es *digestivo*, el episodio ocurre dentro de los treinta minutos siguientes a la administración de alimento y va acompañado de vómitos o atragantamiento y tos con laringospasmo. Cuando el origen es *neurológico*, es frecuente la rigidez y los movimientos anormales, junto con claros antecedentes neuropatológicos en el período perinatal o en los primeros meses de vida y anomalías en el EEG, que, a veces, pueden encontrarse sólo en el curso del EAL. En la *aspiración* de cuerpo extraño hay una crisis de sofocación. En la hipervagotonía se registra una bradicardia exagerada en el reflejo óculo-cardíaco. La valoración de los niños con EAL incluye, de entrada, una valoración clínica de la situación del niño en ese momento, y de las consecuencias metabólicas del episodio con determinación de CPK, lactato, EAB, ionograma, bioquímica y hematimetría, ECG, EEG y radiografía de tórax, así como recogida de muestras de sangre y orina para estudio microbiológico, descartar algunas metabolopatías y realizar investigación de tóxicos o fármacos. Para la valoración etiológica adicional, estará indicado el estudio digestivo para descartar reflujo gastroesofágico (tránsito gastroesofágico, pHmetría), estudio cardiológico, estudio neurológico con EEG y neuroimagen, cardiorrespirografía o estudio poligráfico del sueño. Estos estudios son de particular importancia en los casos de recurrencia de EAL. El riesgo de recurrencia de EAL es de un 30% en los tres días siguientes, por lo que la observación hospitalaria del niño debe comprender, por lo menos, este tiempo, que se prolongará de acuerdo con la situación clínica del enfermo y los resultados obtenidos en las pruebas realizadas. En los niños que han presentado un EAL, el riesgo de SMSL es de 5 a 10 veces mayor; por tanto, aunque no se encuentra una causa que lo explique, está indicada la monitorización domiciliaria.

ACTUACIÓN ANTE UN CASO DE SMSL

Cuando los familiares lleguen al servicio de urgencias y hayan resultado infructuosos los procedimientos de reanimación, un pediatra experimentado debe entrevistarse con la familia. Para confortarla –salvo que existan, claros antecedentes patológicos, o evidencias de traumatismo o violencia–, se debe establecer el diagnóstico de probable SMSL; esto convence a la familia y es cierto en el 95-98% de los casos. Al mismo tiempo –y con una actitud no acusatoria, de compasión, comprensión y apoyo–, se les debe hacer saber la importancia de la autopsia, de la investigación del escenario de la muerte y de la revisión de la historia clínica y familiar del niño. Hay que hacerles comprender que sólo la realización de estos procedimientos les permitirá saber, a ellos y a su pediatra, de qué ha muerto su hijo y qué riesgos tienen otros niños mayores de la familia o los niños que puedan tener en el futuro.

Es conveniente tener elaborado un protocolo de actuación a disposición del servicio de urgencias, donde se recojan todos los problemas que se plantean y su solución, incluyendo bautismo, duelo, funeral y apoyo religioso, supresión de la lactancia materna, reacción de los hermanos supervivientes, riesgo en los hermanos subsiguientes y entrevistas futuras. Los padres están fuertemente impresionados, desconcertados, angustiados y, con frecuencia, se sienten responsables, con sentimientos de culpabilidad, repasando una y otra vez en su imaginación los medios que podían haber puesto para evitar la tragedia, o las acciones que han realizado y que han podido contribuir al fatal desenlace. Hay que asegurar a los padres que ni ellos ni su médico podían prever o realizar acciones que permitieran prevenir la muerte. No es el momento de enumerar los factores de riesgo que hayan podido concurrir; esto puede quedar para más adelante en alguna de las entrevistas sucesivas que se pueden concertar. La ansiedad familiar se puede incrementar de manera notable si se retrasan los resultados de la necropsia; en la mayoría de los casos se puede informar pronto a los padres del resultado macroscópico, si ha sido negativo, sin esperar los resultados del estudio microscópico y de otros estudios. Se recomienda poner en contacto a la familia con alguna asociación o grupo local de apoyo a padres de niños con SMSL. El pediatra responsable del niño también debe ser informado lo antes posible. Para tratar del problema y explicarlo a la familia se aconsejan entrevistas en el curso de la siguiente semana, cuando se tenga el informe final de la necropsia, al mes, a los tres y a los seis meses y al año del fallecimiento, cuando se produzca un nuevo embarazo y al nacimiento del nuevo niño.

Cuadro 25.8.3. Factores y circunstancias de riesgo que se acompañan de una mayor incidencia de SMSL

- Bajo nivel socioeconómico
- Algunos grupos raciales
- Medio rural
- Madre soltera
- No haber completado los estudios primarios y menor nivel de estudios
- Edad materna menor de 20 años en el primer embarazo y menor de 25 años en los embarazos subsiguientes
- Drogadicción durante el embarazo
- Deficiente asistencia obstétrica
- Intervalo menor de doce meses entre los sucesivos embarazos
- Prematuridad
- Bajo peso al nacer
- Índice de Apgar bajo al nacer

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La incidencia del SMSL puede ser reducida minimizando los factores de riesgo conocidos. Son precisas campañas de difusión general para que lleguen al conocimiento de todo el público. Además, de manera individual, se deben dar a conocer a los padres en las consultas que realicen en el transcurso del embarazo, en la maternidad donde se produzca el parto y en las consultas del pediatra, conscientes de que la recomendación de los profesionales de la salud va a ser la de mayor influencia en la toma de decisiones por los padres. Estas recomendaciones son: evitar el tabaquismo durante el embarazo y la lactancia y, en el ambiente del niño, el *dormir boca arriba*, el colchón no mullido, evitar el arropamiento excesivo del niño y la temperatura ambiental elevada –la temperatura recomendada son unos 20 °C–. La lactancia materna actúa en un sentido positivo al igual que el dormir en la misma habitación que la madre. Tras las campañas de *dormir boca arriba* ha aumentado la incidencia de plagiocefalia; por esto se recomienda que, tras las comidas, cuando el niño está despierto, ponerlo boca abajo, sobre una superficie un poco elevada y llamar su atención a la altura de los ojos para que levante la cabeza y fortalezca los músculos del cuello; también se recomienda modificar periódicamente la orientación del niño en la cuna para que tenga que dirigir alternativamente la cabeza hacia la derecha y hacia la izquierda cuando deba mirar hacia la luz de la ventana o a la cama de los padres.

A pesar de las campañas de difusión y las recomendaciones realizadas, se han identificado determinados grupos o circunstancias de riesgo, con una mayor incidencia de SMSL, en buena parte por no poner en práctica las recomendaciones sobre los riesgos evitables (Cuadro 25.8.3); también se ha confirmado que son muchas las guarderías que acogen a niños lactantes y los cuidadores desconocen estas medidas.

En los niños en *situación de EAL* es precisa una reanimación inmediata, con sacudidas vigorosas o respiración asistida boca a boca o con mascarilla o intubación, y otras medidas de reanimación bioquímica que pudiera requerir el caso. En los niños con alto riesgo, especialmente en los que han padecido EAL, se debe insistir en las *recomendaciones inespecíficas* respecto a los factores de riesgo. Además, no recibirán fenotiazinas ni fármacos depresores del SNC (¡antitusígenos!), por suave que sea su efecto. Por la menor concentración ambiental de oxígeno, se evitarán los viajes en avión y a lugares por encima de los 1.500 metros de altitud hasta cumplir seis meses o hasta comprobar una prueba normal de hipoxia. Siempre se debe prestar especial atención a los *catarros leves*; aunque las hipótesis etiopatogénicas no estén totalmente demostradas, conviene seguir las normas terapéuticas o profilácticas de ellas derivadas: vigilar la fiebre y tratarla, despistar con prudencia los casos donde juega un papel el abandono y los malos tratos, encontrar posibles casos de hipervagotonía extrema o de reflujo gastroesofágico y evitar los períodos de ayuno prolongado. Han sido preconizados unos eventuales suplementos de carnitina, oligoelementos o vitaminas E y B, de eficacia no demostrada.

Cuando se han detectado alteraciones de la ventilación y en casos de EAL está justificada la *monitorización domiciliaria* de la respiración. Existen dispositivos sencillos que, cuando se producen apneas de más de 10 ó 20 segundos de duración, provocan el salto de una alarma acústica potente en la proximidad del niño; el mismo ruido sobresalta al niño que, prácticamente siempre, reanuda espontáneamente la respiración, no precisando otras maniobras de reanimación. Pueden producirse fallos en los sensores, con saltos frecuentes de la alarma que no se acompañan de apnea, y que provocan angustia no motivada en los padres; éste es uno de los principales inconvenientes. Los padres de estos niños deben ser instruidos para que sepan practicar a la perfección las maniobras de respiración boca a boca y con mascarilla, que pueden ser vitales para sus hijos. Los monitores con registro cardiorrespirográfico y SaO_2 transcutánea son mucho más costosos y de manejo más complejo y con más posibilidades de falsas alarmas, aunque su capacidad de control y previsión sea mayor.

Como *estimulantes del centro respiratorio* se han utilizado con éxito las metilxantinas: teofilina a 5-7,5 mg/kg/día y cafeína a 5-10 mg/kg/día.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Camarasa F et al. Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante. (SMSL). Libro Blanco. 2ª ed. Madrid: AEP, 2003.
- Cardesa JJ. Muerte súbita del lactante. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Daley KC. Update on sudden infant death syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 227-32.
- Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D et al. Epidemiology of apparent life threatening events. *Arch Dis Child* 2005; 90: 297-300.
- Meadow R. Unnatural sudden infant death. *Arch Dis Child* 1999; 80: 7-14.
- Skinner JR. Is there a relation between SIUDS and long QT syndrome? *Arch Dis Child* 2005; 90: 445-9.
- Spitzer AR. Current controversies in pathophysiology and prevention of SIDS. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 181-5.
- The VIIIth ESPID Conference (European Society for the Study and Prevention of Infant Death), the International Conference on Prevention of Infantile Apnea and Sudden Infant Death on the Verge of the Millennium. Jerusalem, Israel, May 30-June 3, 1999. Abstracts. *Pediatr Res* 1999; 45 (5Pt2): 1-52.
- Thompson JDM, Mitchell EA. New Zealand Cot Death Study Group. Are the risk factors for SIDS different for preterm and term infants? *Arch Dis Child* 2006; 91: 107-11.
- Venneman M, Fischer D, Jorch G et al. Prevention of sudden infant death syndrome due to an active health monitoring system 20 years prior to the public "Back of Sleep" campaigns. *Arch Dis Child* 2006; 91: 324-6.

25.9 Maltrato y abandono

I. Gómez de Terreros

El abuso del niño se percibe en la actualidad como la mayor amenaza para su bienestar. La existencia de malos tratos o abandono conlleva profundas repercusiones psicológicas, sociales, éticas, jurídicas y médicas, que ponen de manifiesto su carácter y obligado encuadre interdisciplinario e implicación de la sociedad en general. En su concepción inicial, el maltrato infantil se encontraba enmarcado en los aspectos físicos. Dicho encuadre pronto fue superado ante la definición de Salud de la OMS (estado de bienestar físico, psíquico, social y no sólo ausencia de enfermedad) y la consideración del niño como ente biopsicosocial, con lo que el maltrato infantil adquiere una nueva y amplia dimensión, tanto física, como psicológica y social. Aunque la familia constituye el ámbito donde habitualmente se considera al niño maltratado, no debe olvidarse el contexto extrafamiliar que, igualmente, puede comportarse como maltratante, tanto en sus facetas de acción, como de omisión, ya sea en su vertiente institucional (escolar, sanitaria, jurídica, fuerzas de seguridad, servicios sociales, medios de comunicación), como en el de la explotación (laboral, sexual).

Nadie duda que los factores sociales y culturales mediatizan la magnitud y las características de los problemas humanos, entre los que el maltrato no constituye una excepción, originando fenómenos, como el que viene extendiéndose entre la población escolar de los países industrializados, el llamado *bullying*, también conocido como "violencia entre iguales", de la etapa escolar o la nueva terminología que también ha traído el siglo XX en relación con situaciones claramente maltratantes como son los denominados niños del "tercer mundo", niños del "cuarto mundo"(población infantil en los suburbios de las grandes ciudades de los países desarrollados); "niños de la guerra"(consecuencias de conflictos armados); "niños soldados"; "niños de la calle"; "niños mendigos"; "turismo sexual" y redes de pederastas y de pornografía infantil en Internet. Categorías que reflejan, todas ellas, que el problema no atañe exclusivamente a la familia, sino al conjunto de la sociedad.

Existe en la actualidad la idea de que la sociedad se ha vuelto cada vez más violenta y que en ello han contribuido factores, todos ellos debatidos, como pueden ser el alcohol, la droga, los medios de comunicación (con especial protagonismo de la televisión), el castigo físico como forma de disciplina (el 47 por ciento de los padres españoles admiten pegar a sus hijos alguna vez) o los acontecimientos deportivos, simbolizándose en ellos la violencia cultural actual, así como educación deficiente, problemas no tratados de conducta antisocial, fracaso escolar y baja autoestima. Todos pueden crear adultos propensos a la violencia. Prevenir y tratar esta situación no es tarea fácil; más bien al contrario, se requiere una gran cantidad de esfuerzo y una labor coordinada que implique a la Administración pública, a los profesionales y a la sociedad en general. La infancia tiene unos derechos y unas necesidades que, aparte de la actuación de la familia, han de ser satisfechos por las instituciones públicas, legislando y estableciendo los servicios necesarios, como queda recogido en la Convención de los Derechos del Niño de Naciones Unidas (1989), en la que el principio del "superior interés del niño" (artículo 3), constituye una consideración primaria en todas las acciones y decisiones que conciernen a los niños. El siglo XX dejó instrumentos en favor de los derechos humanos y libertades fundamentales del niño: no obstante, hace falta verdadera voluntad política, decisión y acción de todos los implicados en la completa aplicación de la Convención de Derechos del Niño que es, sin duda, la meta del presente siglo.

MALTRATO INFANTIL EN LA HISTORIA

El maltrato infantil (MI) no es un problema reciente, ya que se ha dado desde que existe la humanidad. No obstante, es cierto que sólo hasta hace pocas décadas los profesionales y la sociedad se han preocupado del problema, llegándose a esta toma de conciencia social tras producirse cambios culturales y de sensibilidad. Hasta el siglo IV era bastante corriente el infanticidio, señalándose en la historia matanzas espeluznantes y sacrificios de niños en diversos pueblos de la antigüedad. En la Edad Media corren con frecuencia tiempos de guerra y precariedad económica, en los que la infancia sufre especialmente, prodigándose el abandono de niños (véase cap. 1.1). Durante los siglos XVII y XVIII, la infancia empieza a considerarse como un período específico de la vida, distinto al de los adultos y, por tanto, necesitado de atenciones especiales, apareciendo definitivamente el interés por la protección infantil en el siglo XIX. La revolución industrial da lugar a una severa educación de los niños de la nueva clase social surgida, la burguesía, y a unas infrahumanas condiciones de vida para los niños de las clases más desfavorecidas. Ciertamente, la atención de los menores en esta época parte de una idea de beneficencia y no de un verdadero reconocimiento de derechos, lo que produce que los Estados no asuman una responsabilidad directa en esta materia.

En Estados Unidos, el cambio de enfoque cultural y de sensibilidad se instaura con el llamado *Child Welfare Movement*. En 1825 la Sociedad Neoyorquina para la Reforma de los Delincuentes Juveniles funda un refugio, destinado a niños vagabundos y, sólo secundariamente, a niños abandonados y maltratados. En 1871 se funda en Nueva York la *Society for the Prevention of Cruelty of Children* y, siguiendo su ejemplo, se crearon muchas otras asociaciones con objetivos similares, tanto en Estados Unidos, como en Europa, fundándose en Inglaterra, en 1884, la Sociedad Nacional para la Prevención de la Crueldad al Niño (NSPCC).

El "síndrome del niño golpeado" tiene, por primera vez, referencia dentro de la literatura médica en el siglo X, cuando Rhazes, en una monografía sobre niños, fue el primer médico en mencionar que las fracturas de los "niños llorones" podían haber sido causadas por golpes intencionados. En el siglo XVII, Zauchius y Bonet describen sus hallazgos en el *post morten* de niños apaleados. En el siglo XIX, Tardieu (1860) refiere los hallazgos obtenidos en las autopsias de 32 niños golpeados o quemados. El primer caso documentado fue el de una niña abusada en EE.UU., el caso de Mary Ellen, que representó un giro en el sistema de protección legal e institucional de los niños maltratados. El argumento que se utilizó en el proceso judicial fue que "*al menos merecía tanta protección como un perro común*". Sobre esta base, se ganaba en 1874, por primera vez, un proceso judicial, que representaría el reconocimiento oficial del maltrato infantil.

Tuvo que pasar bastante tiempo para que Caffey diera a conocer, en 1946, sus observaciones sobre la inexplicable asociación entre hematomas subdurales y alteraciones radiológicas anormales en los huesos largos. En 1953, su discípulo Silverman establece las causas traumáticas de las lesiones. En 1961, Kempe organiza un simposio interdisciplinario en la Reunión Anual de la Academia Americana de Pediatría sobre el síndrome del niño golpeado y, en 1962, el *Journal of the American Medical Association* publica una descripción completa del síndrome desde el punto de vista pediátrico, psiquiátrico, radiológico y legal, así como las primeras cifras de incidencia correspondiente a los Estados Unidos. Su denominación, "síndrome del niño golpeado" (*Battered Child Syndrome*), queda acuñada en la literatura médica mundial. Desde entonces, el cuerpo de los conocimientos médicos sobre las injurias de los abusos del niño ha crecido logarítmicamente. Como es sabido (véase cap. 1.1), nace la primera *Declaración de los Derechos del Niño* o Declaración de Ginebra en 1924. Con fecha 20 de noviembre de 1989, la Asamblea General de Naciones Unidas aprueba la Convención de los Derechos del Niño, ratificada por el Estado español en 1990, convirtiéndola así en parte de su ordenamiento jurídico. En 1996 entra en vigor en España la Ley Orgánica de Protección a la Infancia. En 1992 el Parlamento Europeo establece *La Carta Europea de los Derechos del Niño*, en la que, asumiendo la Convención de las Naciones Unidas de 1989 sobre los Derechos del Niño, opina que los niños sufren en la Comunidad problemas específicos que hacen necesarios instrumentos comunitarios. La *Carta Europea de los Derechos de los Niños Hospitalizados*, contenida en la resolución del Parlamento Europeo del 13 de mayo de 1986, ha quedado incluida como anexo a la misma.

En 1977 comienza la Sociedad Internacional para la Prevención del Abuso y Negligencia al Niño (ISPCAN), que cuenta con una publicación oficial, *Child Abuse Neglect*. El inicio del movimiento asociativo en nues-

tro contexto se produce con la Asociación catalana (1988), seguida de la madrileña (1989), País Vasco, Andalucía y Murcia (1990), etc. poniéndose en marcha la Federación de Asociaciones (FAPMI).

CONCEPTO Y TIPOLOGÍA

Dado el carácter de interdisciplinaridad que conlleva el MI, a lo que se une la ambigüedad del concepto de maltrato, hace que los esfuerzos vayan encaminados a la búsqueda de una definición operativa, válida para los diferentes profesionales. En tal sentido, es aceptable la establecida en la Guía de Maltrato Infantil de ADIMA: *"Cualquier acción u omisión, no accidental, por parte de padres o cuidadores que compromete la satisfacción de las necesidades básicas del menor"*. Ampliando el espectro, el Centro Internacional de la Infancia de París describe el maltrato infantil como *"Cualquier acto por acción u omisión realizado por individuos, por instituciones o por la sociedad en su conjunto y todos los estados derivados de estos actos o de su ausencia, que priven a los niños de su libertad o de sus derechos correspondientes y/o que dificulten su óptimo desarrollo"*.

Como se puede apreciar, existe una matriz de interacción de necesidades-contexto en la que se puede desencadenar una amplia variedad de desatenciones y agresiones, que pueden englobarse en tres apartados, que deben servir de guía en cualquier definición: contexto familiar-extrafamiliar; formas activas-pasivas de maltrato; aspectos emocionales y físicos.

Dos nuevos términos. *Victimización* es "el daño que a un individuo le causan otros seres humanos, cuyo comportamiento viola las reglas sociales". *Victimología evolutiva* es "el estudio de la diversidad de victimizaciones que los niños pueden experimentar a lo largo de las diversas fases de la infancia". Dos áreas integran esta victimología del desarrollo. La primera se ocupa de los aspectos evolutivos del riesgo. Considera cómo los tipos de victimizaciones que los niños sufren dependen, básicamente, de su edad y de su grado de desarrollo. Un ejemplo obvio es que rara vez los niños que gatean son blanco de la violencia de una pandilla. El segundo se ocupa del aspecto evolutivo del impacto de la victimización. Considera cómo la manera en que los niños responden ante la victimización va a depender de su vulnerabilidad y de las capacidades específicas de su estadio de desarrollo. Un ejemplo evidente es la diferencia de reacción de un adolescente y un preescolar ante la negligencia o el abandono por parte de sus padres.

Tipologías básicas

Cinco son los subtipos de maltrato que habitualmente se identifican:

Maltrato físico. Toda acción no accidental ejecutada por parte de los padres o cuidadores que provoque daño físico o enfermedad en el niño o le coloque en grave riesgo de padecerlo.

Abuso sexual. Cualquier clase de contacto sexual en un niño menor de 18 años desde una posición de poder o autoridad sobre el niño. Se consideran aquellas situaciones en las que el menor es utilizado por sus padres o tutores, otros adultos e incluso adolescentes, para realizar actos sexuales o como objeto de estimulación sexual. No es necesario que exista un contacto físico (en forma de penetración o tocamiento) para considerar que existe abuso sexual. Incesto, violación, vejación sexual y abuso sexual sin contacto físico forman parte de esta tipología, que será tratada en el capítulo 25.10.

Negligencia y abandono físico. Situación en que las necesidades físicas básicas del menor –alimentación, vestido, higiene, protección y vigilancia en las situaciones potencialmente peligrosas, educación o cuidados de salud– no son atendidas, temporal o permanentemente, por ningún miembro del grupo que convive con el niño (*Save the Children* 2001).

Maltrato emocional. Hostilidad verbal crónica en forma de insulto, burla, desprecio o amenaza de abandono, y constante bloqueo a iniciativas de interacción infantiles (desde la evitación hasta el encierro o confinamiento) por parte de cualquier miembro adulto del grupo familiar.

Abandono emocional. La falta "persistente" de respuesta a las señales (llanto, sonrisa), expresiones emocionales y conductas procuradoras de proximidad e interacción iniciadas por el niño y falta de iniciativa de interacción y contacto por parte de una figura adulta estable.

El maltrato físico, sexual y emocional, es de tipo activo. El abandono físico y el emocional pueden ser también maltratos pasivos.

Tipologías según contextos maltratantes

Si bien es la familia el ambiente donde habitualmente aparece el niño maltratado, siendo la intermediaria entre el niño y la sociedad, no se puede olvidar la violencia extrafamiliar:

Intrafamiliares. Abandono o negligencias. Físico. Psíquico o emocional. Sexual. Síndrome de Münchausen por poderes. Prenatal.

Extrafamiliares. *Institucional:* escolar, sanitario, jurídico, fuerzas de seguridad, servicios sociales, medios de comunicación. *Explotación:* laboral, sexual.

En la presente clasificación surgen otros tipos de maltrato, cuya definición previa es la siguiente:

Síndrome de Münchausen por poderes. Se define como "aquellas situaciones en que el padre/madre somete al niño a continuos ingresos y exámenes médicos alegando síntomas físicos-patológicos ficticios o generados de manera activa por el propio padre/madre" (véase cap. 25.11).

Maltrato prenatal. Falta de cuidado, por acción u omisión, del cuerpo de la futura madre o autosuministro de sustancias o drogas que, de una manera consciente o inconsciente, perjudican al feto de que es portadora. Este consumo puede provocar que el bebé nazca con crecimiento anormal, patrones neurológicos anómalos o con síntomas de dependencia física de aquéllas. No se incluye en esta categoría la interrupción voluntaria del embarazo.

Bullying. Se usa para explicar una forma concreta de malos tratos llevados a cabo dentro de un centro educativo entre el grupo de iguales. Término anglosajón que define conductas de intimidación y acoso.

Maltrato institucional. Cualquier legislación, procedimiento, actuación u omisión procedente de los poderes públicos o bien derivada de la actuación individual del profesional que comporte abuso, negligencia, detrimento de la salud, la seguridad, el estado emocional, el bienestar físico, la correcta maduración o que viole los derechos básicos del niño o la infancia.

Mendicidad. El menor es utilizado habitual o esporádicamente para mendigar, o bien ejerce la mendicidad por iniciativa propia.

Explotación laboral. Los padres o tutores asignan al niño con carácter obligatorio la realización continuada de trabajos (domésticos o no) que: exceden los límites de lo habitual; deberían ser realizados por adultos; interfieren de manera clara en las actividades y necesidades sociales y escolares del mismo; son asignados al niño con el objeto fundamental de obtener un beneficio económico.

Corrupción. Conductas de la población de adultos que promueven en el niño o la niña pautas de conducta antisocial o desviada, particularmente en las áreas de la agresividad, la apropiación indebida, la sexualidad y el tráfico o el consumo de drogas.

Progresivamente se ha desarrollado un consenso entre profesionales e investigadores en relación con los tipos y subtipos de maltrato y su conceptualización. Todos resaltan la necesidad de que se tenga en cuenta el *contexto cultural* y que su diferenciación no implica una exclusión de tipologías, dado que, en la práctica, suelen darse varios tipos de maltrato simultáneamente. Es importante proseguir en la búsqueda de un consenso social, institucional y profesional en relación con lo que se considera "buen trato" y "mal trato", dado que va a incidir, no sólo en la propia evaluación técnica y comparativa de las investigaciones, sino en la calidad y eficacia de la atención al problema y su respuesta social.

PATOGENIA

Cuatro puntos se consideran básicos: 1) rechazo inicial a un enfoque unicausal; 2) considerar que la confluencia de factores de riesgo potencia los efectos de tensiones externas e internas, pudiendo superar la capa-

Cuadro 25.9.1. Personalidad característica del padre abusador

Pobre desarrollo emocional	Inmadurez Dependencia Necesidad de afecto
Baja autoestima	Baja/pobre autoestima Escasa autoconfianza Sensación de incompetencia Hipersensibilidad Deficiente autoidentidad
Aislamiento emocional	Aislamiento Rechazo de relaciones humanas Falta de empatía Falta de afecto Desconfianza Dificultad matrimonial
Soledad depresiva	Depresión Sentimientos depresivos crónicos Apatía Tristeza, infelicidad Temor a estar solo
Bajo control de la agresividad	Agresividad mal controlada Hostilidad Agresión y hostilidad perversas Patrón de agresión y violencia

cidad de soporte del individuo; 3) el abuso es reflejo de un largo proceso subyacente de graves perturbaciones en la relación paterno-filial; 4) si bien existen una serie de factores de riesgo que se pueden considerar comunes, es preciso tener en cuenta situaciones generadas y mantenidas por una serie de ellos, propios de determinadas tipologías.

Modelos explicativos

La producción del maltrato infantil se ha considerado desde distintos modelos teóricos que, sucesivamente, se han ido desplazando y complementando:

Modelo psicológico-psiquiátrico. Considera como factor prioritario explicativo las características psicológicas o los rasgos psicopatológicos de los perpetradores, proponiendo como método terapéutico la modificación de los factores emocionales presentes. Al ampliarse la definición de maltrato y al comprobarse la escasez de síntomas psicóticos en padres maltratadores, esta hipótesis no satisface. Ya Kempe, en 1972, advierte que sólo un 10% de los maltratadores padecían enfermedad psiquiátrica específica, señalando la mayor incidencia de determinadas psicopatologías, lo que hizo que este modelo se centrara en características de la personalidad de padre abusador (Cuadro 25.9.1). La ausencia de resultados consistentes que apoyen una explicación exclusivamente psicopatológica no desvaloriza el interés de comprender las características individuales de los padres que maltratan a sus hijos en relación con sus experiencias previas y necesidades.

Modelo sociológico. A partir de 1970, el modelo sociológico aparece y dirige la etiología del MI a las actitudes socioculturales: el modelo de sociedad que legitima la violencia como modo idóneo de control interpersonal y las familias en situaciones de estrés (enfermedad, alcohol, droga, desempleo, dificultades económicas, hacinamientos, problemas matrimoniales, problemas legales) comprende los principales motivos explicativos desde el punto de vista sociológico al fenómeno del maltrato. Desde esta perspectiva, los padres son considerados víctimas de fuerzas sociales, encontrándose el abuso igualmente entrelazado con un conjunto de valores, actitudes y creencias socioculturales acerca de la infancia, la familia y la paternidad (agresión verbal/castigo corporal como disciplina, privacidad en la vida familiar, niños propiedad de los padres).

Modelo centrado en la vulnerabilidad del niño. Pretende analizar los factores estresantes derivados del propio niño que, sumados a los anteriormente referidos, contribuyen a que puedan producirse estallidos de violencia o desatención evidente. Entre otros han sido reseñados: fruto de embarazos no deseados o de relaciones extramatrimoniales, niños prematuros o de bajo peso al nacer, afectos de malformaciones o que tienen algún tipo de necesidad especial (física o sensorial), hiperactivos o irritables, etc.

Modelo socio-interaccional. Como se puede apreciar en el desarrollo de los diferentes modelos, el maltrato infantil no es un fenómeno simple, sino un problema de extremada complejidad, que requiere un enfoque multidimensional. Ni todos los padres maltratadores padecen problemas psiquiátricos, ni todas las familias socialmente desfavorecidas y en estrés maltratan a sus hijos. De hecho, el MI se produce en todas las clases sociales, aunque sus niveles de detección o de predisposición sean distintos. Todo ello ha motivado el surgimiento de los llamados modelos socio-interaccionales, tomando en consideración los diferentes niveles ecológicos, familiares, ambientales, sociales, individuales y, como ya se ha reseñado, incluso del propio niño, interviniendo como factores interrelacionados e interactuando entre ellos, permitiendo a través de un análisis individualizado de cada caso llegar al modelo explicativo, con su consiguiente utilidad preventiva y terapéutica. La frase "*niño maltratado, futuro maltratador*" conduce a efectuar algunas consideraciones sobre la *teoría de la transmisión intergeneracional del maltrato*, que plantea la existencia de un círculo de violencia en el cual la violencia genera violencia, conllevando la reproducción del maltrato de padres a hijos. Esta teoría se encuentra en revisión, ya que no tiene en cuenta a quienes fueron maltratados de niños y no maltratan de mayores y viceversa, unido a problemas metodológicos de las investigaciones (falta de grupos de control, estudios retrospectivos). No obstante, en el análisis individualizado de los casos, se debe tener presente.

Grupos y factores de riesgo según niveles ecológicos

Belsky conceptualiza el maltrato infantil como un fenómeno determinado por múltiples factores, que agrupa en cuatro niveles ecológicos correspondientes al sistema individuo-familia-sociedad y cultura: *desarrollo ontogénico* (individuo); *microsistema* (familia); *mesosistema* (sociedad) y *macrosistema* (cultura).

Un modelo socio-interaccional de carácter integrador es recogido en el Cuadro 25.9.2, incluyendo los *factores de compensación* que de alguna manera pueden modular los factores de riesgo, así como los *factores precipitantes*, cuya incidencia puede alterar el equilibrio relativo entre factores de riesgo y de compensación. Dentro de ese esquema de factores existen algunos que, por su especial gravedad, conllevan a su vez una valoración pronóstica: déficit psíquico acusado en uno o ambos padres; toxicomanías graves; alcoholismo en la pareja; práctica ausencia de conductas de vínculo y calidad afectiva en el trato con el niño; trastornos mentales graves; alto nivel de agresividad y violencia en la dinámica familiar.

FRECUENCIA

Resulta prácticamente imposible saber cuál es la frecuencia con que el maltrato ocurre en una determinada población. En muchas de sus manifestaciones, el maltrato es un hecho que ocurre en privado y que sólo trasciende cuando se traspasa un cierto umbral, que permite o exige intervención de terceros. Las fuentes de sesgo y distorsión son incontables: desde los instrumentos que se utilizan, a las personas que sirven de informantes, a las dificultades para calificar o no como maltratante determinada conducta. Se estima que sólo son detectados del 10 al 20% de los casos que realmente ocurren, por lo que no hay nada que asegure la exactitud de los porcentajes reflejados de los diversos estudios. En lo que afecta a España (Cuadro 25.9.3), la tasa de incidencia se estima en el 15 por mil de los niños menores de 18 años, coincidente con la referida para EE.UU. Siendo consciente de que muchos de los niños reciben más de una forma de maltrato, destaca la negligencia como tipología predominante, seguida del maltrato emocional, físico y el abuso sexual.

El MI se produce en todas las clases sociales, pero su tipología se ve influenciada. Ejemplo es el maltrato psicológico de incidencia mayor en las clases más altas. Autores de EE.UU. alertan sobre el incremento del número de casos diagnosticados en años recientes, así como de la mayor

Cuadro 25.9.2. Factores de riesgo según niveles ecológicos

Desarrollo ontogenético	*Microsistema*	*Mesosistema*	*Macrosistema*
		Factores de riesgo	
• *Historia de malos tratos:* – Historia de desatención evidente – Rechazo emocional y falta de calor afectivo en la infancia – Carencia de experiencia en el cuidado del niño – Ignorancia acerca de las características evolutivas – Historia de desarmonía y ruptura familiar – Baja autoestima – Bajo CI – Pobres habilidades interpersonales – Falta de capacidad empática – Poca tolerancia al estrés – Estrategias de "Coping" inadecuadas – Problemas psicológicos	• *Interacción paternofilial:* – Desadaptada – Ciclo ascendente de conflicto y agresión – Técnicas de disciplina coercitivas • *Relaciones conyugales:* – Conflicto conyugal – Estrés permanente – Violencia y agresión • *Características del niño:* – Prematuro – Bajo peso al nacer – Escasas respuestas. Apático – Problemas de conducta – Temperamento difícil – Hiperactivo – Minusvalías físicas – Tamaño familiar – Padre único – Hijo no deseado	• *Trabajo:* – Desempleo – Falta de dinero – Pérdida de rol – Pérdida de autoestima y poder – Estrés conyugal • – Insatisfacción laboral – Tensión en el trabajo • *Vecindario y comunidad:* – Aislamiento social – Falta de apoyo social • *Clase social*	• Crisis económica • Alta movilidad social • Aprobación cultural del uso de la violencia • Aceptación cultural del castigo corporal en la educación de los niños • Actitud hacia la infancia, los niños como posesión • Actitud hacia la familia, la mujer, la paternidad y la paternidad-maternidad
		Factores de compensación	
• CI elevado • Reconocimiento de las experiencias de maltrato en la infancia • Historia de relaciones positivas con un padre • Habilidades y talentos especiales • Habilidades interpersonales adecuadas	• Hijos físicamente sanos • Apoyo de cónyuge o pareja • Seguridad económica	• Apoyos sociales efectivos • Escasos sucesos vitales estresantes • Afiliación religiosa fuerte y protectora • Experiencias escolares positivas y buenas • Relaciones con los iguales • Intervenciones terapéuticas	• Prosperidad económica • Normas culturales opuestas al uso de la violencia • Promoción del sentido de responsabilidad compartida en el cuidado de los niños
		Factores precipitantes	
• Sucesos en las diferentes épocas de la vida • Interpretaciones que se realizan de los hechos • Estrés subjetivamente percibido	• *Sucesos estresantes en la familia:* Separación-divorcio Incompetencia parental Toxicomanía-alcoholismo Trastornos mentales graves • *Niños:* Llanto persistente (dolor cólico, aerofagia) Problemas de alimentación Falta de control de los esfínteres Rabietas Problemas de conducta	• Pérdida de apoyo social y de la familia extensa • Emigración, cambio de domicilio • Falta de equipamientos sociales y educativos • Medios de comunicación social. Televisión	• Sin promoción del sentido de responsabilidad compartida en el cuidado de los niños • Políticas sociales de mala calidad de atención a la infancia • Aumento de las desigualdades sociales

Cuadro 25.9.3. Porcentajes de detección de maltrato según tipología en diversos estudios realizados

	Cataluña (1991)	*Andalucía (1995)*	*EE.UU. (1997)*	*España* (1997-1998)*
Negligencia	78,5%	72,2%	54,0%	59,5%
Maltrato emocional	43,6%	45,4%	4,0%	24,3%
Maltrato físico	27,0%	22,0%	22,0%	13,8%
Abuso sexual	2,8%	3,6%	8,0%	2,4%
Tasa de incidencia por mil	5	15	15	15

*Centro Reina Sofía para el Estudio de la Violencia a partir de datos del Programa Nacional de Epidemiología de la Violencia en el ámbito familiar.

proporción de injurias graves. En EE.UU., de 250.000 casos reportados en 1983, se ha pasado a 2,9 millones en 1992 y 3,1 millones en 1997. Análisis comparativos de los años 1971-1973/1981-1983 (Bergman y cols.) muestran un incremento de agresiones graves del 32 al 54%, siendo particularmente evidente en las lesiones fatales. Actualmente se estima que más de tres niños fallecen cada día en EE.UU. a consecuencia de maltrato, siendo las lesiones craneales, seguidas de las abdominales, la principal causa de muerte. 1.271 fueron los *exitus* reportados en 1994, de los cuales un 46% eran menores de un año de edad. Relacionando los casos comunicados con los confirmados, las tasas de EE.UU. del período 1993-1997 se mantienen en el 15 por mil. Se piensa que la mayor sensibilización y, consecuentemente, su mayor detección pueden justificar, en parte, su incremento. No obstante, son datos que deben hacer reflexionar en lo que respecta al presente y futuro en nuestro ámbito, así como considerar que estas cifras globales no reflejan los casos con múltiples tipos de injurias y antecedentes de maltratos, ni los evidenciados en hermanos detectados a través del caso índice, que se presentan cada vez con mayor frecuencia.

Particular comentario merece el apartado de *abuso sexual*, que hace presumir y, por tanto, alertar sobre el bajo índice de detección en nuestro medio de dicha tipología. En un estudio retrospectivo un 20% de adultos afirmaron haber sido víctima de abusos sexuales en su infancia (varones 15,2%; mujeres 22,5%). Asimismo, en EE.UU. se da disparidad de cifras con relación al abuso sexual pues, mientras el estudio referido ofrece un bajo porcentaje del 8%, otros hablan de un porcentaje mayor: más del 20% de las mujeres adultas dicen haber sufrido abusos sexuales en su infancia y el 10% de los hombres adultos.

En cuanto a la violencia entre iguales, Finkelhor establece que uno de cada cinco niños había sido agredido por un igual. En España, Ortega estima que, entre un 5 y un 15% de los escolares de educación primaria y secundaria obligatoria están afectados, ya sean como víctima o como agresor. Pero un número mucho más alto de ellos, entre el 30 y el 40% afirman que, a veces, se ven envueltos en este tipo de problemas y casi el 50% de ellos lo han padecido alguna vez. En el estudio efectuado en centros educativos de enseñanza secundaria se puso de manifiesto que el insulto fue el tipo de agresión más frecuente entre los escolares, seguidos de poner motes y hablar mal a sus espaldas. Según las víctimas, un 7,2% habían sufrido algún robo, un 4,6%, agresiones físicas y un 2%,

Figura 25.9.1. Abandono y negligencia en su grado extremo.

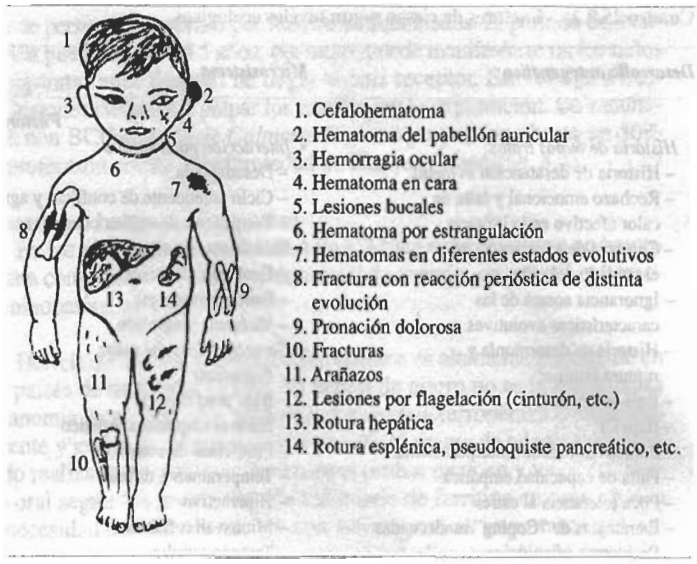


Figura 25.9.2. Lesiones más frecuentes en el maltrato físico (tomada de Dargallo).

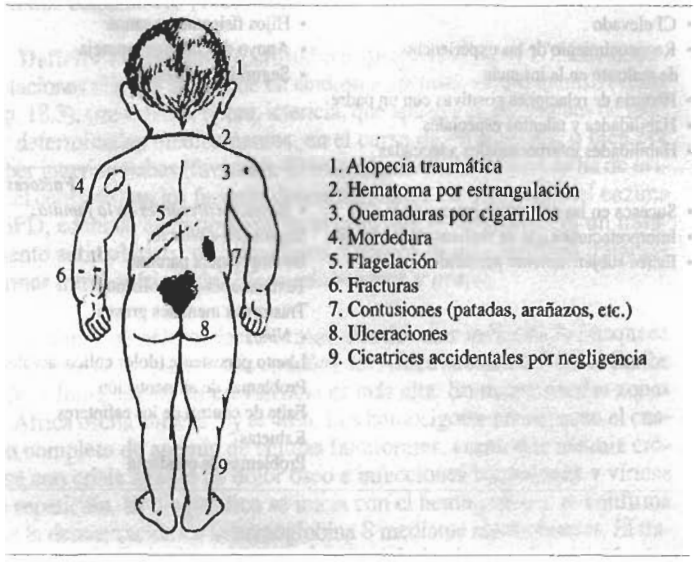


Figura 25.9.3. Lesiones más frecuentes en el maltrato físico (tomada de Dargallo).

acoso sexual. En cuanto al género, los alumnos realizaron y padecieron más agresiones que las alumnas, excepto a ser "ignorado" o a "ignorar", donde fue igual para ambos sexos, y en "hablar mal de otros a sus espaldas" donde el porcentaje de alumnas agresoras y víctimas fue superior al de alumnos agresores y víctimas.

El análisis del Observatorio de la Infancia en Andalucía (OIA) sugiere que se tenga prudencia antes de lanzar conclusiones precipitadas en torno a la violencia y la convivencia: un 81% de los alumnos españoles dicen tener un nivel alto de satisfacción en sus relaciones de convivencia dentro del centro educativo (Izquierdo, 2002). Según Ortega (2.000), un 72,2% de los alumnos afirmaban llevarse "bien" con sus compañeros, el 26,3%, no llevarse "ni bien ni mal" y el 1,5% dicen llevarse "mal". Un 74% de las alumnas y un 60,6% de los alumnos declaraban sentirse satisfechos con el trato recibido por los profesores.

Hay que distinguir: *victimizaciones extraordinarias,* que les suceden a un número muy reducido de niños, pero que atraen mucho la atención como: homicidios, secuestros y violaciones por extraños; *victimizaciones agudas:* les pasan a una minoría considerable de niños y cada vez se les presta más atención (maltrato físico, abandono o negligencia, secuestro familiar, abuso sexual) y *victimizaciones pandémicas* que probablemente ocurren a la mayoría de los niños en el curso de su desarrollo (agresiones entre iguales y hermanos, castigo físico, hurto, vandalismo).

CLÍNICA

Abandono físico o negligencia

Constituyen indicadores de abandono y negligencia (Fig. 25.9.1): ausencia de cuidados básicos de salud (alimentación, vacunas, etc.); retraso pondoestatural madurativo. Tristeza, apatía; higiene deficiente. Alteraciones dérmicas inespecíficas; caries precoces y extensas. Secuelas de raquitismo; falta a la escuela. Mendicidad, trabajo infantil.

Maltrato físico

Traumatismo no accidental. Ante lesiones sospechosas de maltrato físico, son datos que refuerzan la presunción diagnóstica: discordancia entre la historia clínica y las lesiones. Contradicción de la historia relatada por separado de los padres. Historia de accidentes previos. Los padres evitan toda responsabilidad. Las lesiones se atribuyen a los hermanos, otros niños, traumatismo accidental (bicicleta, tobogán, caída escalera). Retraso en buscar la asistencia médica. Evidencia de negligencia, higiene deficiente, desnutrición. Ambiente psicosocial nocivo. Asociación de distintas lesiones o fracturas sospechosas de maltrato (Figs. 25.9.2 y 25.9.3) en distintos estadios de evolución (Cuadro 25.9.4) o incompatibles con la edad del niño. Lesiones que sugieren el agente traumático: escaldaduras en manos o pies por inmersión; correazo, cigarros, plancha, mordedura humana (Figs. 25.9.4, 25.9.5 y 25.9.6). Localizaciones atípicas y en zonas orgánicas no prominentes. Zonas de alopecia traumática, especialmente occipital y occipitoparietal. Hematoma periorbitario en "antifaz" (Fig. 25.9.7). Edema palpebral. Fracturas de huesos largos o cráneo no habituales en trauma accidental. Hemorragias retinianas, hematomas subdurales especialmente si son bilaterales con o sin fracturas de cráneo o de huesos largos. Historia discordante. Clínica neurológica y lesiones intracraneales graves, describiéndose al respecto los siguientes síndromes:

Cuadro 25.9.4. Determinación de la antigüedad de la lesión

Tiempo	*Color*
Inmediato (< 1 día)	Negruzco, azul oscuro
1-5 días	Rojo, violáceo
5-7 días	Rojo-púrpura
7-10 días	Verdoso
2-4 semanas	Amarillento

Figura 25.9.4. Quemaduras provocadas por cigarrillo. Apréciese su bilateralidad.

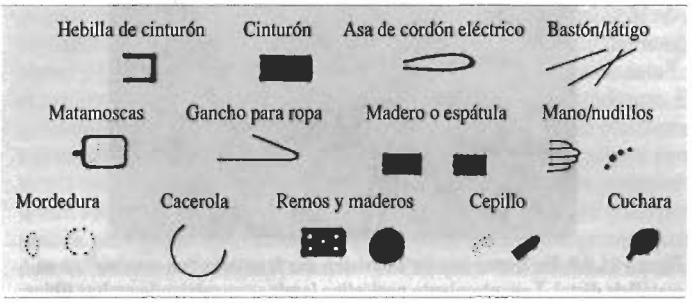


Figura 25.9.5. Marcas de lesiones que sugieren agente traumático (tomada de Johnson CF).

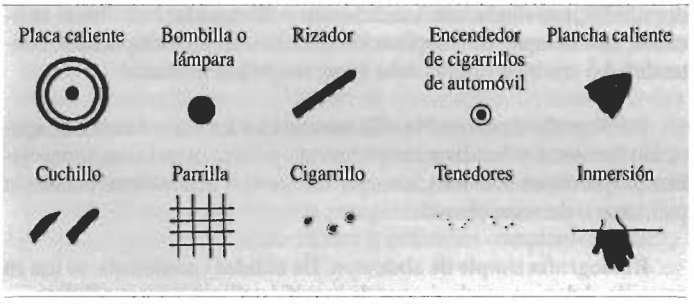


Figura 25.9.6. Marcas de quemaduras según objeto agresor.

Síndrome del niño sacudido o agitado de Caffey (Shaken Baby Syndrome). Los padres sujetan al niño por el cuerpo balanceándolo con fuerza y violencia de atrás a delante. La cabeza experimenta movimientos de aceleración-desaceleración, con rupturas vasculares. Consecuentemente, en niños pequeños se producen hematomas subdurales o subaracnoideos, particularmente en la cisura interhemisférica posterior, en ausencia de traumas externos con o sin lesiones periósticas de tracción en extremidades (Fig. 25.9.8).

Síndrome de estrangulamiento. Los padres o cuidadores pueden comprimir la arteria carótida primitiva, entre el músculo esternocleidomastoideo superficialmente y las apófisis transversas de C4-C5-C6 posteriormente, junto a movimientos violentos de aceleración-desaceleración de la cabeza, provocando lesiones de las venas emisarias.

Tin Ear Syndrome. Por aceleración rotacional brusca de la cabeza con afectación de las venas corticales, al girar violentamente la cabeza del niño agarrado por la oreja, provocando contusiones del lóbulo de la oreja (hemorragia purpúrica), retinopatía hemorrágica, pequeños hematomas subdurales y edema cerebral, todos ellos de localización ipsilateral.

Las lesiones cutaneomucosas, junto a las osteoarticulares y oculares (hemorragias retinianas), son las más indicativas de malos tratos. De ahí la importancia de efectuar siempre el estudio del fondo de ojo ante una sospecha de maltrato. El *diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas o de quemaduras*, en relación con que el agente causal sea fortuito o provocado, se expone en los Cuadros 25.9.5 y 25.9.6 (Casado, 1997). Las lesiones cutáneas bilaterales son casi siempre provocadas. Las quemaduras pueden ser diferenciadas por las características de forma, profundidad, delimitación de bordes, simetría y localización, valorándose circunstancias asociadas, como pueden ser retraso en la solicitud de asistencia o la existencia de factores predisponentes de riesgo.

Figura 25.9.7. Hematoma periorbitario en "antifaz".

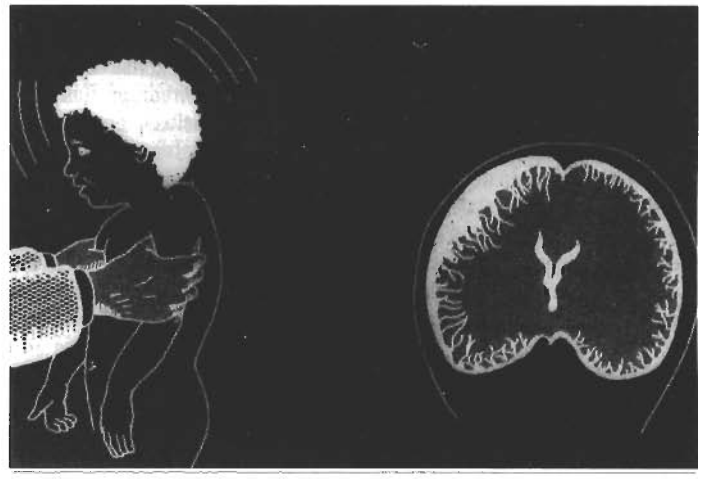


Figura 25.9.8. Síndrome del niño sacudido o agitado de Caffey. Mecanismo de formación del hematoma subdural (Delgado A).

Cuadro 25.9.5. Diferencia entre lesiones cutáneas provocadas y accidentales

Tipo	*Provocadas*	*Accidentales*
Hematomas	Orejas	Frente
Equimosis	Mejillas	Mentón
Laceración	Boca	Codos
Heridas	Hombros	Caderas
	Espalda	Rodillas
	Glúteos	Espinillas
	Genitales	Dorso mano
	Muslo	Dorso pies
	Palmas de manos	
	Plantas de pies	
Mordisco	> 3 cm de separación entre la huella de caninos	< 3 cm

Cuadro 25.9.6. Diagnóstico diferencial de las quemaduras

Quemaduras	*Provocada*	*No provocada*
Escaldadura		
• Bordes	Nítidos, precisos	Difusos, irregulares
• Salpicaduras	Ausentes	Presentes
• Forma	Guante, calcetín	
• Glúteos en casquete	No definidos	
• Profundidad	Homogénea	No homogénea
• Grado	Grado 1º-2º	Grado 2º-3º
• Simetría	Frecuente bilateral	Unilateral
Quemadura seca por contacto		
• Forma	Plancha, radiador, tenedor, cigarrillo	No visible. No precisa
• Bordes	Nítidos, precisos	Difusos
Localización	Zonas de castigo: • Orejas, mejillas • Hombros • Brazos • Palmas de mano y pie • Glúteos, genitales	Zonas descubiertas de la piel: • Frente, mentón • Cuello, zona de la corbata • Antebrazo • Manos. Pies
Demanda de ayuda	Diferida	Inmediata

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Mapa óseo. Es obligado ante la sospecha de maltrato físico en niños menores de dos años. Debe huirse de explorar amplias zonas del esqueleto, existiendo acuerdo en la sistemática de realizar radiografías anteroposteriores (AP) de brazos, antebrazos, manos, muslos, piernas y pies, de ambos lados y por separado, así como tórax y pelvis AP, lateral de columna y cráneo en doble proyección. Es sabido que, por debajo de esta edad, las fracturas metafisarias no tienen por qué impedir caminar, provocar cojera, dificultar el movimiento de las piernas o gatear sin dolor. Por encima de los 5 años está demostrada su falta de utilidad y entre dos y cinco años existirá una decisión individualizada, según orienten los datos clínicos.

Lesiones esqueléticas de gran especificidad. Aparecen en la región epifisometafisaria en forma de luxación, arrancamiento o desplazamiento epifisario, o adoptan las típicas formas de fracturas metafisarias en "asa en cubeta" o en "esquina metafisaria" y que no son más que imágenes distintas provocadas por la variación en la proyección radiológica de las fracturas, descritas por Salter y Harris como de tipo II y que López Barrios propone su clasificación en tres tipos: tipo I, en la que se aprecia una línea radiolúcida metafisaria correspondiente a la fractura o imagen en esquina o en asa de cubeta. Evoluciona sin deformidad metafisaria; tipo II, en la que la fractura forma un bloque separado del resto del hueso, adoptando una forma en "luna en cuarto menguante". Evoluciona sin o con leve deformidad metafisaria; tipo III, en la que existe un gran desplazamiento de la plataforma metafisaria junto a un mayor o menor grado de luxación articular. Evoluciona con gran deformidad metafisaria (Fig. 25.9.9). Se prestará atención a los levantamientos perióstico de ambas tibias, de tipo sólido o laminar, que se considera muy específico de maltrato, no observándose en los peronés al estar protegidos por masa muscular. Igualmente levantamientos periósticos secundarios a hemorragias en otros huesos, así como las fracturas costales y los arrancamientos de clavícula o acromion, son bastante específicas. Fracturas diafisarias en espiral son también sugestivas de maltrato, de localización más frecuente en el lado derecho. Fracturas descubiertas casualmente, en diversos estadios evolutivos o discordantes con la historia clínica, sobre todo, cuando se asocian a lesiones extraesqueléticas, son especialmente sospechosas.

Estudio radiológico del cráneo. Presencia de fracturas asociadas a hemorragias retinianas, lesiones cutáneo-mucosas u otras fracturas, signos de abandono y discordancia con la historia clínica, es prácticamente diagnóstica de maltrato. Los tipos de fracturas pueden ser: lineal de bordes nítidos, estrellada, con hundimiento y diastasada; esta última indicativa, casi siempre, de complicación intracraneal. Su multiplicidad, bilateralidad o cruce de suturas debe hacer sospechar maltrato.

Figura 25.9.9. En fémur izquierdo existen dos fracturas "en esquina" en su metáfisis distal. Levantamiento perióstico laminar envolviendo ambas tibias. Fracturas "en asa de cubeta" en la metáfisis proximal de la tibia izquierda y distal de ambas tibias. Luxación bilateral de rodillas.

Radiografía de tórax. No sólo mostrará las fracturas costales de aparición frecuente y localización preferente posterolateral (son aconsejables proyecciones oblicuas), sino que manifestará neumotórax, contusión pulmonar o derrame pleural.

Radiografía simple de abdomen. De utilidad cuestionada, se usa en casos de abdomen agudo y pone de manifiesto las fracturas pélvicas.

Radiografía de columna vertebral. Es importante, pues el aplastamiento vertebral en forma de cuña es un hallazgo característico, originado en la hiperflexión-hiperextensión forzada. Un golpe directo produce fracturas, a veces, con luxación y lesión medular.

Estudios baritados. Son útiles en el diagnóstico de hematoma duodenal. Excepcionalmente se requiere enema opaco para demostrar lesiones de recto o colon. Pueden sustituirse por técnicas de endoscopia.

Exploración con contrastes yodados. Tiene utilidad limitada, dada la rareza de la rotura renal. La presencia de hemoglobinuria y mioglobinuria deben motivar un trato de cautela en su uso, tanto en la urografía intravenosa, como en la TC. Es preferible empezar por ecografía.

Gammagrafía ósea. Es de aplicación preferente para demostrar cambios óseos tan sólo unas horas después de la agresión, y cuando aún no son visibles en radiografía esquelética. Tiene falsos negativos.

Ecografía, TC, RM

Lesión intracraneal. Se admite que, en todo niño con fontanela abierta, la primera exploración es la ecografía, si bien en el caso del maltrato infantil sólo sirve como método inicial al que debe seguir TC y RM. Merten describe, dentro de las lesiones cerebrales, las agudas: hemorragia subdural (la más frecuente), subaracnoidea y epidural dentro de las extracerebrales. Entre las intracerebrales se encuentran el edema difuso, hematoma parenquimatoso y hemorragia intraventricular. En las de evo-

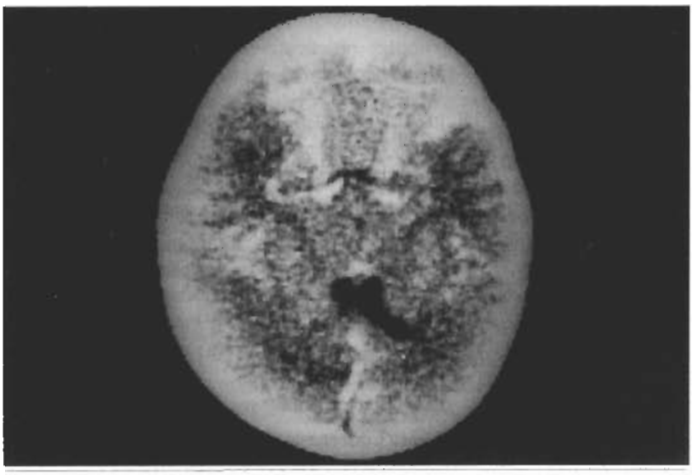


Figura 25.9.10. Tomografía computarizada, mostrando obliteración del asta frontal por hematoma. Imágenes blancas serpentiginosas periféricas motivadas por hemorragia subaracnoidea.

lución crónica, describe el higroma subdural, encefalomalacia focal, atrofia cerebral generalizada, ventriculomegalia o porencefalia. La TC es sólo superior a la RM en la detección de la hemorragia subaracnoidea y en la valoración de las lesiones de la bóveda craneal que no tengan una disposición axial (Fig. 25.9.10). La exploración con RM se ve justificada por ser más sensible en el seguimiento y caracterización de las lesiones parenquimatosas, con valor predictivo en la evolución clínica, más sensible en la identificación y caracterización de las secuelas neurológicas. Comprueba mejor las alteraciones crónicas del SNC. Permite determinar el tiempo de evolución de los diversos tipos de hemorragia. Demuestra, de forma precoz, lesiones en las que los hallazgos clínicos no son bien explicados por la TC. Aprecia muy bien los hematomas subdurales de la convexidad, los hematomas corticales, el edema cerebral y las lesiones de la sustancia blanca.

Lesiones torácica y abdominal. Inicialmente se aplican protocolos similares a los de causa accidental. Se realizan siempre radiografías simples de tórax y abdomen (considerando sus limitaciones) para, posteriormente, teniendo en cuenta la gravedad que lleva implícita, realizar una TC que puede poner de manifiesto: hematoma duodenal intramural, pseudoquiste de páncreas o pancreatitis hemorrágica, ruptura gástrica, duodenal, yeyunal, ileal o cólica, hematoma yeyunal, ileal o retroperitoneal, desgarro mesentérico o hepático, ruptura de colédoco, estenosis ileal, hemoperitoneo o ascitis quilosa postraumática, contusión esplénica o renal (rara), contusión o hematoma pulmonar, hemotórax, neumotórax o quilotórax (raro), y fracturas de costillas, clavículas, esternón, acromion y escápula. La ecografía es, igualmente, método de estudio inicial para orientar diagnósticos en casos con clínica no muy concluyente, especialmente en menores de un año (Fig. 25.9.11). En el tórax y en el abdomen la RM no ofrece mejores hallazgos que la TC, salvo fracturas vertebrales con una posible lesión medular. La RM se ha mostrado de diagnóstico preciso en el estudio de las lesiones articulares.

Intoxicaciones no accidentales

La posibilidad de agresiones químicas es otro factor a considerar. Por lo general, se trata de medicamentos de consumo familiar, entre los que predominan antidepresivos y sedantes (véase cap. 25.7). No se olvidará el uso de sedantes en el contexto de la mendicidad, como llamada de atención al viandante. La disfunción familiar existente se correlacionará con la reiteración e incluso con la utilización de tóxicos menos convencionales y de mayor peligro. La presencia en forma aguda de ataxia, alteraciones de la conciencia e incluso coma en niños de familia sospechosa, obliga a plantear el tema del maltrato dentro de las otras posibilidades diagnósticas.

Síndrome de Münchausen por poderes

Se expone en el capítulo 25.11.

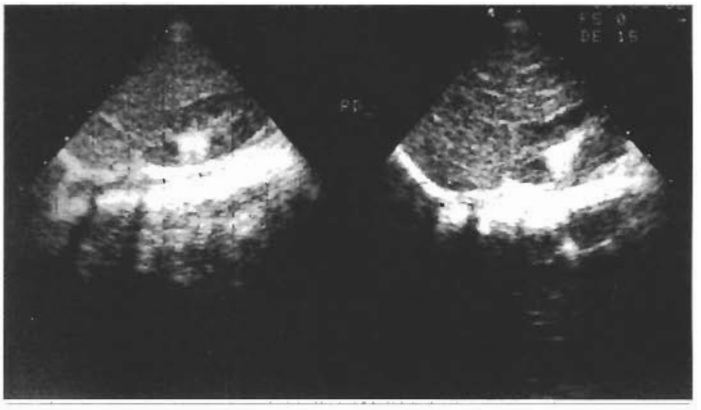


Figura 25.9.11. Ecografía bidimensional. Corte renal longitudinal derecho, mostrando hemorragia parenquimatosa.

Cuadro 25.9.7. Violencia entre iguales en la infancia y adolescencia. Características

- Intencionada. Persiste en el tiempo
- Los agresores se mueven por una necesidad de intimidar y dominar
- Existe un desequilibrio de poder (físico, psicológico y/o social) entre agresores y víctimas
- Conlleva violencia física, psíquica o ambas
- Se puede dar de forma indirecta, por ejemplo, propagando rumores falsos sobre compañeros
- Se mantiene por el refuerzo del grupo
- Los adultos no suelen ser conscientes de estas conductas, las víctimas tienden a guardar silencio al igual que otros compañeros
- Los menores que son víctimas pueden ser, a su vez, agresores

Abuso sexual

Se expone en el capítulo 25.10.

Diagnóstico diferencial del maltrato físico

A pesar del carácter sugestivo de las lesiones, así como de las circunstancias familiares o ambientales, siempre debe establecerse un cuidadoso diagnóstico diferencial con otras entidades médicas que se asemejen. Factores de riesgo, antecedentes de hermanos fallecidos en circunstancias no clarificadas, indicadores comportamentales, deben entrar en la consideración diagnóstica-diferencial y búsqueda etiológica:

Lesiones cutaneomucosas. Hematomas: equimosis, sufusiones hemorrágicas, exantemas petequiales. Quemaduras: eritrodermias, síndromes de la piel escaldada, eritema exudativo multiforme. Epidermólisis.

Traumatismos esqueléticos. Osteopatías, enfermedades neuromusculares, carenciales, neurológicas, hemopatías, metabolopatías, sífilis congénita, osteomielitis, histiocitosis, displasias óseas.

Abuso sexual. Malformaciones y enfermedades genitoanales.

Síndrome de muerte súbita del lactante. Diversos autores estiman que al menos el 5% de las muertes súbitas se deben en realidad a abuso o negligencia. Ante una muerte súbita, la problemática del maltrato infantil y su posibilidad debe tenerse presente con la lógica cautela, al tratarse de un tema no muy clarificado, con múltiples teorías etiopatogénicas (véase cap. 25.8).

VIOLENCIA ENTRE IGUALES

No olvidemos que la población infantil desarrolla principalmente sus formas de socialización en la red familiar, en el centro educativo y en el "grupo de iguales", contextos que pueden ser igualmente maltratantes. Violencia entre iguales en la infancia y en la adolescencia en el ámbito educativo es conocida con el término anglosajón *bullying* como una forma concreta de malos tratos. Sus características quedan especificadas en el Cuadro 25.9.7. En la violencia entre iguales, el comportamiento violento del agresor se constituye como respuesta a deseos que no puede conse-

Cuadro 25.9.8. Definición y manifestaciones de las distintas formas de maltrato psicológico predominante entre iguales

Formas	*Definición*	*Manifestaciones*
Rechazar	Implica conductas que comunican o constituyen abandono	Rechazo a las iniciativas de apego del niño Excluir activamente al niño de las actividades familiares Valoraciones negativas constantes
Aislar	Privar al niño de oportunidades para establecer relaciones sociales	Negar la interacción de padres y adultos Impedir las relaciones sociales
Aterrorizar	Amenazar al niño con un castigo extremo o siniestro, creándole miedo intenso	Utilización del miedo como disciplina Amenazas a la sensación de seguridad del niño Amenazas dramáticas
Ignorar	No mostrar disponibilidad ni respuesta a la conducta del niño	Falta de atención al niño Frialdad y falta de afecto Falta de protección ante sus demandas de ayuda
Corromper	Conductas que impiden la normal integración del niño y refuerzan pautas de conductas antisociales	Alentar a cometer conductas delictivas Exponer al niño a la pornografía Alentar el consumo de drogas Premiar conductas agresivas

guir por otras vías, porque no sabe o porque no puede. Deseos de integración y aceptación por parte de los chicos de su edad. Hacer valer y dar a conocer su manera de ser, su propia identidad. Ganar, mantener sus intereses por encima de los otros. Quedar por encima, sentirse superior y tener poder.

El prepotente con un compañero que encuentra más débil o con menos capacidad de respuesta a sus agresiones se justifica acusando de provocación a la víctima o afirmando que se trata de una broma. Busca la complicidad de otros y consigue la tolerancia de los adultos mediante la minimización de su intencionalidad. Las relaciones se van a configurar bajo claves socialmente pervertidas con predominio del esquema *dominio-sumisión*, en el que los escolares implicados corren gran riesgo de desplegar procesos emocionales que pueden desencadenar alteraciones en su salud mental. Es preciso tener en cuenta que los episodios de violencia no deben considerarse simplemente como eventos aislados, que ocurren espontánea y arbitrariamente, como si fuesen accidentes. Las distintas conductas antisociales ocurren con más frecuencia de lo que se piensa, estando escondidas en una especie de código de silencio en el que es difícil entrar. La relación entre los agresores y las víctimas es extensa tanto en lo que respecta a tiempo, como a momentos, espacios y lugares.

Las consecuencias personales, institucionales y sociales de esta violencia son incalculables. *En la víctima* produce miedo y rechazo del contexto donde sufre la violencia, pérdida de confianza en sí mismo y en los demás, así como otros problemas derivados de la situación: bajo rendimiento, baja autoestima, aislamiento. Victimización que va a dañar, como se ha indicado, gravemente su salud psicológica, produciendo estragos en el desarrollo de aspectos de la personalidad, ligados al de la identidad personal, el autoconcepto y la autoestima. Es posible que algunas víctimas, al no encontrar recursos de salida, consideran, como única forma de sobrevivir, la respuesta, a su vez, de la violencia, lo cual debe tenerse también presente.

En el agresor se van a acentuar los problemas que le llevaron a su abuso. Disminuye su capacidad de comprensión moral y de empatía. Refuerza su estilo violento que le obstaculiza a entablar relaciones positivas con el entorno. Su actuación al margen de las normas de convivencia hace que se socialice con una conciencia de clandestinidad que afecta gravemente a su desarrollo sociopersonal, lo que es dañino para su autoimagen y su valoración moral, deteriorando su desarrollo moral e incrementado el posterior riesgo de comportamiento antisocial y precriminalidad.

En los espectadores: personas que no participan directamente de la violencia conviven con ella y no hacen nada para evitarla, también se pueden producir efectos parecidos a los de la víctima aunque en menor grado. El ser observador pasivo conlleva en alguna manera aprobación implícita o al menos cierto consentimiento. Sienten miedo de que puedan ellos también ser víctimas y aparece la conciencia de culpa de ser indiferente al dolor ajeno, con su consecuente repercusión psicológica.

En el contexto institucional: se reduce la calidad de vida de las personas, se dificulta el logro de objetivos y se aumentan los problemas y tensiones que la generaron, activando un proceso en espiral de consecuencias imprevisibles.

MALTRATO PSICOLÓGICO

Se entiende por maltrato psicológico a la "hostilidad verbal crónica en forma de insulto, desprecio, crítica o amenaza de abandono, y constante bloqueo de las iniciativas de interacción y contacto, por parte de una figura adulta estable" y por abandono emocional a la "falta persistente de respuesta a las señales (llanto, sonrisa), expresiones emocionales y conductas procuradoras de proximidad e interacción y contacto, por parte de una figura estable". Existe, por tanto, un acuerdo general en la inclusión del maltrato emocional o psicológico, e igualmente su distinción activa en pasiva. Siempre debe contemplarse el contexto social y cultural. En este sentido, Garbarino expresa cómo el maltrato es una etiqueta social, y no es suficiente con que los profesionales califiquen como negativo determinado comportamiento nocivo, ya que éste debe también ir en contra de normas que se consideran adecuadas. Así, existe un criterio profesional y otro cultural, de tal manera que, para que un comportamiento sea calificado como maltrato, debe violar gravemente uno de los dos criterios, y moderadamente, al menos, el otro. Garbarino lo define, tras hacer la diferenciación entre abuso y negligencia, como "un ataque concertado de un adulto sobre el desarrollo del ego y de la competencia social en el niño; un patrón de conducta psíquicamente destructivo que toma cinco formas: rechazar, aislar, aterrorizar, ignorar y corromper". Sus tipos y manifestaciones aparecen en el Cuadro 25.9.8.

Para señalar la presencia de maltrato o abandono emocional se han de cumplir dos requisitos:

1. Al menos una de las conductas incluidas como indicadores (rechazar, aterrorizar, corromper, aislar e ignorar) se presentan de manera reiterada y continua.
2. Que su presencia sea claramente perceptible.

Es usual la presencia de más de una tipología de maltrato en un mismo niño, máxime en los aspectos psicológicos, que difícilmente serán separables en muchas circunstancias. Las consecuencias del maltrato psicológico y de la violencia entre iguales se esquematizan en los Cuadros 25.9.9 y 25.9.10 sin entrar en las consecuencias físicas del maltrato psicológico (falta de medro, véase el capítulo 25.12).

Resumen diagnóstico. Los hallazgos exploratorios, unidos a indicadores comportamentales del niño y conducta del cuidador, con una buena historia sociosanitaria, constituyen la base de sospecha que debe conducir a su diagnóstico. En la Figura 25.9.12 se expone el algoritmo diagnóstico que, como se puede apreciar, conlleva la interrelación profesional (con criterio de interdisciplinaridad).

Cuadro 25.9.9. Consecuencias psicológicas del maltrato

Cognitivas. Rendimiento académico	*Sociales*	*Emocionales*
• Bajo cociente intelectual • Retraso de las habilidades lingüísticas • Pobre rendimiento académico • Trastornos escolares	• Agresividad • Conducta antisocial y delictiva • Escaso reconocimiento de las emociones • Propia atribución de la culpa	• Depresión e ideación suicida • Pobre autoestima • Miedo y angustia • Trastornos de conducta

Cuadro 25.9.10. Consecuencias del maltrato psicológico en función de la edad

Preescolar	Llanto Irritabilidad Falta de medro Retrasos en el desarrollo cognitivo y motor Conducta de apego inapropiada Apatía en las relaciones con los progenitores
Escolar	Sensación de no ser amado Baja autoestima Visión negativa del mundo Visión negativa de los progenitores Ansiedad, agresividad y hostilidad
Adolescente	Patrones de conducta semejantes a los escolares pero más elaborados Conducta antisocial Intentos de suicidio Fugas

SINOPSIS DE PREVENCIÓN E INTERVENCIÓN

Prevenir y tratar el MI no constituye tarea fácil e implica una labor y esfuerzo coordinado de profesionales, administración y sociedad en general. Desde el punto de vista profesional, es importante de nuevo resaltar su carácter eminentemente interdisciplinario, que obliga al conocimiento en cada profesional de su adecuada actuación, que favorezca al máximo su coordinación, tanto a nivel interdisciplinario como intersectorial y teniendo como *principios básicos de planteamiento*: considerar al niño como ente biopsicosocial, sujeto de derecho, inmerso en un medio familiar, ambiental y social, clave para su desarrollo. Entender al niño como "síntoma-guía" de enfermedad de la familia (disfunción familiar). Tener presente que el objetivo básico es la reintegración del niño en su familia, lo que exige tratar a ambos. Conocer que, dentro de la interdisciplinaridad, la participación o colaboración del personal sanitario se precisa en diversas fases del proceso, pero lo más importante, por básico e imprescindible, es la *detección e información del caso* (el personal de enfermería ocupa especial protagonismo, por su contacto directo y más prolongado, con el niño y la familia).

Responsabilidad de detección en la que se comparte actuación con otro sector, como es la escuela. Los pediatras que tengan su campo de actuación en la denominada "nueva pediatría escolar" deben conocer y *sensibilizar a los maestros respecto a los indicadores de sospecha*: señales físicas de maltrato o abandono en la higiene y alimentación básica. Cansancio, apatía y agresividad del niño. Problemas de aprendizaje y desarrollo. Cambio de comportamiento. Conducta antisocial: fugas, vandalismo, pequeños hurtos. Poco interés por las tareas escolares y faltas frecuentes.

En nuestro país, desde que entró en vigor la Ley 21/87 de 11 de noviembre, desaparecen los Tribunales Tutelares de Menores y se encomienda a las Entidades Públicas con competencia en la materia de protección de menores, el ejercicio de la tutela cuando consideren al niño en situación de desamparo. Es decir, se produce una desjudicialización en el capítulo de la tutela y protección de la Infancia (sólo los fiscales mantienen entre sus obligaciones funciones de protección), sin perjuicio de que los padres a los que les sea suspendida la tutela de su hijo puedan acudir al Juez en su defensa, quien dictaminará la resolución final.

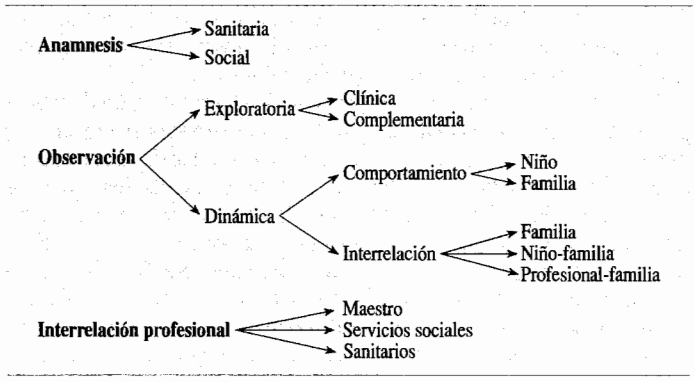


Figura 25.9.12. Diagnóstico del maltrato infantil.

El *papel del médico* en la etapa inicial de intervención es el de sospechar e informar, nunca adoptar actitud detectivesca, ni esperar a la posesión de pruebas absolutas o contundentes. Ante la menor sospecha, debe ponerse en contacto con los profesionales de su entorno más relacionados con el tema (Trabajo Social, Unidad de Pediatría Social), dado que una actuación prematura puede obstaculizar la adecuada intervención diagnóstica o terapéutica de dichos profesionales. Si la situación de sospecha conlleva peligrosidad para el niño, se procederá de inmediato a su *ingreso hospitalario*, que permitirá el oportuno estudio médico-social y protección del menor, alejándolo momentáneamente del ambiente familiar para evitar posibles nuevas agresiones.

Ante la *sospecha razonable*, se procederá a efectuar la comunicación a la Delegación Provincial de la Consejería de Asuntos Sociales Autonómica correspondiente, la cual debe acompañarse del oportuno informe médico y del social. Los partes al Juzgado por presencia de lesiones se darán de acuerdo a la obligación legal del personal sanitario. Con independencia de esto, existe la figura del Fiscal, especialmente en los lugares donde existan Fiscalías de Menores que, por su papel de "defensor del menor", tienen especial protagonismo. Ni que decir tiene que, en casos urgentes, que precisan intervención inmediata y no coincidente con horario lectivo, se procederá a través de los Juzgados de Guardia correspondientes o Servicios Policiales.

El profesional sanitario debe guardar especial cuidado en su actuación con la familia, de no provocar situaciones que puedan entorpecer la futura relación de los Servicios de Protección o equipo terapéutico y la familia, que va a condicionar en gran medida los resultados de la intervención en el objetivo de recuperación de la "salud familiar". Difícilmente se van a encontrar con familiares maltratantes de sus hijos que demanden directamente la terapia o ayuda. Un prerrequisito de la intervención es convencer a la familia del problema que afecta al desarrollo del niño y a todo el bienestar de la familia. Aunque la urgencia del tratamiento es siempre deseable, es importante no obviar estas cuestiones, ya que, a veces, actitudes "salvadoras" que precipitan la intervención condicionan negativamente sus resultados.

El principal reto del pediatra lo constituye la *prevención*, donde debe dirigir sus máximos esfuerzos. Clásicamente se distingue la *prevención primaria*, la cual pretende conseguir modificaciones en la estructura social que afecta a gran número de personas, como serían evitar situaciones de pobreza y marginación; modificar actitudes hacia el castigo físico; modificar la percepción social de la infancia; aumentar los recursos en los servicios sociales; adecuada planificación en salud pública en sus objetivos de prevención y promoción de la salud. *Prevención secundaria* con programas de actuaciones para individuos o grupos en situación de riesgo y *prevención terciaria* iniciada tras la producción del maltrato con el objetivo de evitar su reaparición, así como sus consecuencias negativas. Se está produciendo un creciente consenso mundial en la línea de un acercamiento preventivo multifactorial que simultáneamente ponga como diana, la víctima potencial, el perpetrador potencial y aquellos aspectos de la sociedad que nutren los comportamientos abusivos.

Una limitación importante en la prevención del MI radica precisamente en la multiplicidad interactiva de sus "causas". Se han propuesto muchos programas sobre la base de que el maltrato se reducirá en la medida en que se reduzca la presencia de algunos de los *factores de riesgo*.

Algunos autores han desarrollado sus planes de prevención tratando de paliar lo que consideran el factor causal básico (deficiente relación afectiva de los padres, ausencia de apoyo en la familia).

El *modelo ecológico* plantea que la verdadera prevención del MI es posible si su enfoque es multifactorial. Las aproximaciones preventivas más prometedoras serán, por tanto, aquellas que resulten capaces de actuar simultáneamente sobre los numerosos factores que crean los contextos propicios para el maltrato infantil. En los tres niveles de prevención, las *líneas de actuación* pueden ser: organizar o participar en actividades informativas, individuales, grupales o comunitarias; mejorar la calidad de la comunicación con los padres y cuidadores; incrementar los controles clínicos en niños de riesgo o que han sufrido malos tratos; evitar los malos tratos institucionales; inclusión del tema en los programas de salud.

Con respecto a la escuela, diversas investigaciones y experiencias han permitido establecer los condicionantes estructurales a tener en cuenta en la planificación de los programas dirigidos, a establecer en los centros condiciones educativas que prevengan la violencia y la exclusión:

1. *Adaptar la educación a los actuales cambios sociales, desarrollando la colaboración a múltiples niveles.* Requiere innovaciones educativas familia/escuela y redefinir papeles de interacción educativa, con papel más activo del adolescente en su propia educación, con nuevos esquemas de colaboración familia-escuela-sociedad.
2. *Mejorar la calidad del vínculo educativo y desarrollar el "empowerment".* Es imprescindible que el profesorado desarrolle su poder de referencia, así como distribuir el protagonismo académico entre el alumnado, incrementando con ello lo que suele denominarse *empowerment* (autoridad). Se muestran especialmente eficaces los procedimientos educativos participativos en grupos heterogéneos.
3. *Desarrollar alternativas a la violencia en los contextos y en los individuos.* Que la violencia no sea utilizada en respuestas psicosociales por carencia de alternativas.
4. *Ayudar a romper con la tendencia a la reproducción de la violencia.* La exposición a la violencia puede llevar a justificarla e incrementar el riesgo de ejercerla (p. ej., de adultos violentos procedentes de familias violentas). Educar en:
   - El establecimiento de vínculos sociales no violentos que ayuden a desarrollar esquemas sociales alternativos, con los que confiar en uno mismo y en los demás.
   - El rechazo a toda forma de violencia, reconociendo a otra(s) personas las emociones suscitadas.
   - El compromiso de no reproducir la violencia, que incrementa su eficacia si se expresa a través de acciones concretas socialmente compartidas.
   - La adquisición de habilidades alternativas a la violencia que permitan afrontar el estrés y resolver los conflictos sociales con eficacia.
5. *Enseñar a condenar toda forma de violencia favoreciendo una representación que ayude a combatirla,* con especial atención a la violencia de género, entre iguales, en la escuela y en el ocio. La imagen que una persona o un pueblo tiene de la violencia y de sus posibles víctimas desempeña un decisivo papel en el riesgo de ejercerla o en la posibilidad de prevenirla. Representación que ayuda a rechazarla en todas sus formas y manifestaciones, al comprender su naturaleza destructiva, tanto para la víctima, como para quien la utiliza y para el sistema social en el que se produce. Comprender que el proceso por el cual la violencia genera violencia no es automático ni inevitable, sino fruto del deterioro que se origina en las personas y en los grupos que la sufren.
6. *Insertar la prevención de la violencia en un contexto más amplio:* los Derechos Humanos, la Convención de los Derechos del Niño, la Constitución Española.
7. *Prevenir la intolerancia y el sexismo.* Enseñar a detectar y corregir dichas actitudes como un requisito necesario para prevenir la violencia en todas sus manifestaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bair-Merritt MH, Blackstone M, Feudtner C. Physical health outcomes of childhood exposure to intimate partner violence. *Pediatrics* 2006; 117: e276-90.
- Berger R, Kochanek PM, PIerce MC. Biochemical markers of brain injury. *Child Abuse Negl* 2004; 28: 739-54.
- Coury DL. Recognition of child abuse: notes from the field. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 9-11.
- Díaz-Aguado Jalón MJ, Martínez Arias R et al. Prevención de la violencia y lucha contra la exclusión desde la adolescencia. La violencia entre iguales en la escuela y en el ocio. Programa de intervención y estudio experimental. Madrid: Editorial Injuve, 2004.
- Domingo Salvany F. El maltrato en Atención Primaria de Salud. *Pediatr Integral* 2005; 9 (IX): 711-22.
- Dustan FD, Guildea ZE, Kontos K et al. A scoring system for bruise patterns: a tool for identifying abuse. *Arch Dis Child* 2002; 86: 330-3.
- Gara MA, Allen LA, Herzog EP et al. The abused child as parent. *Child Abuse Negl* 2000; 24: 627-40.
- Gómez de Terreros I. Los profesionales de la salud ante el maltrato infantil. 2ª ed. Granada: Ed. Comares, 1997.
- Gómez de Terreros I. Maltrato y abandono. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1957 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Gómez de Terreros I. Violencia familiar, institucional y social. El niño maltratado. En: García Caballero C. Pediatría Social. Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- Hernán García M, Cabrera León A, Ruiz Benítez B et al. Las relaciones de convivencia y violencia en la infancia y adolescencia. Cuadernos OIA. nº 2. Granada; 2004. http://www.juntadeandalucia.es/observatoriodelainfancia/.
- Jenny C, Isaac R. The relation between child death and child maltreatment. *Arch Dis Child* 2006; 91: 265-9.
- Naidoo E. A profile of the oro-facial injuries in child physical abuse at a children's hospital. *Child Abuse Negl* 2000; 24: 521-34.
- Nansel TR, Overpeck MD, Haynie DL et al. Relationship between bullying and violence among US youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 348-53.
- Ortega Ruiz R. Educar en la convivencia para prevenir la violencia. Madrid: Antonio Machado, 2000.
- Ortega Ruiz R, Del Rey R. La violencia escolar. Estrategias de prevención. Barcelona: Grao, 2003.
- Pou, J. Abuso sexual. Protocolo de actuación. En: Casado J, Serrano A. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon, 2000. p. 499-503.
- Rodríguez Piedra R, Seoane Lago A, Pedreira Massa JL. Niños contra niños: el bullying como trastorno emergente. *An Pediatr* (Barc) 2006; 64: 162-6.
- Smith PK. Violence in schools: the response in Europe. Londres: Routledge-Falmer, 2003.
- Tuvilla Rayo J. Convivencia escolar y resolución pacífica de conflictos. Sevilla: Junta de Andalucía, 2004.

25.10 Abuso sexual

I. Gómez de Terreros, J. Núñez-Fuster

El abuso sexual a menores constituye un problema sanitario emergente, que puede tener graves consecuencias para la salud individual de las víctimas y para la salud pública, por la magnitud que llega a alcanzar según las últimas investigaciones. Representa, a su vez, un delito contra la libertad sexual y una situación que requiere la adopción de medidas de protección del menor. En los últimos años se ha producido en España abundante legislación, pero su abordaje es complejo, siendo necesario contemplar aspectos, médicos y psicológicos, del derecho de la víctima y de garantías para el presunto agresor, y de la protección del menor o con riesgo de nuevas agresiones, de producirse una inadecuada actuación de los profesionales y de las instituciones. Por ello, cualquier protocolo que pretenda ser eficaz, requiere un enfoque multidisciplinario que garantice el trabajo coordinado de los profesionales e instituciones.

CONCEPTO Y TIPOLOGÍA

El *National Center on Child Abuse and Neglect* (1981) define el abuso sexual como "Contacto e interacción entre un niño y un adulto en el que el niño se utiliza para la estimulación sexual de la persona maltratadora o de otras personas. El abuso sexual puede también ser cometido por una persona menor de 18 años, cuando se trate de alguien significativamente mayor que la víctima o cuando el maltratador está en una posición de poder o control sobre la víctima". El abuso sexual incluye cualquier forma de contacto físico con o sin acceso carnal, con contacto y sin contacto físico, realizado sin violencia o intimidación y sin consentimiento. Destacan las siguientes tipologías:

Incesto. Contacto físico sexual o relación sexual por un pariente de consanguinidad lineal (padres/abuelos) o por hermanos, tíos, sobrinos. Se incluyen también, en su caso, las personas que están cubriendo de manera estable el papel de figuras parentales (padres adoptivos, parejas estables). *Violación.* Contacto físico sexual o relación sexual por una persona adulta, exceptuando los casos señalados en el apartado anterior. *Vejación sexual.* Conducta sexual con un menor cuando tal contacto, estimulación o interacción, es usado para la estimulación o gratificación de las necesidades o deseos sexuales de otra persona. Incluye el tocamiento intencionado de los genitales o partes íntimas, incluyendo los pechos, área genital, parte interna de los muslos y nalgas, o las ropas que cubren estas partes, por parte del perpetrador hacia el niño. Alentar, forzar o permitir al niño que toque de manera inapropiada las mismas partes del perpetrador. *Abuso sexual sin contacto físico.* Incluye la solicitud indecente a un niño o seducción verbal explícita. Exponer los órganos sexuales a un niño con el propósito de obtener excitación/gratificación sexual, agresión, degradación o propósitos similares. Realizar el acto sexual intencionadamente en la presencia de un menor con el objeto de buscar la excitación o la gratificación sexual, agresión, degradación u otros propósitos semejantes. Automasturbación en la presencia de un niño. *Mixtos y otros.* Como la explotación sexual infantil, en la que existe un abuso sexual y una explotación económica del menor, fenómeno que engloba la prostitución y la pornografía infantil, así como el tráfico sexual infantil y el turismo sexual infantil.

PATOGENIA

Agresor. Es casi siempre un hombre (en más del 90% de los casos), "aparentemente normal", de cualquier edad y clase social, e incluso, como se especifica en la definición, un niño mayor, aunque la edad más frecuente oscila entre los 30 y los 50 años. Suele ser un familiar o conocido de la víctima, situado en el seno de la propia familia o en el entorno más próximo (padres, padrastros, conocidos, amigos, vecinos, vendedores), marcándose una evidencia de dicho conocimiento en ocho de cada diez casos. Es más frecuente en el agresor desconocido el uso de la violencia y el asalto. La probabilidad de su presencia en educadores y otras profesiones relacionadas con el niño debe ser contemplada al hacer que los niños corran más riesgos en un ámbito que, teóricamente, garantiza su seguridad y protección. El agresor recurre casi siempre a conductas de persuasión o engaño y, en menor medida, al soborno, amenazas o violencia física, siendo a menudo una persona autoritaria en quien el niño confía o a la que ama, y que la convence para que no hable del tema. Habitualmente, los autores del abuso no son enfermos mentales propiamente dichos. La mayoría son individuos de apariencia normal e inteligencia media, con dificultades emocionales, afectivas o sexuales. Las características de personalidad de los abusadores sexuales intrafamiliares varones van desde la dominación, el autoritarismo y el control de los demás a la ineficacia, inadecuación, pasividad e introversión en las relaciones personales. El abusador sexual intrafamiliar suele ser dominante y controlador dentro de su familia, pero ineficaz e inadecuado fuera de la estructura familiar y tienden a provenir de una familia con un sistema deficiente de relaciones y donde fue maltratado cuando era niño. Suele presentar impulsividad, inmadurez, soledad, necesidad de cercanía, aislamiento social, hostilidad, alcoholismo y baja autoestima. Suele darse la frecuente negación o la distorsión cognitiva de los incidentes de abuso sexual. Parece que corren un riesgo mayor niños cuyos padres tienen una educación pobre, están ausentes, son inasequibles, tienen conflictos, o los que tienen padrastros o tienen una deficiente relación con sus padres. No se ha percibido asociación con otras situaciones, como la clase social y la identidad étnica.

Condiciones propiciatorias de abuso sexual. Entre ellos se destacan: las niñas son más víctimas que los niños, una media de tres veces más. Las condiciones que favorecen el empleo de la violencia con los niños están también asociadas a un mayor riesgo de sufrir abusos sexuales, como pobreza, bajo nivel cultural, viviendas inadecuadas y abuso del alcohol o droga. La edad de los niños comprendida entre los 10 y 15 años es la de más riesgo. Es la etapa de los cambios asociados con la pubertad, que aumentan la vulnerabilidad. Los preadolescentes cumplen para los agresores una doble condición especialmente atractiva: continúan siendo niños y, al mismo tiempo, manifiestan claros signos de inicio de la madurez sexual.

DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

Los abusos sexuales a menores son más frecuentes de lo que generalmente se piensa (*Save the Children, 2005*). Se estima que sólo se conocen entre el 10 y el 20% de los casos reales. Pese a su elevada incidencia, no hay pruebas de que en la actualidad haya más casos que hace 40-50 años, justificándose por la mejor formación y sensibilización de los profesionales. A pesar de las muchas dificultades para establecer cifras de prevalencia en el terreno del abuso sexual a menores, varias estadísticas coinciden en establecer unos porcentajes de incidencia entre el 10-20% de las chicas y el 3-10% de los chicos. Estudio efectuado en Finlandia sobre 7.000 escolares (15-16 años de edad) encontró que el 18% de las niñas y el 7% de los niños informaron de algún tipo de contacto sexual con una persona que tenía, al menos, cinco años más que ellos. Considerando sólo aquellos actos que eran violentos o coercitivos, en los que los genitales (del niño o del adulto) fueron tocados, el 7% de las niñas y el 3% de los niños fueron identificados como víctimas de abuso sexual. En Estados Unidos, una de cada cinco mujeres y uno de cada diez varones adultos declaran haber tenido algún tipo de abuso sexual en su niñez. Constituye, por tanto, un problema internacional cuya prevalencia, estimada por Finkelhor (1994), es de un 7 a un 36% en las niñas y de un 3 a un 29% en los niños. La investigación retrospectiva de López (España, 1994) con 2.100 adultos muestra que un 20% afirmaron haber sido víctimas de abusos sexuales (varones 15,2% y mujeres 22,5%). Sin embargo, otras investigaciones, con diferentes metodologías, dan cifras del 2,4 y 6% (Jiménez y cols., 1995), 3,1 y 4,1% (Inglés, 1998).

Cuadro 25.10.1. Anamnesis

- El competente interrogatorio no debe hacerse de forma directa sino con preguntas abiertas (los niños explican las cosas de forma indirecta)
- Ofrecer al niño la posibilidad de utilizar dibujos o muñecos
- Interesa averiguar el tipo de abuso, su duración y descubrir al agresor
- Descartar el abuso intrafamiliar para proteger a la víctima
- Valorar el estado psicológico del niño y su ambiente
- Datos específicos sospechosos en la anamnesis: dolor o picor en zona perineal, enuresis, cambio de carácter, regresión, aislamiento, miedos

Cuadro 25.10.2. Indicadores ligados al comportamiento del niño víctima de abuso sexual

- Exagerado miedo a personas o ciertos lugares
- Retraído, se relaciona poco con los compañeros
- Cambio brusco en el comportamiento ante análogas situaciones
- Súbita conciencia de los genitales, palabras y actos sexuales
- Conductas sexuales extrañas, sofisticadas o inusuales
- Declaración temerosa o indirecta del o los episodios de abuso sexual. Alguno lo cuenta a sus amigos. La información puede llegar por ellos
- Intenta hacer que otros niños realicen actos sexuales
- Irrazonable miedo al examen clínico

CONSECUENCIAS DEL ABUSO SEXUAL

Las consecuencias de tipo psicológico son graves, dado que afectan a diferentes áreas de la vida presente y futura de los niños y dificultan su proceso de socialización. El abuso intrafamiliar se presenta igualmente grave, dados los factores añadidos al acto abusivo. Las relaciones familiares se deterioran puesto que los referentes educativos de los menores renuncian a sus funciones en beneficio de su satisfacción personal y sexual. Por tanto, los efectos en el proceso de construcción de la personalidad del menor y su proceso de socialización quedan gravemente afectados. Estudios recientes revelan que, en aproximadamente un tercio de mujeres adultas con problemas de salud mental, sufrieron de niñas abusos sexuales. Los efectos a largo plazo que más claramente aparecen asociados son la depresión, el abuso de drogas y alcohol, los problemas sexuales y la victimización sexual reiterada. Finkelhor (1986) esquematizó sus posibles consecuencias en:

A corto plazo. Internas: ansiedad y miedo, problemas con el sueño y pesadillas, miedo al contacto con adultos, síntomas no específicos de ansiedad con sentimientos de culpabilidad y de estigmatización (autoestima y aislamiento). Manifestaciones somáticas: pérdida de apetito, enuresis, dolores, cambios en los patrones del sueño y de la alimentación. Externas: agresividad, delincuencia, hiperactividad, conductas destructivas, fugas en la adolescencia. Ajuste sexual: manifestaciones de ansiedad sexual que puede expresarse en masturbación compulsiva o juegos sexuales precoces con conocimientos inusuales para la edad.

A largo plazo. Crisis de ansiedad, pesadillas y dificultades con el sueño, autoestima negativa, depresión, conducta suicida, dificultades en las relaciones sociales, problemas de ajuste individual y social (búsqueda ansiosa de cercanía, incapacidad de establecer relaciones de cercanía y confianza), desviaciones sexuales y disfunciones sexuales.

INDICADORES DIAGNÓSTICOS

En los hospitales que cuentan con una unidad funcional de diagnóstico y tratamiento del abuso sexual infantil sólo una pequeña parte de los casos entran por urgencias. Cuando no existe dicha unidad se incrementan los casos que llegan a urgencias. En cualquier caso, la mayor parte llegan a la consulta por sospecha del profesional (médico casi siempre), seguida de la sospecha familiar (generalmente la madre). El factor desencadenante más frecuente suele ser el relato de la víctima. En cualquier caso, la ausencia de hallazgos físicos y la negatividad de los exámenes complementarios no excluye el diagnóstico.

Anamnesis. Llevada a efecto por una persona competente es, con frecuencia, el dato más importante y muchas veces la única prueba de abuso sexual (Cuadro 25.10.1). Por medio del relato del niño y de los acompañantes, puede llegarse al conocimiento de posibles circunstancias sociales y familiares de riesgo así como a la información de comportamientos atípicos en el niño sospechoso de ser sujeto del abuso (Cuadro 25.10.2).

Exploración clínica. Ayuda a establecer un diagnóstico de abuso sexual, sobre todo si corrobora la historia que cuenta el paciente o su familia. Una exploración normal no excluye el abuso. El examen busca detectar las lesiones, evaluar la naturaleza del abuso, obtener evidencias forenses y tranquilizar al paciente. Es deseable que se haga sin prisas, en ambiente adecuado y por la persona más cualificada, buscando crear un clima de confianza. Sólo en algunos casos puede ser necesaria la sedación. El tipo de lesiones encontradas depende del tipo de abuso, su frecuencia, el tiempo transcurrido desde la agresión, el uso de la fuerza o violencia, la edad de la víctima y la presencia de infección. La oportunidad de realizar la exploración ha de ponerse en relación con el tiempo que medie entre ella y el momento del último episodio de abuso sexual. Si han transcurrido menos de 72 horas, debe realizarse inmediatamente y toma de muestras. Por el contrario, si ha transcurrido más tiempo se debe aplazar hasta el mejor momento para la víctima. En las instituciones en que exista Unidad de Pediatría Social se comunica a ésta el caso al más corto plazo. La exploración general y previa permite adquirir la confianza del niño, evaluar los signos de maltrato y otras patologías, si las hubiere, relacionadas o no con enfermedades de transmisión sexual (ETS). En su caso, la exploración genital de las niñas busca anomalías en los labios menores, himen (forma, apertura himeneal, posibles escotaduras, desgarros), horquilla posterior, hematomas o abrasiones (buscar también en cara interior de los muslos), cicatrices, secreciones, semen. Tanto en los niños como en las niñas se buscan hematomas alrededor del ano, desgarros y dilatación anal, sin olvidar otros territorios: lesiones traumáticas y presencia de semen en la boca, lesiones internas y signos de embarazo en abdomen y lesiones traumáticas en la piel (las mordeduras identifican al agresor). No se olvidará, en caso de agresión reciente, la inspección de la ropa (rasgada, manchada o ensangrentada).

MUESTRAS BIOLÓGICAS

Indicación. Hay que considerar la posibilidad de un contagio de ETS, e incluso un embarazo consecuencia del abuso. La indicación para investigar ETS viene determinada por las características del agresor, bien porque se sepa que está afectado por ETS o tiene alta probabilidad de estarlo, o es conocida su drogadicción vía parenteral o su vinculación a un ambiente sospechoso. Igual consideración tiene el caso cuando el agresor es desconocido o han sido varios los agresores. Igualmente está indicada la investigación de ETS si la víctima, púber o adolescente, es portadora de signos o síntomas de una ETS o tiene un perfil clínico de riesgo. Se consideran asimismo las características del acto en sí (penetración anal, vaginal u oral). También deben investigarse ETS cuando lo solicite la familia.

Método. Cuando esté indicada la recogida de muestras, éstas han de tomarse de todos los *territorios potencialmente contaminados*, sin olvidar un cultivo vaginal en todas las niñas. Las muestras deben remitirse con diligencia, seguridad y confidencialidad, al laboratorio. La toma de muestras se realizará dando prioridad a las recogidas para estudiar la presencia de esperma. La detección de gonococia, *Chamydia trachomatis* y sífilis, exige recoger muestras de vagina, recto y faringe en un primer momento y a las dos semanas. Para estudio de las ETS, las tomas vaginales, anales y bucales se harán con hisopos estériles de algodón en medio de mantenimiento (dos como mínimo para cada localización). Dada la complejidad de las actuaciones, se tiende a establecer *protocolos de actuación*, tanto para la recogida de muestras como para el seguimiento mediante

Cuadro 25.10.3. Recogida de muestras en un niño que ha sufrido un abuso sexual (G.O. Algar y A. Mur Sierra)

Microorganismo/ETS	*Muestras*
Gonococo*	Cultivos de recto, faringe, uretra y/o vagina
*Chlamydia trachomatis**	Cultivo de recto y uretra
Sífilis*	Examen en campo oscuro del exudado del chancro, si existe; serología a las 0, 6, 12 y 24 semanas
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Serología a las 0, 6, 12, 24 semanas y 12 meses; si es posible, serología en el agresor
Virus de las hepatitis B y C	Si es posible, también serología en el agresor
Virus del herpes simple	Cultivo de la lesión
Vaginosis bacteriana	Examen en fresco y cultivo del flujo vaginal
Papilomavirus	Biopsia de la lesión
Trichomonas vaginalis	Examen en fresco y cultivo del flujo vaginal
Piojos	Identificación de piojos y huevos

*Cultivos en un primer momento y al cabo de dos semanas.

exámenes complementarios de la posible infección y de la profilaxis y tratamiento postexposición en niños y adolescentes sometidos a abuso sexual (Cuadro 25.10.3).

Actuación y seguimiento a partir del contacto. En todos los casos se recogen las circunstancias y cronología del abuso y los posibles contactos previos con el VHB (o la vacunación), el VHC y el VIH. En niños asintomáticos sospechosos de contagio de ETS, está indicado el seguimiento clínico y el analítico y actuar en consecuencia. De forma precoz, tras el contacto se realiza la toma de muestras, se curan las posibles heridas, se plantea la profilaxis antibiótica y, en su caso, la profilaxis VHB (si no estaba vacunado correctamente, en cuyo caso se repite la vacunación un mes más tarde y a los seis meses) y, si procede, profilaxis VIH; se practica serología VHB (HBsAg y HBcAc), VHC (anti-VHC) y VIH (anti-VIH). A los seis semanas se repite la serología VIH (anti-VIH y PCR-VIH) y se practica serología para detectar lúes, que se repite –esta última– a las doce y veinticuatro semanas. A los tres meses se practica serología VHC (anti-VHC) y VIH (anti-VIH). A los seis meses y al año, serología VHB (HBsAg, anti-HBs y HBcAc), VHC (anti-VHC) y VIH (anti-VIH). En las niñas que ya han tenido la menarquia hay que descartar la existencia de un embarazo o administración de contraceptivos de emergencia. En todos los niños que reciben profilaxis hay que tomar muestras (que también tienen valor legal) antes de iniciar el tratamiento.

No hay datos suficientes que permitan saber con certeza durante cuánto tiempo hay riesgo de infección por VHC y especialmente por VIH después de un abuso sexual, aunque se sabe que las seroconversiones tardías (después de los 6 meses) por ambos virus son excepcionales. Es recomendable el *seguimiento hasta los 12 meses*. Si en cualquier momento se detectan marcadores positivos, seroconversión o clínica sugestiva de hepatitis, infección por VIH o cualquier otra ETS, debe ponerse en marcha el estudio correspondiente para saber si se trata de una infección relacionada con el episodio o no y actuar en consecuencia.

Muestras de interés médico-legal. Aunque conviene conocerla, esta actividad corresponde al médico forense. Las muestras son fundamentales si la agresión ha tenido lugar en las 72 h anteriores a su llegada al hospital. Estas muestras exigen una serie de requisitos y, entre ellos, la cadena de custodia que garantice su procedencia (sobre todo en el estudio del ADN). La recogida es regulada por una orden del Ministerio de Justicia (BOE, 23-XII-96). Deben acompañarse de formularios específicos de identificación. En secreciones vaginales, anales y bucales, se recomienda una doble toma con hisopo seco y estéril, guardados en sus fundas sin ningún medio conservante para remitirlos al laboratorio por el medio más rápido y seguro, identificándolas con el nombre del niño, fecha y hora de la toma y lugar de recogida de la muestra. En el caso de muestras vaginales, debe remitirse también una muestra resultante del lavado vaginal. Pueden proceder de la ropa, del vello (púbico y otros), de cabellos y también el legrado de uñas. La detección de esperma se realiza mediante el examen de la piel, ropas y objetos pertinentes con lámpara de luz ultravioleta; se busca identificar en el semen la presencia de espermatozoides y su movilidad, la determinación de la fosfatasa ácida y su tipificación ABO y análisis de ADN. Confirmada la presencia de semen, el organismo competente solicitará la remisión de muestras de sangre del supuesto agresor (si es conocido) y de la víctima para comparar su perfil genético con el de los restos de esperma mediante un análisis de ADN. La técnica de recogida de muestras para estudio de ETS no se diferencia de la descrita con anterioridad. En la historia clínica debe quedar constancia de cuanto se ha hecho.

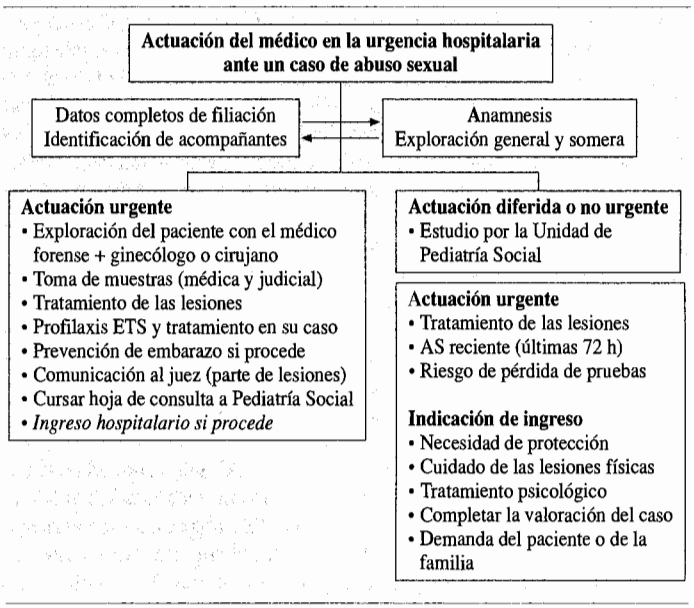


Figura 25.10.1. Actuación ante un caso de abuso sexual (hospital).

Valor etiológico de las ETS en los niños púberes. Debe descartarse la adquisición perinatal de la enfermedad en casos de gonorrea, sífilis, VIH, infección por *Chlamydia* y condilomas acuminados; en infecciones por VIH descartar, además, el contagio por inyección o transfusión. Hecha esta salvedad y de forma consecuente con la existencia de abuso sexual, debe hacerse seguimiento médico y denuncia a las autoridades competentes como casos ciertos de antecedentes de agresión sexual cuando se detecten gérmenes responsables de infección gonocócica, sífilis, VIH o por *Chlamydia trachomatis*; muy sospechosa es la infección por *Trichomonas vaginalis*; sospechoso es el condiloma acuminado y el herpes genital, salvo que exista una clara historia de autoinoculación. La infección bacteriana inespecífica y por *Candida albicans* no deben notificarse, aunque exigen seguimiento del problema.

ACTUACIÓN EN LA URGENCIA HOSPITALARIA

Son pocos los hospitales que cuentan con una unidad funcional de diagnóstico y tratamiento del abuso sexual infantil. En ausencia de aquélla, resulta frecuente la asistencia en la urgencia hospitalaria de casos sospechosos de abuso sexual. La Figura 25.10.1 expone, de forma esquemática y fundamental, el manejo de estos niños por parte del pediatra. Conviene resaltar que debe asegurarse el seguimiento de los casos sospechosos y para ello debe optarse por ingresar al niño cuando sea necesario o bien, cuando no lo precise, asegurar su seguimiento por la Unidad de Trabajo Social en colaboración con los pediatras del hospital. Si la protección no está asegurada y la familia se niega a ingresar al niño, debe ponerse esta circunstancia en conocimiento del Juez de Guardia.

Valoración médica final. Intencionadamente se evita la palabra diagnóstico para no inducir a error, puesto que la determinación o no de la existencia de una agresión sexual es un asunto legal y no un diagnóstico médico. Esto no excluye en absoluto la valoración médica del daño

provocado, utilizando para ello los medios habituales (anamnesis, exploración y exploraciones complementarias) y las obligaciones legales que afectan al personal sanitario, las cuales están recogidad en la Ley de los Derechos de Atención al Menor de 1998 y el Protocolo de Actuación con Niños en Situación de Riesgo Socio-Sanitaria de 14 de abril de 2000. En relación con la posibilidad de abuso sexual tras la valoración de la anamnesis, exploración y exámenes complementarios, se tendrán en cuenta los siguientes criterios (Pou, Comas, Arimany, 2002): *no hay abuso* o éste es indemostrable si la anamnesis es negativa, la exploración clínica es normal y son negativas las exploraciones complementarias. *Compatible con abuso sexual:* anamnesis negativa, exploración no específica o exploraciones complementarias probables. *Abuso sexual muy probable:* anamnesis positiva, exploración sugestiva o exploraciones complementarias probables. *Abuso sexual seguro:* anamnesis positiva o no, y exploración evidente o exploraciones complementarias ciertas.

Profilaxis y tratamiento de posible ETS. Algunos autores no recomiendan la *profilaxis con antibióticos* para los niños abusados antes de la pubertad porque en ellos la incidencia de ETS es baja; también el riesgo de diseminación de la infección al tracto genital superior en una niña es escaso. No ocurre así en los pacientes púberes o adolescentes, sobre todo si consultan antes de las 72 horas después de la agresión. En cualquier caso, estaría indicado si el tipo de agresión ha conllevado contacto mucoso con semen, sangre o secreciones vaginales, si el agresor es portador demostrado de ETS, si ha habido más de un agresor, si es poco probable controlar al paciente y si la familia está angustiada por sospecha de haber contraído ETS. Existen factores que favorecen la infección y deben ser considerados a la hora de decidir un tratamiento preventivo. El tratamiento que mayores problemas plantea es la profilaxis frente al VIH.

Mientras se reciben los cultivos cabe plantearse tratamiento con: ceftriaxona (125 mg IM, dosis única), metronidazol (15 mg/kg/día en tres dosis, VO, durante 7 días en niños, aunque en adolescentes parece recomendable optar por la dosis única de 2 g VO), doxiciclina (100 mg VO cada 12 h durante 7 días; en niños pequeños puede usarse azitromicina a dosis habituales). Otra opción es administrar a los mayores de 7 años, doxiciclina, y a los menores de 7 años, claritromicina o roxitromicina. Con ceftriaxona se cubre la infección gonocócica y sifilítica; metronidazol es específico para la infección por *Trichomonas*; doxiciclina y claritromicina actúan contra el treponema, gonococo y *Chlamydia*.

Conocido el germen se utilizarán los antibióticos expuestos en el capítulo 5.7. Especial interés y trascendencia tiene la profilaxis ante el riesgo de contraer infección por el VIH. En la actualidad no existen datos concluyentes sobre la eficacia en casos de abuso sexual, lo que obliga a ser cautos a la hora de decidir el tratamiento, que viene condicionado fundamentalmente por el tipo y las circunstancias de la agresión. Cuando hay contacto mucoso con semen, sangre o secreciones vaginales, con agresor sospechoso o conocido de ser VIH (+), el riesgo se eleva desde el 0,1% en los menos agresivos y al 3% en los más peligrosos. Se habla entonces de riesgo moderado o alto. Por el contrario, el riesgo de infección es nulo o bajo en casos de contacto mutuo con piel o saliva, contacto cutáneo con semen, sangre o secreciones vaginales o con agresor VIH (-) conocido o si ha mediado el uso del preservativo. Puesto que los efectos secundarios son abundantes y los beneficios, discutidos, no puede obviarse consultar su uso con un especialista (véase cap. 4.5).

Al margen de las ETS cabe plantearse en este momento en niñas púberes la contracepción "de urgencia", aconsejando levonorgestrel (750 µg VO una dosis cada 12 horas, dos dosis, y no más tarde de 16 horas después de la agresión).

Cuadro 25.10.4. Calendario educacional según edad para la prevención del abuso sexual

Edad	*Plan de prevención*
18 meses	Enseñar nombres propios de partes del cuerpo
3-5 años	Enseñarles "partes del cuerpo" y cómo decir "NO". Dar respuestas directas acerca del sexo
5-8 años	Diferencia buen tocar-mal tocar. Seguridad fuera de casa. Animarle a hablar de experiencias que le den miedo
8-12 años	Seguridad ante estrés personal. Comenzar a discutir la conducta sexual
13-18 años	Seguridad ante estrés personal. Discutir sobre violencia y ETS

PREVENCIÓN DEL ABUSO SEXUAL

Espacios educativos, como la familia y la escuela, se presentan como claves en su aspecto preventivo. La formación y sensibilización de los profesionales que trabajan en el ámbito escolar adquieren importancia en los aspectos de detección y prevención del abuso sexual. AAP recomienda: estar alerta ante el problema y, en este sentido, educar al niño acerca de su prevención; enseñarle que puede y debe *decir no* a adultos que puedan acosarle sexualmente, así como asegurarse de que conoce lo correcto, según su edad, y que está en condiciones de contar cualquier intento de abuso, sea quien sea el ofensor. Recomienda programas de prevención en la escuela dirigidos a adultos y niños, que incluye, entre otras cosas (Cuadro 25.10.4), inculcar al niño la privacidad de parte del cuerpo y la importancia de la información ante la sospecha fundada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Babl FE, Cooper ER, Damon B et al. HIV postexposure prophylaxis for children and adolescents. *Am J Emerg Med* 2000; 55: 51-5.
- Brilleslijper-Kater, Sonja N. Sexual knowledge and emotional reaction as indicators of sexual abuse in young children: theory and research challenges. *Child Abuse Negl* 2004; 10: 1007-17.
- Glick NP, Lating JM, Kotchick B. Child sexual abuse evaluations in an emergency room: an overview and suggestions for a multidisciplinary approach. *Int J Emerg Ment Health* 2004; 6: 111-20.
- Gómez de Terreros I. Los profesionales de la salud ante el maltrato infantil. 2ª ed. Granada: Ed. Comares, 1997.
- Gómez de Terreros I. Maltrato y abandono. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1966 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Johnson CF. Child sexual abuse. *Lancet* 2004; 364 (9432): 462-70.
- Leventhal JM. Sexual abuse of children: continuing challenges for the new millenium. *Acta Paediatr* 2000; 89: 268-71.
- Myles JE, Hirozawa A, Katz MH et al. Postexposure prophylaxis for HIV after sexual assault. *JAMA* 2000; 284: 927.
- Pou J. Abuso sexual. Protocolo de actuación. En: Casado J, Serrano A. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon, 2002. p. 580-91.
- Pou Fernández J, Ruiz España A, Comas Masmitjá Ll et al. Abuso sexual. Experiencia en una unidad funcional de abusos a menores. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 243-50.
- Steele RW. Prevention and management of sexually transmitted diseases in adolescents. *Adolesc Med* 2000; 11: 315-26.
- Wiebe ER, Comay SE, Mc Gregor M et al. Offering HIV prophylaxis to people who have been sexually assaulted: 16 months' experience in a sexual assault service. *CMAJ* 2000; 162: 641-5.

25.11 Síndrome de Münchausen por poderes

I. Gómez de Terreros

El síndrome de Münchausen por poderes (SMP) constituye una forma de maltrato infantil de alto riesgo, de difícil diagnóstico y que a menudo pasa desapercibido durante semanas, meses e incluso años. Con frecuencia se describe como un trastorno raro, lo cual no se ajusta a la realidad, como evidencian los más de 400 trabajos publicados en la bibliografía pediátrica y psiquiátrica. Aunque ciertamente es desconocida su incidencia o prevalencia real, cabe destacar la importancia del diagnóstico precoz, que permite evitar la continuidad del abuso y de los exámenes médicos innecesarios. En 1951, Asher describe el síndrome de Münchausen como "pacientes que presentan unas historias clínicas espectaculares, pero llenas de mentiras e invenciones, en un presumible intento de conseguir seguridad hospitalaria y atención médica". El epónimo fue tomado del barón Karl Friedrich Hieronymus von Münchhausen (1720-1797), un alemán del siglo XVIII que había luchado como oficial de caballería mercenario, al servicio del zar de Rusia, durante la guerra ruso-turca. El barón se retiró a sus posesiones en 1760 y distraía a sus amigos y a los parroquianos de las tabernas locales con el relato de historias fantásticas sobre sus proezas como soldado y deportista. Meadow introduce el término *síndrome de Münchausen por poderes* (SMP), refiriéndose al caso en que una persona inventa la sintomatología de otra y, como es lógico, se observa en sujetos en estado de indefensión, como los niños. Se trata, por tanto, de una forma peculiar de maltrato en el que uno de los padres –generalmente la madre– simula la existencia o provoca síntomas más o menos complejos en el niño, por los que es sometido a controles médicos, hospitalizaciones y tratamientos innecesarios, pudiendo derivarse graves complicaciones e incluso la muerte. Presenta similitud con el descrito por Asher, pero aquí los pacientes son las víctimas.

Aunque la literatura refiera a la madre como agente habitual, frecuentemente con experiencia en enfermería o cuidados de niños, no se debe descartar la posibilidad del padre u otro cuidador, que suele ser mujer. Los motivos explicativos de tan anómalo comportamiento se desconocen, siendo raro que se observe enfermedad psiquiátrica propiamente dicha. Se ha tratado de interpretarlo en función de estados de ánimo y distintos impulsos: necesidad de sufrir, deseo de ser centro de atención, amor u odio al personal médico y al sanitario, deseo de refugio o amparo, trasfondo simbólico de recuerdos o vivencias infantiles. Se estima como probable que las historias de abuso y negligencia en su niñez sean relevantes en el desarrollo de estos desórdenes de personalidad. Según Schreier (1992) "el niño, en la relación sadomasoquista de la madre con un médico, es deshumanizado y usado como objeto fetichista para controlar esta relación".

Burman y Stevens dan a conocer un Münchausen familiar en el que la madre, afecta del síndrome, lo provoca en sus dos hijos, denominándolo *síndrome de Polle*, término con el que igualmente se conoce al SMP, y que fue aplicado en honor del hijo del barón von Münchausen, el cual murió a la edad de 10 meses de forma misteriosa. Como la autoría por sus progenitores nunca fue demostrada, quizás este nombre no debiera ser usado. El *síndrome de Münchausen familiar* se estima que representa un 8,6% de los casos. Varios hermanos se ven afectados e incluso pueden existir antecedentes de muerte; madres que lo padecen y, a su vez, lo han sufrido en su infancia, o niños que, al alcanzar la adultez y ante la reiteración del cuadro no diagnosticado, se concluye que presentan un síndrome de Münchausen.

Actualización terminológica del SMP

A requerimiento de la *American Professional Society on the Abuse of Children* (Ayoub, 2002) con el objetivo de unificar criterios, arrojar luz sobre el difícil campo de la falsificación de la enfermedad y evitar catalogaciones erróneas, es creado un término específico: *falsificación de un proceso pediátrico* (FPP), con el que se admite la existencia de muchas formas de exagerar o elaborar enfermedades, con motivaciones distintas al SMP (Schreier, 2002). El denominado "síndrome de la mascarada", con el objetivo de mantener el niño en casa, o el "buscador de ayuda" circunstancia que cesa tras su obtención, no son incluibles en el SMP.

El *desorden facticio por poderes* (DFP) es una categoría diagnóstica que se aplica al cuidador/a que ha provocado daños al niño mediante la FPP para servir a sus particulares intereses psicológicos. Trastorno que presenta caracteres comunes y que indica la existencia de unas necesidades causales diferentes de las halladas en otras formas de FPP. El motivo primario parece ser una intensa necesidad de recibir la atención de profesionales y manipularlos. En la clasificación DSM-IV-TR no aparece como tal el SMP, usándose el término "desorden facticio" para definir los síntomas físicos o psicológicos que son intencionadamente producidos o fingidos para asumir el papel de enfermo, existiendo consenso en cuanto a conocer también el SMP como "desorden facticio por poderes". El *SMP* se aplica al trastorno que comporta los dos elementos básicos de los conceptos anteriores: un diagnóstico en el niño y un diagnóstico en el cuidador. Motivaciones distintas pueden coexistir con el SMP, como beneficios económicos u obtener la custodia del niño, pero estos problemas parecen secundarios a las dinámicas descritas. Esta diferenciación terminológica representa una gran ayuda, con vistas a establecer medidas de protección en el niño. Sirva de ejemplo el alto porcentaje de recidivas del DFP, incluso en los casos moderadamente graves, y la tasa de mortalidad descrita, con un 6% de muertes, incluso surgidas en el transcurso de visitas vigiladas.

CLÍNICA

Desde su descripción son numerosos los casos que han sido publicados con una amplia variedad de síntomas. Destaca la revisión de Sheridan (2003), con 451 casos analizados, procedentes de 154 artículos de revistas médicas y psicosociales. Datos clínicos destacables son: niños menores de cuatro años de edad, sin predilección de sexo. Tiempo transcurrido desde el comienzo de la sintomatología hasta el diagnóstico variable, generalmente largo, con un promedio de 21,8 meses. En un 25% se conocían hermanos muertos y en un 61,3%, la existencia de enfermedades similares o haber presentado sospecha de SMP. La madre fue causante del 76,5% de los casos. Se llama la atención en el hecho de que, conforme se profundiza en el conocimiento del síndrome, se va identificando una más amplia gama de perpetradores.

Aunque los *medios utilizados* por el perpetrador son diversos y sorprendentes, es importante diferenciar: a) falsificación de datos aportados al historial clínico; b) simulación de signos, como la falsificación de pruebas añadiendo sangre menstrual, azúcar o material fecal a la orina; aparentar fiebre frotando el termómetro; c) producción de signos, tales como erupciones por estímulos mecánicos o sustancias irritantes; administración de sedantes; provocación de asfixia por inhalación en bolsa de plástico o por oclusión mecánica con las manos; inducción de vómitos con jarabe de ipecacuana (frecuente en EE.UU. por su disponibilidad en botiquines familiares). En la propia experiencia hay una forma de presentación inusual de SMP, provocado a través de la ingestión reiterada de cuerpos extraños (dos pendientes, posible botón no confirmado, tornillo de 5 cm y dos agujas de costura), provocado por una madre joven de 22 años con antecedentes de alteraciones de conducta y disfunción familiar, a una lactante de 10 meses, en cuya historia constaba prematuridad, visitas reiteradas hospitalarias y múltiples ingresos no justificados.

La falsificación/simulación se ha descrito como *Doctor Shopping*, siendo la más frecuente dentro de las tipologías reseñadas (Cuadro 25.11.1). En ella no se da una agresión física directa en sí, como agente simulatorio. Su traducción podría equivaler a "comerciar con los médicos", pero "ir de compras al médico", en la creencia de que no se está examinando correctamente al niño, no es, *per se*, SMP. Solamente cuando la motivación sea la autosatisfacción de sus necesidades psicológicas debe usarse el término como parte del SMP, distinción que no siempre es fácil de apre-

Cuadro 25.11.1. Formas clínicas

- Doctor Shopping: falsificación/simulación de signos
- Münchausen por poderes: provocación o inducción de síntomas
- Síndrome de Polle: antecedentes de Münchausen en la madre y Münchausen por poderes en el hijo
- Síndrome de Münchausen puro:
  - Preadolescencia/adolescencia
  - Puede ser evolución de un Münchausen por poderes

ciar. Sus rasgos definitorios quedan incluidos en los propios de SMP: invención de enfermedades sin signos clínicos demostrables (generalmente por la madre); buscar un diagnóstico cada vez con una prueba más complicada, de médico en médico; seducción al sistema médico por un síntoma o un padecimiento del niño. Su actitud suele ser sobreprotectora, mostrándose tranquila pese a que su hijo está en peligro, con gran desinterés por el pronóstico, tomando al médico como sustituto de la figura del padre y mostrando marcado interés por la medicina. Los niños no suelen responder al tratamiento, siendo desfavorable su evolución. Habitualmente presentan sintomatología atípica, desorientando a los profesionales que lo atienden, aparecen como instrumento de sus madres y se registra en ellos cierta mejoría cuando están alejados de su progenitora. En la historia familiar del progenitor causante suelen existir disfunciones psicológicas, como trastorno de personalidad y posibles antecedentes de haber sufrido abandono, abuso sexual, físico o emocional. Con relación al tratamiento, estos pacientes no suelen aceptar la consulta psiquiátrica o psicológica o, en caso de hacerlo, la abandonan rápidamente.

DIAGNÓSTICO

Se trata de un síndrome de difícil diagnóstico que ha visto incrementada su incidencia paralelamente al mayor conocimiento y sensibilización profesional. El SMP deberá sospecharse en todo niño que ha sufrido múltiples visitas, estudios e ingresos hospitalarios, que presente una patología abigarrada y no habitual; que repite y responde mal al tratamiento. La valoración de la conducta materna adquiere carácter prioritario. Como se ha indicado, no rara vez, especialmente en la forma de síndrome de *Münchausen-Doctor Shopping*, el pediatra se enfrenta con el *diagnóstico diferencial* entre un verdadero SMP o bien una FPP, distinción básica desde el punto de vista de la protección del niño. Se debe diferenciar la madre simuladora con objetivo preconcebido para obtener ayuda personal o para el niño, de la madre con condicionante psicológico que tiene la necesidad compulsiva de engañar repetidamente al médico o de atraer la atención hacia sí, como madre ideal, conducente a una importante situación de "riesgo" para el niño e, incluso, para su vida.

El interés de un *diagnóstico precoz* debe ser subrayado. La clarificación definitoria introducida por la *American Professional Society on the Abuse of Children* y el mejor conocimiento de los profesionales del SMP va a contribuir a un mejor manejo de este difícil campo de falsificación/simulación de la enfermedad y a favorecer los resultados positivos en la intervención. Es importante que el pediatra se acostumbre a tener el SMP en sus planteamientos diagnósticos. Los indicadores diagnósticos, tanto respecto al niño como del perpetrador, quedan expuestos en el Cuadro 25.11.2. La principal prueba necesaria para demostrar el papel causal de la madre es "*la prueba de la separación*", comprobando que el niño se halla libre de síntomas cuando está alejado de la madre. Como rasgos definitorios del SMP se consideran: la intencionalidad, la voluntariedad, la ausencia de beneficio consciente y la ausencia de control sobre su conducta. Los criterios diagnósticos incluyen: enfermedad aparente o anomalía relacionada con la salud, tramada o inventada por uno de los padres; el niño es llevado al médico para tratamiento; exclusión del abuso o abandono del niño u homicidio; no aceptación del engaño por parte del autor. En la confrontación, el perpetrador adopta una actitud de negación de la situación, e incluso cuando se le enfrenta a pruebas sustanciales, descargándolo en otras personas, bien familiar, amigo e incluso en el personal sanitario.

Cuadro 25.11.2. Indicadores del diagnóstico del síndrome de Münchausen por poderes

- En el niño:
  - Síntomas de difícil encasillamiento en un cuadro clínico específico
  - Síntomas de inexplicada persistencia y versatilidad, que conducen a una elaboración diagnóstica desordenada, compleja e inconsciente
  - Antecedentes familiares de muerte infantil no aclarada o miembros que alegan tener diferentes enfermedades graves
  - Exámenes complementarios no concordantes con el estado de salud del niño
  - Ausencia de casos similares en el entorno pediátrico
  - Tratamientos ineficaces o mal tolerados
- En el causante:
  - Habitualmente la madre
  - Los signos y síntomas no ocurren en su ausencia
  - Madre solícita, pero menos preocupada que los propios sanitarios
  - Rehúye dejar solo al niño en el hospital
  - Trata de establecer estrechas relaciones con médico y enfermería
  - Suele tener conocimientos o antecedentes de profesión sanitaria, usualmente frustrada
  - Evidencia de trastornos psiquiátricos o de la conducta
  - Padece síndrome de Münchausen

Rosenberg (2003) especifica detalladamente los criterios a seguir, tanto por inclusión como por exclusión, que permiten llegar a un diagnóstico de certeza:

A) *Por inclusión.* 1) El niño fue llevado al médico de forma repetida. 2) Prueba/evento positivo en cuanto a engaño con el niño o con la situación médica del niño. 3) La positividad de la prueba/evento no es consecuencia de un error de la misma, de una mala interpretación, de una mala comunicación o de un mal manejo. 4) No existe otra explicación médica posible respecto a dicha positividad que la falsificación de la enfermedad. 5) Ningún hallazgo excluye la falsificación de la enfermedad de forma creíble.

B) *Por exclusión.* 1) El niño fue llevado al médico de forma repetida. 2) Se eliminó toda otra posibilidad diagnóstica a excepción de la falsificación de la enfermedad, de modo que: ante el niño vivo, los diagnósticos planteados fueron los que se basaron en los hallazgos médicos mayores del niño (objetivamente observables y suficientemente específicos en la formulación diagnostico-diferencial y verificable en el registro), explicando en su totalidad el cuadro clínico. La "prueba de la separación" conduce a la resolución de los problemas médicos reversibles del niño de acuerdo con el grado y velocidad de reversibilidad. Ninguna otra variable que la separación, puede explicar totalmente y de forma lógica la mejoría del niño. Si el niño ha muerto, la autopsia no revela una causa creíble de muerte accidental, natural o suicidio. 3) Ningún hallazgo creíble excluye la falsificación de la enfermedad.

Pronóstico

Tanto el pronóstico como la evolución, de no diagnosticarse precozmente, no son favorables e incluso pueden ser mortales. Hay que tener en cuenta que, en muchas ocasiones, el niño sufre graves secuelas psicológicas u orgánicas. Es posible encontrar en la historia familiar la existencia de niños afectos de SMP o hermanos fallecidos en circunstancias no aclaradas, etiquetados de "muerte súbita" que, muy probablemente, se trate de casos fatales de la misma entidad. En la revisión de Sheridan (2003), un 7,3% sufrieron lesiones a largo plazo o secuelas permanentes y un 6% fallecieron.

NORMA DE ACTUACIÓN

Cuando las sospechas de diagnóstico de SMP están fundadas, Meadow aconsejó las siguientes actuaciones: comprobación de que existe una relación entre la aparición de las manifestaciones y la presencia de los padres. El niño debe ser separado de su madre a fin de averiguar si los síntomas y signos ocurren en su ausencia. Análisis de todos los datos de la historia referentes al niño, la familia, la madre y su vida. El médico de cabecera, asistente social, personal de otros hospitales y centros, pue-

den dar información útil al respecto. Es frecuente que la madre refiera datos falsos respecto a su educación, estudios o trabajo. Se indagará si la madre ha presentado un síndrome de Münchausen y si ha referido manifestaciones similares a las del niño. Se deben tomar muestras para realizar investigaciones, cuando el niño ingresa y cada vez que el niño esté "enfermo" o recidivan las manifestaciones, comprobando de forma reiterada la realidad de los signos. Por ejemplo, la lesión cutánea no desaparece con agua o alcohol, la sangre es realmente sangre y pertenece al niño o a la madre, estudiando los grupos sanguíneos. Si es preciso, se buscará ayuda psiquiátrica.

Una vez que el diagnóstico de SMP se ha confirmado, la actitud a seguir será similar a la del resto de los casos de maltrato, exigiendo igualmente un enfoque interdisciplinario e intersectorial, dado que la interrelación del pediatra con el trabajador social, el diplomado en enfermería, psicólogo, psiquiatra infantil, así como con las instituciones de protección a la infancia es necesaria. Se sugiere adecuada precaución para aquellos casos en los que se permita inicialmente la permanencia del niño en el medio familiar, debiendo considerar los indicadores de situación de grave riesgo para el menor, como son: intentos de ahogo o administración de tóxico. Menores de 5 años de edad. Alguna muerte inexplicada en la familia. Madre que lo padece o lo ha padecido. Factores sociales adversos (drogas, alcoholismo). Invención de enfermedades persistentes, incluso tras previa confrontación. Sin respuesta al tratamiento.

Prevención

El SMP constituye un cuadro clínico que por sus características es difícil de prevenir. No obstante, se sugiere prevención secundaria dirigida a los padres estimados vulnerables. Reforzar la capacidad de los padres en el manejo de síntomas y enfermedades, sería el objetivo. Entre los potenciales factores de riesgo reseñados se encuentran (Eminson, 2002): padres con historia actual o pasada de somatizaciones. Altos niveles de síntomas inexplicables durante el embarazo. Frecuente e inconsistente asistencia a medios médicos respecto a sus hijos. La experiencia clínica indica que los padres están distorsionando su percepción en cuanto a la salud de su hijo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ayoub C, Alexander R, Becj D et al. Definitional issues in Münchausen by proxy. *Child Maltreatment* 2002; 7: 105-11.
- Eminson M, Jureidini J. Concerns about research and prevention strategies in Münchausen Syndrome by Proxy (MSBP) abuse. *Child Abuse Negl* 2002; 27: 413-20.
- Ferrari Cortés A, Solano Páez P, López Narbona M et al. Síndrome de Münchausen tipo Doctor Shopping. *Bienestar y Protección Infantil* 2002; 1: 11-8.
- Gómez de Terreros I, Gómez de Terreros M, Serrano Santamaría M et al. Ingestión reiterada de cuerpos extraños, forma inusual de presentación del síndrome de Münchausen por poderes. *Child Abuse Negl* 1996; 20: 613-20.
- Gómez de Terreros I. Los profesionales de la salud ante el maltrato infantil. 2ª ed. Granada: Comares, 1997.
- Gómez de Terreros I. Síndrome de Münchausen por poderes. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 1965 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Rosenberg DA. Münchausen syndrome by proxy: medical diagnostic criteria. *Child Abuse Negl* 2003; 27: 421-30.
- Schreier H. Münchausen by Proxy Defined. *Pediatrics* 2002; 110: 985-8.
- Sheridan MS. The deceit continues: an updated literature review of Münchausen Syndrome by Proxy. *Child Abuse Negl* 2003; 27: 431-51.

25.12 Síndrome de falta de medro

M. Cruz-Hernández

En el terreno de la patología y prevención desde el nacimiento hasta la adolescencia, por mucho que cambien las cosas, quedarán los problemas de la ecopatología, es decir, la influencia patógena del ambiente (vivienda, escuela, casa), junto con el crecimiento y desarrollo y, en tercer lugar, la nutrición. Todos forman parte de las predicciones sanitarias de la OMS para el año 2020: cuando sean jóvenes, ¿como serán los niños que están naciendo ahora? El llamado "síndrome de falta de medro" (SFM) enlaza precisamente con los grandes capítulos últimamente citados y otro igualmente importante: la psicopatología. En efecto, entre las principales causas de hipocrecimiento, sobre todo en pediatría de atención primaria, destacan el retraso constitucional del crecimiento, incluyendo la baja talla familiar, el síndrome de falta de medro, los retrasos de crecimiento secundarios (por afecciones digestivas o metabólicas, por ejemplo) y, en cuarto lugar, el retraso de crecimiento hormonal (hipofisario, tiroideo) y el malformativo.

DEFINICIÓN

A veces se ofrece de forma ambigua o demasiado simplista. Encuentra dificultades, ya evidentes, al ver las numerosas sinonimias propuestas desde el término aquí utilizado hasta "falta de desarrollo" (impropio al evocar ante todo la vertiente de maduración cognitiva o psicomotora) o " retraso, insuficiencia o incapacidad para el crecimiento", lo que haría innecesario independizar este síndrome, que vendría a ser una modalidad de hipocrecimiento, o bien "retraso en la ganancia de peso y desnutrición pediátrica". Incluso se habla de "crecimiento inadecuado" para unas condiciones dadas o el título más ambiguo aún de " insuficiencia para progresar".

Cabe preguntarse si en realidad existen peculiaridades clínicas o fisiopatológicas, que justifican la consideración individualizada de este SFM, fallo para medrar o desmedro. La opinión personal es que SFM equivale a una *situación clínica en la edad del lactante y párvulo pequeño, cuando se aprecia un trastorno en el crecimiento y nutrición de origen incierto y cuyo estudio mostrará una frecuente alteración psicosocial, sin descartar otras posibilidades etiológicas. Existirá retraso de peso y talla y la clínica somática irá generalmente acompañada de diversos síntomas psicológicos*. Se utiliza el término *medro* porque significa algo más que crecer, haciéndolo de forma saludable y vigorosa. Por el mismo motivo en inglés se habla de *failure to thrive* al distinguir entre *thrive* (crecer de forma sana y vigorosa) y el concepto de *growth* (crecer simplemente).

Es muy conveniente delimitar el concepto de "falta de medro no orgánico" que, para algunos, sería el SFM en sentido estricto, siguiendo al Comité de Nutrición de la AAP, aunque en nutrición pediátrica no es raro encontrar la definición amplia de Fomon como retraso de peso y talla en lactantes con independencia de su etiología y si ésta es orgánica o no, pero siempre en menores de 3 años.

EPIDEMIOLOGÍA

El SFM ha estado presente en la clínica pediátrica hace mucho tiempo. Sin embargo, sólo ha adquirido un estudio independiente desde hace poco más de dos décadas. En nuestro medio, este diagnóstico se hacía, hasta no hace mucho, en contadas ocasiones. Por el contrario, en la bibliografía anglosajona la incidencia ya era bastante mayor, predominando estadísticas como la de Mitchell en 1980, que lo encontró en el 3% de lactantes asistidos en consulta y en el 1% de los hospitalizados e incluso

algunos en el 5%. Bueno y cols llegan hasta el 4,7% en niños menores de 3 años hospitalizados. La discrepancia sirvió de estímulo para reconsiderar el problema y ver cómo aumenta progresivamente su interés: Zenel refiere en 1997 que hasta un 10% de los niños atendidos en asistencia primaria en los EE.UU. siguen presentando datos de posible falta de medro, lo que ocurriría en el 1-5% de los hospitalizados menores de 3 años. La proporción sube enormemente, hasta el 19-30% cuando los niños son llevados a un servicio de urgencias. Una vez asimilado por la pediatría y delimitado su contenido, la preocupación científica ha remitido, como se comprueba en el descenso de publicaciones en lo que va del siglo XXI. La diferencia, aparte la terminología diagnóstica y el enfoque pediátrico asistencial, puede ser de tipo conceptual, en cuanto si el niño es atendido por un pediatra dedicado a la gastroenterología y nutrición es fácil que lo catalogue de entrada como malnutrido, mientras que un paidoendocrinólogo tendería a clasificarlo inicialmente como hipocrecimiento. En cambio, en pediatría general y en atención primaria, se está en mejores condiciones para apreciar que este niño que no medra, además de la alteración auxológica y nutricional, suele mostrar algo más, como se verá.

PATOGENIA

No se trata de una enfermedad, sino de un síndrome, al que se puede llegar por más de un mecanismo y a partir de varios factores causales, admitiendo todavía que existen hipótesis diversas y algún problema pendiente. Como es sabido, la desnutrición es uno de los grandes capítulos de la pediatría social y en ésta el factor causal o etiológico se debe considerar en realidad desde la perspectiva de un factor de riesgo. En términos muy generales, pueden existir para el SFM factores etiológicos o de riesgo funcionales o no orgánicos y otros orgánicos. La proporción entre ambos grupos también es diferente según cada publicación, pero al menos la mitad de los casos serán de origen no orgánico.

Factores no orgánicos

Son fundamentales o más genuinos y contemplan a menudo un núcleo de *disturbio familiar* favorecido, por un lado, por un niño ya de por sí vulnerable o difícil, una madre aislada, abrumada por el trabajo y otras responsabilidades, afecta por las drogas, o claramente deprimida o psicopática y a menudo la ausencia del padre o su incapacidad de diversos tipos. Por otro lado, se suma casi constantemente la evidencia de un *medio social deficiente*. Todo ello unido conduce a una situación de aislamiento, de abandono, de malos cuidados higiénicos, de alimentación incorrecta y, frecuentemente, de una carencia afectiva. No es difícil deducir que se suma a la posible carencia nutricional la imprescindible de tipo afectivo. Como es fácil apreciar, se confunden en algunos aspectos con los conocidos *factores de riesgo para el abandono o negligencia* dentro del maltrato infantil, sean familiares (separación precoz de la madre, sus posibles problemas psicosociales, pero también los relativos al padre), sociales (pobreza, escasez de recursos, familia numerosa, educación sanitaria deficiente, etnia minoritaria o inmigrante) o inherentes al niño, cuando tiene un temperamento provocador o negativista, si no es algo más: un trastorno de conducta o un retraso en la locución o un problema de anorexia con todas sus implicaciones, que de nuevo vuelven a solaparse con el SFM, que la familia y el pediatra pueden catalogar únicamente dentro del extenso capítulo del "niño que no come". Todavía se puede tratar de un *niño vulnerable*, con especial sensibilidad para la separación de la madre, la falta de afecto en el medio familiar o la repercusión de problemas familiares y sociales.

Factores orgánicos

En la mitad aproximada de los casos, de forma aislada o bien unidos a lo anterior, se comprueban estos otros factores de riesgo de tipo orgánico: pueden ser un antecedente de prematuridad o malnutrición intrauterina, ya que a menudo la recuperación de estos niños no se va a producir de forma total hasta los 4 años. También, cualquier anomalía congénita, como una fisura palatina, un defecto ignorado del tubo digestivo o una cardiopatía, cuando no han sido valoradas adecuadamente y, por supuesto, se tendrá presente ante un niño con SFM la posibilidad de una larga patología poco valorada, pero persistente, como otitis, infección del tracto urinario, SIDA e incluso la renaciente tuberculosis. Se ha comprobado en casos de SFM, aparentemente no orgánico, un aumento del *plomo en sangre*. En cambio, cobre y cinc suelen ser normales. Otros trastornos orgánicos que pueden pasar desapercibidos son las *anomalías del sueño*. Es posible que estos factores orgánicos, además de su perturbación metabólica, generalmente con un aumento de los requerimientos nutricionales, pueden colocar a la familia en un estado de frustración (en la situación actual de pretender una situación de excelencia para el hijo) y al lactante en la situación vulnerable citada y conducir al círculo vicioso de una paradójica insuficiente atención y, en definitiva, retraso de crecimiento y desarrollo como motivo de consulta. La yatrogenia puede asociarse, por ejemplo, cuando se dan sustancias como benzodiazepinas, corticoterapia, antihistamínicos, antiserotonínicos o anticomiciales, así como la administración por la madre o personas próximas de dietas vegetarianas o insuficientes con los pretextos más peregrinos, una modalidad, en ocasiones, del síndrome de Münchausen.

Mecanismo patogénico

Los distintos factores señalados, sea por parte del niño o por parte de la familia, bien con predominio del deficiente medio ambiente, conducen al retraso en el progreso pondoestatural considerado normal para su edad. Su explicación patogénica es objeto de investigación. Para el SFM de origen no orgánico hay datos que apoyan lógicamente al final una disfunción hipotalámica, justificando el SFM a través de la alteración de neurohormonas, neuropéptidos y neurotransmisores. Se han comprobado trastornos límbicos, autonómicos, es decir, neurovegetativos y, en consecuencia, endocrinos, a menudo a través de la carencia afectiva, que inhibe los estímulos vitales y desconecta al lactante y párvulo de su entorno. La *deficiencia nutritiva aislada*, situada por algunos en el primer lugar de la responsabilidad de este fracaso, destaca en el lactante pero, en general, no suele admitirse como elemento patogénico único. Ciertamente, hay un grupo con dominante disturbio nutricional o gastroenterológico, de curso subclínico, por ejemplo, una deficiencia en la absorción intestinal no siempre fácil de distinguir por su sintomatología inicial, desde la alergia gastrointestinal o intolerancia a las proteínas de la leche, hasta la intolerancia a la lactosa, al gluten o la fibrosis quística. No rara vez el origen será *multifactorial* como sucede cuando la causa primera ha sido una patología tan compleja como una cardiopatía congénita, una nefropatía crónica, la infección urinaria oculta, una encefalopatía poco evidente, anemia de diverso mecanismo, una infección generalizada o el frecuente síndrome postenteritis, en nuestro medio, generalmente viral. En todos estos casos, la noción etiológica debe ocupar pronto el primer plano y el SFM será un diagnóstico secundario.

Orientación etiológica según la edad

Si se trata de un *lactante pequeño de 0 a 3 meses* de edad hay que pensar ante todo en un componente psicosocial, como tanto se ha repetido, seguido de la repercusión de una infección prenatal, del reflujo gastroesofágico, de una metabolopatía congénita o de la fibrosis quística. En el *lactante de 3-6 meses* se suman a las causas anteriores el SIDA, la intolerancia a las proteínas de la leche y la no excepcional acidosis renal tubular. Cuando es un *lactante mayorcito, de 7 a 12 meses*, hay que agregar el retraso en la alimentación complementaria, otros errores dietéticos y una posible lambliasis, como parasitosis intestinal, más frecuente en nuestro medio. Para el *niño de 12 meses a 3 años*, vuelven a destacar el retraso en la alimentación complementaria, junto con otros errores dietéticos y el reflujo gastroesofágico, un motivo más para que el niño rechace el alimento, ya que las demás causas suelen dar ya una clínica evidente, que facilita su diagnóstico. En general, en el menor de dos años destaca la carencia afectiva, por lo que es equivalente a *hipocrecimiento psicosocial de tipo I*. En niños mayores puede tratarse de verdadero maltrato o de un síndrome depresivo (hipocrecimiento psicosocial de tipo II y III).

DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas son tan numerosos como los posibles factores causales, pero se pueden reducir, por un lado, a los de *malnutrición*, como pérdida de peso (dos desviaciones estándar, ganancia inferior a 20 gra-

mos al día en el primer trimestre o de 15 gramos al día en el segundo), del panículo adiposo (pliegue del tríceps menor de 5 mm), mala turgencia de los tejidos blandos, facies demacrada, escaso tono y relieve muscular, palidez de mucosas, signos posibles de las carencias específicas asociadas o según la causa correspondiente, frecuente dermatitis y no raras infecciones de repetición. Por otra parte, se apreciarán los datos correspondientes al *hipocrecimiento*, aunque éstos sean menos elocuentes y requieran una comprobación de la deficiencia en dos determinaciones próximas. La reducción de la talla o longitud suele ser más evidente en los niños de 2-3 años de edad, pero no es necesaria una causa orgánica: en niños afectos de SFM no orgánico o psicosocial la deficiencia auxológica puede ser tan marcada como en el déficit primario de GH. Se ha encontrado asimismo, descenso de otras hormonas hipofisarias (TSH, FSH, LH, ACTH, PRL). En tercer lugar, no suelen faltar los *indicios de abandono*: uñas sucias, alopecia occipital o dermatitis del pañal.

Dado que el cuadro clínico del SFM es elemental y fácilmente apreciable, interesa hacer hincapié en las *normas de diagnóstico*, a fin de que no pase desapercibido. Entre los *objetivos del diagnóstico del SFM* no se olvidará la valoración psicológica, pero tampoco el estudio del medio social y la exploración médica general, y todo ello después de estudiar el crecimiento y la nutrición, cuyas deficiencias define el síndrome. En consecuencia, antes de nada se practicará una *somatometría* o auxometría en sus mediciones básicas y, por tanto, el peso, que es el primer parámetro que disminuye; la talla o longitud, cuya afectación es posterior y ofrece los datos propios de un retraso de crecimiento armónico, y los perímetros principales: el craneal puede disminuir en un caso grave, aparte de evocar alguna etiología con microcefalia, como las cromosomopatías, metabolopatías, patología perinatal y retraso del crecimiento intrauterino. Para el *examen de la nutrición* se contará con el ya mencionado peso, los pliegues cutáneos, la circunferencia del brazo y los índices peso/talla y sobre todo, el índice de masa corporal (IMC). La determinación, ahora tan frecuente, de estos parámetros permite detectar pronto el SFM, siendo evidente la ventaja del IMC sobre el antiguo peso para la talla. Se considerarán datos diagnósticos un peso y longitud por debajo del percentil 5, una disminución de la velocidad de crecimiento, un cambio de dos o más percentiles en un espacio de 6 meses, y una relación peso/talla o IMC por debajo del percentil 5. Si los dos datos previos confirman que hay un retraso nutricional y del crecimiento, será preciso completar el estudio en busca de sus condicionantes patogénicos mediante anamnesis, estudio psicológico, exploración clínica y exámenes complementarios:

Anamnesis dirigida. Antecedentes perinatales, trastornos alimentarios y digestivos, infecciones frecuentes y alteraciones neuropsíquicas, pasando después al imprescindible examen clínico y algunas pruebas complementarias, según la orientación etiológica, empezando por los análisis básicos, aunque lo peculiar aquí será no olvidar, ante la pediatría actual, tan organicista, la valoración psicológica y social. Es posible ver un perfil propio de un estrés crónico, caracterizado bioquímicamente por una secreción disminuida de los metoxi-indoles (parecida a la propuesta en la depresión), de los neuropéptidos y betaendorfinas.

Valoración psicológica. Se trata de detectar, en primer lugar, si hay una situación de alteración del funcionamiento familiar, como puede ser el nacimiento de un nuevo hermano; las pérdidas, es decir, cuando desaparece el padre, la madre, un hermano u otro familiar, incluyendo al mismo nivel cuando la madre experimenta cambios desfavorables de la imagen corporal, los traumatismos y los abortos; los disturbios matrimoniales, aunque muchas veces serán problemas ocultos y sólo se apreciarán los resultados nocivos en el hijo; la pobreza y marginación como hechos más evidentes; los trastornos constatados en el propio paciente o en la madre. Se insiste, en la actualidad, en la trascendencia de la depresión materna postparto. Son *rasgos psicológicos frecuentes en los niños afectos de SFM*, un cierto grado de retraso psicomotor, al no ir consiguiendo las adquisiciones básicas. A menudo existirá lentitud en la locución y, si se practica un test adecuado para la edad, como el de Brunet-Lezine, se evidenciará una disminución del cociente de desarrollo, asociado generalmente a trastornos de conducta. Entre ellos destacan los problemas con la alimentación: rechazo del alimento, vómitos, polidipsia, tendencia a la diarrea o a la rumiación. No es raro el insomnio. Es preciso prestar *atención a la actitud de la madre*. Así, se podrá captar el hecho de un escaso o nulo contacto visual o físico con su hijo, la incapacidad de relacionarse, la falta de tolerancia y responsabilidad, la pérdida frecuente de autocontrol, la respuesta insuficiente a las demandas o ante las molestias del niño y, en resumen, una sensación de falta de afecto y de agrado. La triple consideración: del entorno, de la madre y del estado psicológico del niño, permitirá deducir cuáles son las *interacciones*: si son normales, o bien desequilibradas, contradictorias, escasas, pobres o indiscriminadas. Para una valoración más detenida del *medio social* es recomendable el método de C. García Caballero.

Exploración clínica

Por un lado, permite establecer el diagnóstico básico de SFM con los datos auxológicos, nutritivos y psicológicos comentados. En segundo lugar, completará la orientación etiológica, que ya orientó la anamnesis, como puede ser un SFM orgánico de origen gastrointestinal: intolerancia al gluten, alergia alimentaria o fibrosis quística. En algunas ocasiones, se podrán descubrir síntomas *malformativos mínimos* que, por ejemplo, llegan a permitir un diagnóstico de un síndrome alcohólico fetal o bien un proceso cromosómico, como puede ser el síndrome de Turner, recordando una vez más la variabilidad de su fenotipo. Por la situación epidemiológica actual, se debe insistir en el SFM por SIDA. Los lactantes o párvulos afectados por el VIH llegan a él en parte por los trastornos psicosociales y orgánicos, como la disminución de la ingesta, la malabsorción, las pérdidas elevadas por el tubo digestivo y los requerimientos aumentados de nutrientes.

Diagnóstico diferencial

Antes de solicitar pruebas complementarias conviene una orientación clínica. Es lógico que, ante un niño con posible SFM, se piense en cualquier tipo de *desnutrición exógena o endógena*; también en algún proceso neurológico, incluso la *caquexia diencefálica* o una forma atípica de parálisis cerebral infantil; infecciones ocultas de evolución prolongada; anemia, sobre todo ferropénica (geogafia); insuficiencia renal; cardiopatía congénita ignorada; acidosis congénita de tipo diverso; hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina; hipo o hipertiroidismo e incluso un déficit de hormona de crecimiento. Se ha descrito un cuadro de *falta de medro con hiperfagia y polidipsia* asociado a déficit de GH en niños maltratados.

En el síndrome de falta de medro en el *niño de 1 a 3 años de edad* hay que descartar un trastorno gastrointestinal subclínico (FQ, celíaca). Se trata, por otra parte, de evocar casi siempre los mismos factores causales indicados. Son convenientes *radiografías de esqueleto* para descartar malos tratos físicos. En el *lactante de 6 a 12 meses* se descartará el reflujo gastroesofágico, una cardiopatía congénita, infección del tracto urinario y la patología respiratoria de repetición. En el *lactante pequeño de 0 a 6 meses*: hay que agregar o destacar el error dietético, la displasia broncopulmonar, un problema en la succión y deglución o una malformación del tubo digestivo. Pero, en *todas las edades* citadas, se tendrán en cuenta el trastorno psicosocial, el SIDA, la infección crónica, el síndrome postenteritis y la alergia gastrointestinal.

El pediatra debe estar alerta, además, para la *diferenciación del SFM con otros trastornos psicológicos y psicosociales*. Entre los problemas psicológicos, es posible la confusión con un retraso mental, con el cuadro de hospitalismo en sus modalidades actuales como pueden ser, paradójicamente, los niños en custodia, por familias adoptivas, y todavía la depresión anaclítica (véanse caps. 22.2 y 22.5). *El papel de la edad puede interesar.* Si bien aquí se ha prestado especial atención al SFM en el lactante, también puede darse *hipocrecimiento psicosocial en niños mayores*. En ellos hay un grupo o tipo II con alteraciones endocrinológicas frecuentes (deficiencia transitoria de GH) sufriendo, no sólo carencia afectiva, sino verdadero maltrato. Asimismo, existe un hipocrecimiento psicosocial de la edad escolar o tipo III con rasgos depresivos dominantes y sin maltrato demostrable. Este grupo no suele presentar alteraciones hormonales.

Dentro de la *patología psicosocial*, las consecuencias del abandono se identifican fácilmente con el SFM, pero tiene más interés práctico diferenciarlo de un cuadro de maltrato. Por desgracia, a veces se suman. Cuando se observa un lactante o párvulo, que une a su conducta anormal

signos de mala higiene, o una alimentación francamente incorrecta, se indagará si al lado del indicio de desatención, hay también de abuso: contusiones, hematomas, mordedura, fractura, quemadura, lesión en genitales especialmente. En tal caso, el diagnóstico de *síndrome de maltrato* será evidente, poniendo en marcha con urgencia la normativa jurídica y médica para su cuidado (véase cap. 25.9).

Como síntesis diagnóstica en el SFM, se debe insistir en la necesaria visión global de este niño, somática y psíquica. En segundo lugar, que el binomio pediatra-niño debe ampliarse, para detectar un posible trastorno a muy distinto nivel, sea en el paciente o en la madre, la familia o el entorno social. Junto a ello, prestar especial atención a los factores no orgánicos, aunque sea obligado descartar las enfermedades orgánicas. Dada la complejidad y la facilidad de caer en el error, más que nunca hay que recordar la conveniencia de una *vigilancia paciente, atenta y, además, prolongada*. En caso de duda, el pediatra debe saber requerir la ayuda de un equipo multidisciplinario, es decir, de otros especialistas como son: psicólogo, paidopsiquiatra, nutrólogo, asistente social.

TERAPÉUTICA

Alimentación

Sea una u otra la causa del SFM, existe siempre un trastorno nutritivo. En consecuencia, se comenzará por revisar la alimentación. Si, por la anamnesis, se llega a la conclusión de que el aporte nutricional y, en concreto, el calórico es correcto aunque exista algún trastorno psicológico, se insistirá en la investigación de alguna posible *enfermedad orgánica*. Cuando la anamnesis nutricional indica una *alimentación incorrecta*, de forma muy esquemática se pueden diferenciar dos situaciones: una, con *oferta alimentaria insuficiente*. En este caso, tal vez el asesoramiento en nutrición debe permitir romper el círculo vicioso. En formas clínicas iniciales, en efecto, da buenos resultados la recomendación de evitar bebidas frecuentes de bajo contenido calórico, como agua o zumo de fruta. Por el contrario, ayudará que el niño reciba leche entera, mantequilla, queso, alimento con azúcar y huevo (natillas, flan) o frutos secos, de manera que no puedan ser inhalados, y como postre, dada la saciedad que producen. En caso preciso se echará mano de un suplemento proteico-calórico. En otros niños la alimentación es inadecuada, ante todo por un *rechazo del alimento*. Aquí es donde hay que prestar la máxima atención al conocimiento de la situación clínica y luego modificar la disfunción familiar. El *tratamiento nutricional* dependerá, lógicamente, de la evaluación previa, la edad y la etiología pero, en general, es preciso multiplicar por 1,5 la ración habitual, aumentando o disminuyendo según el control evolutivo. A veces, se puede conseguir un aporte nutricional suficiente con la ayuda del experto profesional de enfermería y, en caso extremo, mediante alimentación con *sonda nasogástrica* e incluso nutrición parenteral, de preferencia como un recurso de corta duración, por el peligro de inhalación a la vía respiratoria o la pérdida del hábito de succionar y deglutir, en un niño que ya puede tenerlo alterado.

Medicación

Si se considera que el trastorno familiar es nulo o de escaso relieve, algún paciente mejorará con cierta ayuda farmacológica, como un suplemento de hierro o cinc. O bien, diversas vitaminas, sobre todo de tipo B. Excepcionalmente se recurrirá a la *ciproheptadina* y similares. Se ha ensayado el *megestrol* (derivado hormonal de la progesterona con acción anabolizante no virilizante), la *domperidona*, para modificar la evacuación gástrica y, en casos rebeldes que se prolongan hasta la edad escolar, la *risperidona*, que puede mejorar la inapetencia. En casos bien diagnosticados, pueden ser útiles los antidepresivos, si es un niño mayor con hipocrecimiento psicosocial tipo III.

Psicoterapia

En el ámbito familiar con una disfunción grave o moderada, lo principal será la *intervención psicosocial y la terapia familiar*, sin olvidar el trastorno de la alimentación y nutrición, así como tratar adecuadamente el posible proceso patológico causal o secundario. Pero además hay que intervenir psicológicamente sobre el lactante o párvulo. Desde hace tiempo es reconocido que en todo trastorno de nutrición en esta edad la recuperación es más rápida y el tratamiento más eficaz si se recurre a la estimuloterapia, mediante entrenamiento familiar o con ayuda de un personal especializado. De acuerdo con la distinción en hipocrecimiento de tipo I, II y III se puede modificar la actuación psicológica.

Cabe resumir varios escalones en el plan terapéutico: 1º) Eminentemente pediátrico, con la normalización de la alimentación y la recuperación del crecimiento y la nutrición, la curación del posible proceso patológico orgánico asociado o causal y estimuloterapia. 2º) Intervención social y terapia familiar, para lo cual será precisa la colaboración del especializado, que puede ser perfectamente un pediatra conocedor de esta modalidad terapéutica, en cuanto no siempre es fácil ante un SFM terminar remitiendo el caso al psicólogo. 3º) Mediante el asesoramiento en nutrición, higiene general y vigilancia periódica, donde de nuevo el pediatra tiene la mayor responsabilidad. 4º) Tratamiento psicológico en casos debidamente diagnosticados.

Indicaciones de hospitalización. Hay una indiscutible: cuando hay signos de maltrato. A esta se suman otras indicaciones que son comunes prácticamente a toda la patología de esta edad: fracaso del tratamiento ambulatorio, gravedad o complicaciones en el curso de la enfermedad, un síndrome específico que requiere un estudio diagnóstico especializado hospitalario, iniciación de un tratamiento complejo o la ansiedad extrema en el ambiente familiar. Dado que la hospitalización puede producir por si sola un síndrome de carencia afectiva y por tanto de falta de medro, su indicación se hará con un criterio muy estricto. Cuando la madre se ingresa con el niño es interesante hacer una grabación de video o DVD para comprobar las interrelaciones. Existe bastante preocupación actual por la *desnutrición en el medio hospitalario*, en cuanto no siempre es controlada y tratada. Se conocen bastante los factores patogénicos y la forma de mejorar la nutrición, pero se olvida que la carencia afectiva propia del hospitalismo todavía puede existir en el menor y hay que esforzarse en prevenirla o corregirla. El mejor método es la compañía de la madre.

PRONÓSTICO

Pronóstico a corto plazo. El SFM se considera leve cuando el peso ha quedado reducido al 75-90% del normal y la talla al 90-95 de la esperada. Será de pronóstico moderado si la deficiencia de peso corresponde al 60-74% y la talla o longitud al 85-89%, siendo grave cuando las cifras respectivas han caído al 60% (peso) y 85% (talla). No es preciso insistir demasiado en la influencia desfavorable multisistémica de la malnutrición (véase cap. 11.9), al margen de su origen: la inmunodeficiencia con infecciones de repetición, entre otras.

Pronóstico lejano. Para el grupo de niños con *SFM de origen no orgánico*, cuando es posible seguir un control mínimo de 6 años, los problemas más frecuentes son la inadaptación escolar y los trastornos de conducta. En un 15% se ha comprobado además un cociente intelectual por debajo de 70. En cambio, mejor responde el crecimiento: al cabo de 6 años sólo un 5% tiene una talla inferior al percentil 10. En la bibliografía hay datos semejantes, si bien en la propia estadística influye el hecho de haber establecido el diagnóstico en general en casos graves y dentro de una clientela hospitalaria. La edad es fundamental. De ahí la necesidad de distinguir entre SFM nutricional de otro tipo y el hipocrecimiento psicosocial. El lactante y párvulo no guardan memoria consciente (como sucede con el dolor), pero quedan más secuelas, mientras en una situación similar, el escolar y adolescente si tienen memoria, pero sufren menos patología psicológica secundaria, gracias a su resistencia o *resiliencia*.

Otra clave para conocer el pronóstico en el SFM psicosocial es aclarar cómo consideran los padres al niño. Si lo ven como un *enfermo*, la solución será posiblemente fácil al eliminar el factor causal; cuando hablan de un *niño difícil*, el pronóstico es reservado; pero en el caso de manifestar que es un *niño malo o perverso*, la gravedad es máxima y la disfunción familiar muy probable.

No hay que menospreciar otras secuelas orgánicas lejanas, comunes a toda desnutrición precoz (sea del feto o del lactante), como son el padecimiento pasada la edad pediátrica, de hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, hiperlipemia e hiperglucemia, describiéndose igual-

mente con más frecuencia trastornos posteriores en la conducta, incluidos los referentes a la alimentación.

En el *SFM de fundamento orgánico*, el pronóstico va a depender de la causa (será peor en el SIDA, por ejemplo), de la precocidad del diagnóstico (como se puede comprobar en la intolerancia al gluten, en la fibrosis quística o en el reflujo gastroesofágico) y del planteamiento terapéutico: buen pronóstico cuando es correcto con la pauta básica apuntada, la intervención del especialista cuando sea precisa y en ocasiones la participación de un equipo multidisciplinario, sobre todo en el caso más delicado de maltrato, que representa el 10% de la totalidad del SFM. En todos los casos es muy importante la vigilancia, desde la visita médica semanal hasta la visita diaria en casa mediante un asistente social o similar.

El problema del SFM recuerda la permanente necesidad de considerar siempre al objeto de la pediatría, el niño, como un todo, con su vertiente somática y psíquica, y con especial sensibilidad a su entorno. Por ello, la formación del pediatra debe seguir contando con una sólida base general, recordando que el futuro de la pediatría cada vez estará más presionado por la tarea preventiva y la problemática psicosocial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berger-Gross P, Colletti DJ, Hirschkorn K et al. The effectiveness of risperidona in the treatment of three children with feeding disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14: 621-7.
- Berkowitch M, Heyman E, Afriat R et al. Copper and zinc blood levels among children with nonorganic failure to thrive. *Clin Nutr* 2003; 11: 183-6.
- Block RW, Krebs NF, Failure to thrive as a manifestation of child neglect. *Pediatrics* 2005; 116: 1234-7.
- Bogner E, Rafal RB. Failure to thrive. *Clin Pediatr* 2005; 44: 185-8.
- Bonuck KA. Sleep disordered breathing and failure to thrive. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 299-300.
- Cruz-Hernández M. Síndrome de falta de medro. En: Bueno M, Sarria A, Pérez-González J. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2003. p. 333.
- Dalmau J. Nutrición y fallo de medro. En: Tojo R. Tratado de Nutrición en Pediatría. Barcelona: Doyma, 2001. p. 695-702.
- Drewett R, Blair P, Emmett P et al. Failure to thrive in the term and preterm infants of mothers depressed in the postnatal period. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 359-66.
- Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T et al. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 230-40.
- Hall DE, Eubanks L, Meyyazhagan LS et al. Evaluation of covert video surveillance in the diagnosis of Münchausen syndrome by proxy. *Pediatrics* 2000; 105: 1305-12.
- Krugman SD, Dubowitz CH. Failure to thrive. *Am Fam Physician* 2003; 68: 879-84.
- Raynor P, Rudolph MCJ. Anthropometric indices of failure to thrive. *Arch Dis Child* 2000; 82: 5-9.
- Schieve LA, Meikle SF, Ferre C et al. Low and very low birthweight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731-7.
- Wright CM, Parkinson KN, Drewett RF. The influence of maternal socioeconomic and emotional factors on infant weight gain and weight faltering (failure to thrive) data from a prospective birth cohort. *Arch Dis Child* 2006; 91: 312-7.

25.13 Problemas asistenciales en la atención médica a niños de otras etnias

V. Fumadó

Diversos factores de origen político, étnico, económico, medio ambiental y de derechos humanos en sus países, obligan a los seres humanos a emigrar. No todos los inmigrantes consiguen regular su situación una vez en el país receptor, los restantes pasan a ser "ilegales", indocumentados, sin derecho a asistencia sanitaria por el sistema gubernamental de salud y, además, con miedo a utilizarlo. Los inmigrantes, una vez en el nuevo país, suelen padecer las consecuencias de la falta de comunicación por problemas de idioma, residen en viviendas en malas condiciones, los trabajos que consiguen son de mayor riesgo y mal remunerados y, en ocasiones, sufren también rechazo racial. Todo ello perturba la salud de este colectivo y los niños son el grupo más afectado, añadiendo a lo dicho la falta de medios y de información, insuficiente protección oficial, la mala educación sanitaria de los padres que les excluyen de los programas de salud nacionales y a las condiciones en las que suelen vivir, que aumentan ciertas enfermedades infecciosas. Estos niños, hijos de padres inmigrantes, si visitan a sus familiares en el país de origen, presentan otro riesgo, el de estar expuestos a agentes infecciosos contra los que no tienen inmunidad adquirida, y el de sufrir accidentes con más facilidad, como se ha evaluado en otros países europeos.

Los niños adoptados de otros países pueden no tener un buen estado de salud a la llegada al nuevo país, pero lo cierto es que la situación es muy diferente de la de los niños inmigrantes y los condicionantes sociales también son distintos. Los padres adoptivos suelen estar muy motivados y tienen mucho interés por la salud de su hijo, además de una buena cobertura sanitaria. El examen médico en estos niños debe ir orientado a detectar otros procesos, además de la búsqueda sistemática de enfermedades infecciosas, como se expone en el capítulo 25.2, por lo que se deben practicar exploraciones ópticas y auditivas, y valorar la nutrición y el desarrollo psicomotor del niño.

Estado nutricional

En la exploración clínica del niño inmigrante o del niño adoptado de otros países, tiene especial relevancia la valoración de la nutrición. En ellos pueden verse cuadros casi olvidados en los países desarrollados. Si el déficit nutricional es debido a un aporte calórico insuficiente (déficit energético) dará lugar en grados extremos al marasmo. Si la carencia es fundamentalmente proteica, la descompensación es más rápida y la expresión clínica será una desnutrición menos avanzada, pero con edemas y signos carenciales acentuados, propios de la hipoproteinemia, kwashiorkor. La obtención de medidas antropométricas (peso, talla, pliegue tricipital y perímetro craneal en los lactantes) es importante y una medida objetiva que permite la clasificación del estado nutricional, aunque estas medidas se comparen con gráficas de desarrollo pondo-estatural de la población del país receptor, que no pertenece a la misma etnia. Tomar estas medidas permitirá, sobre todo, el control evolutivo del estado de nutrición del niño (véanse caps. 11.3 y 11.9). La exploración e inspección detallada del niño son imprescindibles para la valoración y orientación de la desnutrición y las posibles carencias asociadas, así como su etiología. Los problemas de malabsorción se deben tener en cuenta. La intolerancia a la lactosa no es una entidad rara entre grupos de inmigrantes de África y Asia, y es relativamente común encontrarla después de tratar infecciones intestinales por protozoos (*Giardia lamblia*) En los niños gravemente malnutridos se estudiarán con detalle los posibles déficit de vitaminas y minerales.

Desarrollo psicomotor

En su valoración, es importante tener en cuenta las variables socioculturales. En consecuencia, la adquisición de algunos hitos de desarrollo puede variar, y no coincidir con la referencia conocida de la población receptora (véase cap. 13.3). Por otro lado, los niños adoptados que han estado en orfanatos tienen un desarrollo psicomotor que corresponde a edades inferiores, si bien este retraso puede ser reversible, con afecto y estimulación adecuada. Sin embargo, no hay que infravalorar estos

hallazgos y es primordial la medida del perímetro craneal. El hallazgo de microcefalia obliga al estudio serológico para rubéola, toxoplasmosis y sífilis, entre otras infecciones prenatales. El estudio serológico para CMV es más discutido, ya que la presencia de IgG puede indicar la adquisición en útero, transmisión perinatal u horizontal más tarde, existiendo una prevalencia elevada en toda la población, sin traducción clínica (véase cap. 6.6). Ante la presencia de macrocefalia y retraso psicomotor, debe descartarse en especial la toxoplasmosis y el hipotiroidismo.

Lesiones cutáneas y de mucosas

En el examen inicial es aconsejable la investigación detenida para ectoparásitos; la *escabiosis* y la *pediculosis* son posibles. Las infecciones de piel por *Staphylococcus aureus* o la presencia de micosis, incluyendo *Tinea corporis* y *Tinea capitis*, tampoco son raras en el niño adoptado o inmigrante. Se debe insistir en la búsqueda de adenopatías, así como de nódulos cutáneos en cresta ilíaca o meseta de la tibia si el niño viene de una región endémica de *oncocercosis*. El prurito y la presencia de lesiones de rascado deben evocar la *filariasis*.

Por tratarse de entidades propias de áreas tropicales y ser relativamente frecuentes, se hace un recuerdo especial de algunas infecciones cutáneas parasitarias, en parte tratadas en otros capítulos:

Miasis. En niños que proceden de África, cursa como una foruncu-losis. Es debida a la larva de la mosca *Cordylobia anthropophaga*, que penetra activamente a través de la piel. El tratamiento es la oclusión del orificio con pomada de vaselina y extracción del parásito a las 36 horas por presión. La persistencia de la larva puede ocasionar celulitis y abscesos. Se puede evitar la infección planchando la ropa.

Tunguiosis. En la exploración del niño inmigrante se explorarán con detenimiento los pies ya que, si no ha utilizado habitualmente calzado, es posible encontrar una infección local con irritación, que provoca dolor y prurito, debido a un parásito (pulga), la *Tunga penetrans*, que se localiza preferentemente en los pies y cuyo tratamiento es la extracción. Está distribuida por África, Sudamérica y Lejano Oriente.

Larva migrans. Las larvas del *Ancylostoma braziliense* y *Ancylostoma caninum*, parásitos intestinales de perros y gatos, pueden penetrar en la piel humana ocasionando una dermatitis pruriginosa debido al avance de la larva. Se observa habitualmente en pies o en parte distal de las extremidades inferiores, pero también en glúteos y muslos, u otra parte del cuerpo, en forma de lesión filiforme y serpiginosa, que puede producir prurito. Se observa en recién llegados de áreas tropicales o subtropicales con antecedentes de exposición (caminar sin calzado). El tratamiento es albendazol, 10 mg por kg de peso y día cada 12 horas durante 3 días, o bien tiabendazol en niños de más de 12 kg, a 25 mg por kg de peso cada 12 horas durante 2 días.

Leishmaniosis cutánea. Como se expuso en el capítulo 10.11, es la más importante de las enfermedades dermatológicas parasitarias del trópico. *L. tropica*, *L. mexicana* y *L. braziliensis* causan las formas cutáneas originando pápulas ulceradas con exudado seroso. *L. braziliensis* puede originar también las formas mucocutáneas caracterizadas por una lesión ulcerativa primaria seguida, después de meses y hasta años, de lesiones destructivas en mucosa nasofaríngea. Las pruebas serológicas no son tan útiles en su diagnóstico, como lo es el test cutáneo de Montenegro, o la tinción de Giemsa de extensiones de un aspirado o de la impronta de una biopsia procedente de lesiones mucocutáneas.

Enfermedad de Chagas. Las lesiones cutáneas sólo se observan en la infección aguda de la enfermedad; en el lugar de la inoculación puede aparecer el chagoma (chancro tripanosómico) y acompañarse de una erupción maculopapulosa. En los niños que proceden de poblaciones endémicas (Bolivia, Brasil, Ecuador, Paraguay, toda América tropical) se debe realizar serología, ya que la enfermedad crónica a largo plazo es fatal, y el tratamiento en la infancia es más efectivo.

Lepra. Se manifiesta con un gran espectro clínico, desde formas localizadas a difusas. Es producida por el *Mycobacterium leprae* y transmitida de persona a persona o por fómites contaminados. El período de incubación puede ser de 3 a 5 años; por tanto, puede manifestarse en los niños inmigrantes años después de llegar al país receptor. Esto obliga a buscar lesiones cutáneas y palpar los nervios, en la exploración. La vacunación con BCG (*bacilo de Calmette-Guérin*) proporciona hasta un 50% de protección contra la enfermedad de Hansen (véase cap. 8.4).

Anemias y hemoglobinopatías

En los niños que proceden de Asia o África debe realizarse un hemograma completo para la detección inicial de anemia, en general, y hemoglobinopatías, en particular:

Déficit de hierro. La anemia ferropénica es altamente prevalente en los países de baja renta (PBR). El déficit de hierro no es la única causa de anemia, pero sí la más frecuente. La anemia ferropénica es más prevalente y grave en lactantes y párvulos (6-24 meses de edad). Está indicado realizar un estudio del hierro en el primer examen y tratar con hierro oral según los resultados. Un valor bajo de ferritina en suero indica la necesidad de suplementación con hierro, pero es importante realizar una gota gruesa y extensión fina para el paludismo, antes de iniciar la ferroterapia en los niños que provienen de una zona endémica, ya que esta afección, a su vez, es una causa importante de anemia en el grupo de niños considerado (véase cap. 18.2).

Déficit de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PD). Las manifestaciones clínicas son las de un síndrome anémico agudo intenso (véase cap. 18.3), con cefalea, fiebre, ictericia, que aparece poco después de recibir determinados medicamentos, en el curso de infecciones, o bien por haber ingerido habas (favismo). El tratamiento es paliativo y se ha de evitar el contacto con los factores desencadenantes. La detección del enzima G6PD, además, es importante en el caso que se deba realizar un tratamiento antimalárico con primaquina (fármaco de elección para tratar las formas intrahepáticas del *Plasmodium vivax* y *ovale*).

Anemia de células falciformes. Puede estar indicada la búsqueda sistemática de drepanocitosis en niños del África subsahariana, del Caribe o de la India, donde su prevalencia es más alta. En determinadas zonas de África oscila entre el 5 y el 40%. Los homocigotos presentarán el cuadro completo de anemia de células falciformes, como una anemia crónica con crisis agudas de dolor óseo e infecciones bacterianas y víricas de repetición. El diagnóstico se inicia con el hemograma y se confirma con la demostración de la hemoglobina S mediante electroforesis. El tratamiento consiste en tratar las crisis de dolor y corregir la anemia (no administrar hierro), aparte las diversas complicaciones. Las forma heterocigotas no presentan síntomas, excepto en situación de hipoxia (véase cap. 18.5).

Talasemias. Los síndromes talasémicos son enfermedades frecuentes en la cuenca del Mediterráneo, subcontinente Indio y Sudeste asiático. La talasemia beta maior, que se manifiesta en los homocigotos, se detecta en los primeros meses de vida y se expresa clínicamente por sobrecarga de hierro. El tratamiento consiste principalmente en repetidas transfusiones de sangre y quelación del hierro sobrante. La talasemia beta minor es más frecuente y menos grave. Su expresión clínica es más evidente en casos de infecciones y situaciones de estrés. Se aconseja la administración periódica de ácido fólico (véase cap. 18.5). En los niños del Sudeste asiático se puede encontrar anemia por hemoglobina E. El hallazgo de anemia debe plantear el diagnóstico diferencial sobre paludismo, déficit dietéticos, nematodos intestinales (sobre todo *ancylostoma*), infecciones crónicas o causas genéticas, además de las afecciones indicadas.

Hepatitis vírica

Una gran proporción de niños de PBR ha contraído la hepatitis A en edades tempranas, por lo que hay pocos motivos para solicitar anticuerpos para este virus en ausencia de sintomatología sugestiva (hepatomegalia, ictericia, fiebre). Por otro lado, los anticuerpos antihepatitis A en lactantes inmigrantes o adoptados de otros países sugerirán antecedente de transmisión materna o de haber pasado la enfermedad. La hepatitis A nunca es un proceso crónico. El niño inmigrante suele proceder de

áreas endémicas de hepatitis A, lo que debe tenerse en cuenta si el niño se desplaza para visitar a familiares en su país de origen y se debe recomendar la vacuna. En presencia de sintomatología sugestiva de hepatitis A, con serologías negativas, según la procedencia (p. ej., Etiopía) se pensará en la posibilidad de hepatitis E.

La hepatitis B en los PBR es alta, lo que se traduce por un alta prevalencia entre los niños inmigrantes y adoptados, que puede oscilar entre 5-30%, Los índices más elevados corresponden a los procedentes de Asia, África y algunos países de Europa del Este. Entre los niños adoptados es frecuente que se haya determinado la presencia de HBsAg, pero esta prueba es insuficiente para conocer el estado de portador, un error frecuente. Los niños deben ser examinados para determinar la presencia de HBsAg, anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) y anticuerpos contra el núcleo del VHB (anti-HBc). Las pruebas de detección de HbsAg y anti-HBs no identifican a los niños que se encuentran en el "período ventana" de la infección aguda; en estos casos el diagnóstico se establecerá por la presencia de anti-HBc y la ausencia de HbsAg (véase cap. 15.26). Cuando se diagnostique un portador crónico, hay que vacunar los contactos domiciliarios realizando estudio serológico previo. Los niños cuyas pruebas para hepatitis B resulten negativas deben recibir la vacunación rutinaria contra la hepatitis B. La hepatitis D es poco frecuente, pero su prevalencia es más alta en Europa Oriental, África, América del Sur y Oriente Medio. La hepatitis C se puede transmitir también verticalmente de la madre al niño, o por transmisión horizontal por exposición con sangre. La presencia de anticuerpos en niños de más de 15 meses confirma la infección, pero el diagnóstico se debe confirmar con una serología completa (véase cap. 15.26).

Sífilis

En los PBR es frecuente la sífilis congénita y suele cursar sin diagnóstico ni tratamiento adecuado. Tanto en los niños adoptados en el extranjero como a los niños inmigrantes, debe evaluarse la presencia de sífilis mediante pruebas serológicas fiables VDRL o RPR y confirmar los resultados positivos con pruebas treponémicas (FTA-ABS). Si ambas pruebas son positivas debe completarse el estudio en busca de signos de sífilis congénita, incluyendo radiografía ósea y prueba de VDRL en LCR. Hay que tener en cuenta en la sospecha de sífilis congénita que las pruebas de VDRL o RPR pueden dar falsos negativos, por lo cual es recomendable confirmar con pruebas treponémicas. El tratamiento se hará, como es sabido, con penicilina (véase cap. 5.7).

Infección por VIH

El riesgo de presentar infección por VIH en niños inmigrantes y en niños adoptados dependerá del país de origen y los riesgos familiares. Actualmente, el virus es endémico en todo el mundo, aunque los PBR tienen menos medidas de prevención y terapéuticas, por lo que la epidemia es más devastadora, sin disminuir el número de casos por año, sino todo lo contrario. En el primer examen todos estos niños deben ser estudiados para descartar el VIH. No deben considerarse fiables los resultados de pruebas realizadas en el país de origen (véase cap. 4.5)

Enfermedades respiratorias

Tuberculosis. La tasa de infección por cada 100.000 habitantes es cuatro veces mayor en los PBR, que en los núcleos urbanos de nuestro país. Se calcula en el sudeste asiático de 237 por 100.00 habitantes, en África de 200 por 100.000 habitantes, mientras que en Barcelona o Madrid se calcula es de 45-65 y de 23-25 en otros países desarrollados (véase cap. 8.2). El procedimiento correcto para el estudio de estos niños es la realización de la prueba de tuberculina (PPD) de forma rutinaria. Muchos niños en los PBR reciben la vacuna BCG. Este dato puede interferir en la lectura de la prueba del PPD pero, si la vacuna ha sido administrada un año antes, la induración provocada se puede diferenciar de una prueba positiva. Por tanto, haber recibido la vacuna no excluye la realización de un PPD en recién llegados. La radiografía sistemática de tórax en niños asintomáticos y con PPD negativo no está justificada. Los niños con PPD positivo deben ser examinados en busca de enfermedad activa. Las formas extrapulmonares y diseminadas son frecuentes en los niños inmigrantes. La detección de un caso de *tuberculosis en un niño adoptado o inmigrante* obliga al estudio de los familiares para descartar una fuente de contagio y la infección en otros familiares. Previo al inicio del tratamiento, se aislará el microorganismo y se determinará su sensibilidad, ya que las resistencias son frecuentes.

Melioidosis. Los niños procedentes del Sudeste asiático pueden presentar una melioidosis que se puede manifestar como una neumonía o parotiditis en ocasiones acompañada de septicemia. Es producida por la *Burkholderia pseudomallei*, ubicua en el suelo. En las áreas endémicas la seroconversión ocurre en el 24% de los niños comprendidos entre edades de 6 a 42 meses por año, con infecciones sintomáticas en niños menores de un año. El organismo puede aislarse en sangre u otros tejidos, pero el test de hemoaglutinación indirecta es sencillo y práctico en niños. La enfermedad es más grave en niños pequeños. El tratamiento de elección es ceftazidima.

Paludismo

El patrón febril de los primeros días de infección es parecido a otras enfermedades bacterianas, virales o parasitarias. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por el acceso febril, acompañado en ocasiones de vómitos y cefaleas, esplenomegalia, anemia y trombocitopenia. La forma más grave y la más frecuente es la producida por el *Plasmodium falciparum*, que puede producir malaria cerebral y otras complicaciones. Las otras especies producen formas más leves, pero pueden presentar recurrencias hasta 7 años después de abandonar la zona endémica. En el caso del *P. malariae* pueden presentar episodios febriles muchos años más tarde (hasta 40) y, en los niños, puede asociarse a un síndrome nefrótico como complicación. Ante todo episodio febril en un niño que procede de una zona endémica debe realizarse una gota gruesa y una extensión fina para descartar la malaria. Las personas que proceden de áreas hiperendémicas han desarrollado semiinmunidad debido a la repetida exposición y pueden estar asintomáticas con parasitemia positiva. Aunque esto es más frecuente en adultos, también se puede encontrar en niños de edad escolar, por lo que es importante en la primera exploración al llegar al país receptor realizar una gota gruesa de rutina a todos los que procedan de un área endémica. El tratamiento para *P. falciparum* será quinina a 10 mg por kg VO cada 8 horas durante 7 días, más doxiciclina de 2-4 mg por kg cada 24 horas VO durante 7 días en niños mayores de 8 años o clindamicina si el niño es menor de 8 años. Si no se puede dar el tratamiento por VO, se administrará por vía EV, pero la dosis inicial de dihidrocloruro de quinina será de 20 mg por kg diluida en suero glucosado al 5% y administrada en 4 horas, seguida de dosis de 10 mg por kg cada 8 horas asociada a doxiclina o clindamicina según la edad (para más datos, véase el capítulo 10.12).

Diarrea. Parásitos intestinales

En los niños que proceden de PBR es frecuente encontrar sintomatología digestiva, de la cual la más frecuente es la diarrea. Las causas pueden ser múltiples, pero no es extraño encontrar bacterias (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia*), que son las causantes del cuadro digestivo, por lo que es recomendable realizar un coprocultivo incluyendo rotavirus y la determinación de las diferentes especies de *E. coli*. Los parásitos también pueden ser causa de diarrea, especialmente los protozoos (*Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*), por lo que la determinación de parásitos en tres muestras de heces también estará indicada. Los patógenos más comunes son *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides estercolaris* y *Entamoeba histolytica*. La diarrea crónica y manifestaciones clínicas digestivas inespecíficas deben hacer insistir en la búsqueda de parásitos, lo mismo que la eosinofilia. La prevalencia de los parásitos helmintos (véase cap. 15.32) disminuye con el tiempo de estancia en el país receptor. *Taenia solium* es una excepción: puede sobrevivir años en el tubo digestivo excretando huevos que, una vez ingeridos, pueden producir casos de neurocisticercosis. En el niño inmigrante la *neurocisticercosis* es causa frecuente de epilepsia. *Estrongyloides estercolaris* mantiene un ciclo autoinfectivo, por lo que sobrevive durante años después de haber abandonado el trópico, y puede producir un síndrome de hiperinfestación en los inmunodeprimidos. Si el niño procede de un área endémica de esquistosomiasis, se indagará acerca de los riesgos de exposición. Los eosinófilos también estarán elevados en sangre. Las complicaciones de la esquistosomiasis

Cuadro 25.13.1. Parásitos intestinales que no requieren tratamiento

- ***Nematodos:*** *Capillaria hepatica, Dioctophyma renale, Dipetalonema perstans, Dipetalonema streptocerca, Mansonella ozzardi, Syngamus laryngeus, Ternides deminutus*
- ***Protozoos:*** *Chilomastix mesnli, Enteromonas hominis, Retortamonas intestinalis, Trichomonas hominis, Trichomonas tenax, Endolinax nana, Entamoeba coli, Entamoeba gingivalis, Entamoeba hartmani, Entamoeba polecki, Lodamoeba buetschlii*

pueden aparecer años después. La clínica aguda en muchas ocasiones es inexistente. *Esquistosoma hematobium* se buscará en orina y *Esquistosoma mansoni*, en heces. Se debe solicitar serología específica en sangre periférica. En el estudio de las heces cabe identificar algunas *especies que no requieren tratamiento* porque no son patógenas para los humanos (Cuadro 25.13.1).

Filariasis. Las filarias no son transmisibles en nuestro país, ya que las condiciones climáticas no son las adecuadas ni existen los insectos vectores. Estas enfermedades causan poca mortalidad en el inmigrante y ninguna repercusión en la comunidad receptora. La *filariasis cutánea* debida al *Onchocerca volvulus* se debe buscar en niños que proceden de África Occidental y Central, Centro y Sudamérica, Yemen y Arabia Saudita. El período de incubación es de 1 año. La sintomatología predominante es cutánea: nódulos subcutáneos, prurito generalizado y envejecimiento prematuro de la piel. En las zonas de la sabana seca africana produce afectación ocular, con queratitis, coriorretinitis y neuritis óptica que conducen a la ceguera de forma irreversible. Para el diagnóstico debe realizarse una biopsia cutánea. En las *filariasis sanguíneas* el período de incubación es de un año. Los nematodos adultos sobreviven durante más de 10 años. En África Oriental, *Loa loa* causa los llamados edemas de Calabar (tumefacción dolorosa y transitoria de extremidades, que cursa con prurito) y conjuntivitis a su paso por el ojo. *Mansonella perstans* (África) y *Mansonella ozzardi* (Sudamérica) sólo causan prurito inespecífico e intensa eosinofilia. El diagnóstico se realiza por el examen de la gota fresca en sangre.

Filarias hemolinfáticas. Las más frecuentes son: *Wuchereria bancrofti* (África, Asia, Centro y Sudamérica) y *Brugya malayi* (sudeste asiático). Se transmite por la picadura de un mosquito. Se pueden detectar las microfilarias en sangre de 8 a 12 meses más tarde de la infección. La clínica inicial es linfangitis, orquitis, funiculitis y epidimitis, que recidiva y se acompaña de fiebre y eosinofilia. Más tarde aparece un linfedema de extremidades y escroto. Un 1% de los infectados desarrollarán una elefantiasis grave. El diagnóstico se realiza determinando la microfilaria en gota fresca de sangre periférica. Para más datos, consultar el capítulo 10.15 de Patología tropical.

Vacunaciones

Los niños adoptados de otros países y los niños inmigrantes pueden no haber recibido las vacunas habituales del país receptor o presentar un calendario vacunal incompleto incluso para las vacunas habituales de su país de origen o, simplemente, no estar inmunizados. Si existen dudas sobre el estado vacunal del niño se debe reiniciar de nuevo la vacunación DTP y polio (véase cap. 5.4). En los PBR se administra la vacuna de sarampión a los 9 meses, por lo que es importante revisar este dato y administrar una dosis de vacuna triple vírica. A los niños menores de 5 años se les deberá vacunar contra el *Haemophilus influenzae* tipo b, ya que esta vacuna no se administra rutinariamente en los PBR. En los RN hijos de inmigrantes resulta doblemente conveniente la vacuna para la hepatitis B.

Los niños inmigrantes o hijos de inmigrantes con relativa frecuencia se desplazan de nuevo a su país de origen, para conocer y visitar a familiares. Ante esta posibilidad, se deberían administrar, además, las siguientes vacunas: a) vacuna BCG. Aunque proporciona baja y variable protección contra la infección tuberculosa, reduce la incidencia de meningitis tuberculosa y es una protección real contra la lepra. Si no se trata de un lactante se deberá practicar el PPD antes de su administración. b) Vacuna contra la fiebre amarilla. Si el niño tiene más de 9 meses. c) Vacuna antimenigocócica A+C en los niños mayores de dos años para desplazarse a países del África subsahariana, La Meca y algunos países de Sudamérica (Brasil). d) Vacuna contra la hepatitis A en los niños mayores de dos años, ya que la prevalencia de esta enfermedad es mucho más elevada en los PBR; se puede valorar la administración de esta vacuna a nivel individual según el riesgo y la edad. Se debe aconsejar sobre la quimioprofilaxis y otras medidas de control para la malaria a todo niño inmigrante que se desplace a zona endémica.

Ante tanta preocupación patológica en este grupo de población, hay que anotar un dato positivo: el alto porcentaje de niños inmigrantes que reciben lactancia materna (un 94% en un revisión reciente).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso Chacón P, Armadá Maresca MI, Santana Rodríguez C et al. El recién nacido hijo de inmigrantes en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. *Acta Pediatr Esp* 2006; 64: 11-8.
- Bruguera M, Sánchez Tapia JM. Hepatitis viral en población inmigrada y en niños adoptados. *Med Clin* (Barc) 2001; 117: 595-6.
- Cortés Rico O, Aparicio Hernán A, Montón Álvarez JL. Valoración inicial del niño inmigrante. *Pediat Integral* 2005; IX (9): 725-33.
- Cots F, Castells X, Ollé C et al. Perfil de la casuística hospitalaria de la población inmigrante en Barcelona. *Gac Sanit* 2002; 16: 376-84.
- De Aranzábal M. Inmigración: indicadores de nutrición y crecimiento. *An Pediatr* (Barc) 2003; 58: 236-40.
- Fleta J. Enfermedades importadas en pediatría. Zaragoza: Prensa Universitaria, 2001.
- Fumadó V. Problemas asistenciales en la atención médica a niños de otras etnias. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2138 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Gancedo MC. Enfermedades importadas. *Pediatr Integral* 2006: X (3): 209-14.
- García Sánchez N, De Juan Martín F. Preocupaciones acerca de la vacunación del niño inmigrante. *Rev Pediatr Atenc Primaria* 2005; 7: 53-6.

25.14 Recomendaciones para el niño que viaja

V. Fumadó

Los padres que van a viajar con sus hijos a países tropicales y subtropicales deben acudir al pediatra para una revisión previa al viaje, para recibir una valoración realista de los riesgos y las recomendaciones necesarias sobre inmunizaciones, profilaxis antipalúdica y actitudes a seguir en caso de que se produzca una enfermedad. Es necesario realizar esta visita por lo menos con uno o dos meses de antelación al viaje, por si es necesario administrar alguna vacuna.

Medio de transporte

Avión. Se recomienda que el niño menor de 15 días no viaje en avión, ya que en ocasiones no está completamente adaptado y la hipoxia puede afectarle si no tiene totalmente expandido el pulmón. En los viajes de larga duración es aconsejable reservar los asientos con antelación, para tener fácil acceso al pasillo. Si se viaja con lactantes y niños pequeños es mejor en primera fila, que hay más espacio. Los utensilios de higiene y alimentación del niño, así como algún juguete, se deben llevar en la bolsa de mano. Los cambios de presión en la cabina pueden producir distensión abdominal, por lo que se debe evitar ingerir bebidas gaseosas y comidas flatulentas. Es frecuente la otalgia debido al colapso de la trompa de Eustaquio que comunica el oído medio con la faringe, siendo aconsejable amamantar al lactante en este momento y ofrecer caramelos o chicles a los niños mayores para prevenir la otalgia. Los resfriados no incrementan estas otalgias, ni existe mayor riesgo de barotrauma por los cambios de presión, si el niño padece una otitis media en el momento del viaje. La presión parcial de oxígeno baja puede producir cefaleas, insomnio e irritabilidad y. en viajes de larga duración, se puede administrar al niño, si es necesario, hidroxizina (2 mg/kg/día cada 6 h).

Barco. En este medio de transporte es más frecuente la *cinetosis* (mareo). Este síndrome consiste en palidez, sudor frío, náuseas y vómitos y, en ocasiones, se acompaña de síntomas respiratorios, cardiovasculares o intestinales. Los niños de 2 a 12 años son más propensos. Se recomienda sentarse en la parte más estable del barco (parte central) con la mejor vista al horizonte, no leer durante el trayecto, recostarse sobre una superficie firme y tomar de forma profiláctica dimenhidrinato (5 mg/kg/día en 4 dosis), una hora antes del viaje.

Automóvil. En este medio también se puede padecer de cinetosis. La falta de espacio para moverse y la poca atención que se le puede prestar al niño debido a la conducción, origina con más facilidad irritabilidad y cansancio, por lo que no es un buen medio de transporte para trayectos largos. En los PBR, además, los vehículos suelen estar en malas condiciones así como las redes viarias. La seguridad en este medio es muy importante, por lo que ningún niño debería viajar en los asientos delanteros del coche. Los niños de 0 a 3 años de edad deben viajar sujetos en asientos o cunas apropiados asegurados con cinturón. Los niños de 3 a 12 años pueden precisar un cojín y deben utilizar cinturón normal o especial, si se requiere (véase cap. 25.7).

Tren. Es un buen medio de transporte para viajar con niños pero, en las áreas tropicales en las que hay servicios ferroviarios, sus condiciones no los hacen tan recomendables, ya que frecuentemente se retrasan los horarios por causas diversas, y hay que prevenir esta posibilidad.

Recomendaciones previas al viaje

Lactantes. Si no es absolutamente imprescindible, es preferible que el lactante no viaje al trópico. Es importante recordar que, a esta edad, cabe la posibilidad que el calendario vacunal no se haya completado, con el riesgo que esto comporta. Por otro lado, algunas de las vacunas específicamente necesarias para este tipo de viajes son ineficaces a esta edad o están contraindicadas. Si el viaje se realiza, es recomendable mantener la lactancia materna para evitar el peligro de diarrea asociado a la preparación de biberones. Será necesario extremar las medidas higiénicas a la hora de preparar las fórmulas (hervir agua, tetinas, biberones). Se debe informar a los padres de la mayor morbilidad y mortalidad de algunas enfermedades en esta edad (paludismo, meningitis, sarampión, diarrea).

Cuadro 25.14.1. Causas de diarrea del viajero

Bacterias	*Virus*	*Parásitos*
Escherichia coli	*Noravirus (Norwalk-like)*	*Giardia lamblia*
Shigella	*Rotavirus*	*Entamoeba histolytica*
Salmonella		*Crystoporidium*
Campylobacter		*Isospora belli*
Aeromonas		*Strongyloides stercolari*
Plesiomonas		
Vibrio cholerae		

Adolescentes. El riesgo viene determinado por las experiencias que quieren tener en todos los terrenos. Las ETS y el SIDA están muy extendidos en algunos de estos países, por lo que se dará información y consejos prácticos sobre el problema y las precauciones a tomar. Se debe recordar que los lugares donde se realizan tatuajes pueden no ofrecer garantía, pudiendo no tener material estéril, por lo que la transmisión de SIDA y de la hepatitis B son posibles, además de la eventual toxicidad del pigmento. Lo mismo ocurre con la práctica del *pearcing*

Comidas y bebidas. Se debe aconsejar no ingerir alimentos callejeros, sobre todo los elaborados con agua (helados, agua no embotellada, zumos o jugos). Muchos de los problemas sanitarios ocurren después de la ingestión de alimentos contaminados. También se deben evitar los productos lácteos sin garantía, y las verduras, carne y pescado sin cocer.

Diarrea. Los niños presentan habitualmente más riesgo de diarrea que los adultos, por lo que es importante advertir a los padres sobre el peligro de deshidratación y cómo prevenirla. El riesgo de adquirir diarrea también varía en función de la edad del niño; los lactantes y niños hasta dos años son de mayor riesgo. Una forma de prevenir la diarrea del lactante es mantener la lactancia materna durante el viaje, como se ha dicho. En el grupo de edad preescolar y escolar se puede intentar prevenir el contagio evitando la toma de agua no embotellada, helados callejeros, zumos preparados en lugares sin garantía y carne o pescado sin cocer. En caso de presentación de la diarrea lo importante será prevenir la deshidratación, por lo que se recomendará viajar con suero oral; en caso de no disponer de éste se aconsejará a los padres preparar agua azucarada con agua embotellada. Hay que explicar bien a los padres los riesgos que representa para el niño la deshidratación e informar de sus signos y síntomas.

La *diarrea del viajero* se ha relacionado con un gran número de agentes infecciosos (parásitos, bacterias y virus) (Cuadro 25.14.1). La causa más frecuente es *Escherichia coli* enterotóxico, aproximadamente en un 50% de los casos. Generalmente no se recomienda el tratamiento farmacológico, bastando la rehidratación con suero oral pero, si la enfermedad es grave y presenta fiebre, sangre en heces y mal estado general, se debe tratar con antibiótico, aunque no se pueda establecer el diagnóstico de certeza. Se recomienda como antimicrobiano inicial el trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 4-20 mg/kg cada 12 horas.

Problemas relacionados con el medio ambiente

Exposición al sol. Se debe aconsejar cremas con factor de protección 20 o más para evitar lesiones dérmicas de importancia presente o futura, aunque se debe aconsejar viajar con alguna crema antibiótica y antiinflamatoria para el caso de alguna quemadura solar.

Calor. Es importante que el niño esté bien hidratado en todo momento; deberá vestir ropa adecuada, lo que significa no exponer más zonas del

cuerpo que las necesarias al medio ambiente y utilizar materiales frescos (algodón). Es recomendable la protección de la cabeza y el uso de gafas de sol.

Frío. La baja temperatura ambiental puede ocasionar congelación e hipotermia. La congelación es más frecuente en las partes distales (manos, pies, orejas y nariz). Puede afectar sólo a la piel o tejidos más internos, variando la gravedad. Se debe a una falta de riego sanguíneo, como mecanismo de adaptación del organismo que tiende a ahorrar calorías para órganos vitales, evitando que se pierdan por las zonas más expuestas al frío. La forma más leve son los *sabañones*, para los que existe predisposición personal. La *hipotermia* consiste en la pérdida progresiva de calorías, descendiendo la temperatura basal hasta límites incompatibles con el mantenimiento de las funciones vitales (27 °C). Se debe prevenir con equipo de ropa adecuado, de tejido termógeno, que cubra cabeza y orejas y que proteja adecuadamente manos y pies. Se debe llevar alimentos de alto contenido energético que aporten calorías rápidas, reserva de grasas, una buena hidratación y vitaminas C y A. El tratamiento consiste en recalentar al afectado, retirando las prendas mojadas y cubriéndolo con mantas o ropa seca, evitando el recalentamiento rápido junto al fuego o la calefacción que puede originar trombosis. Se debe trasladar al paciente a un centro sanitario lo más rápido posible.

Picaduras de insectos. Los insectos son importantes transmisores de numerosas enfermedades (paludismo, dengue, filaria, tripanosomiasis, fiebre amarilla, oncocercosis), por lo que hay que tratar de evitar sus picaduras mediante el uso de repelentes y mosquiteras impregnadas de insecticida para dormir. Para los niños se recomiendan los repelentes que no contienen dietiltoluamida, ya que ésta se absorbe por vía cutánea y puede provocar intoxicación en los más pequeños. Cuando el uso de mosquiteras no sea posible, se pueden utilizar las espirales de piretra u otros insecticidas ambientales. Las picaduras de insectos suelen producir prurito y el niño, al rascarse, puede infectar las lesiones. Será aconsejable disponer para su tratamiento de antihistamínicos, antibióticos y antiinflamatorios de uso tópico.

Animales peligrosos. Se debe evitar que los niños se acerquen a los gatos y perros en los PBR, sobre todo en las zonas rurales, ya que en ellas no suele existir ningún tipo de control sobre la rabia. Los monos también pueden transmitir la rabia y otras enfermedades víricas graves (arbovirosis), por lo que no se debe intentar acariciarlos. También se debe evitar el contacto con roedores salvajes, ya que pueden transmitir la peste, a través de la picadura de una pulga (*Xenopsylla cheopis*). No hay que olvidar la existencia de animales venenosos, por lo que se tiene que ir debidamente calzado y cubierto para evitar mordeduras y picaduras peligrosas (véase cap. 25.7).

Baños en aguas dulces. Existe el peligro de adquirir enfermedades como la esquitosomiasis y la leptospirosis. Se debe consultar antes de emprender el viaje, si los ríos y lagos del país de destino están contaminados con esquistosomas. La recomendación sería no bañarse en aguas sin garantía y, en caso de hacerlo, acudir al especialista para una revisión al regreso.

Patología de los viajes

Mareo. Es la cinetosis, descrita anteriormente.

Mal de altura. A menudo aparece durante las primeras 24 horas del ascenso. Consiste en el desarrollo, en mayor o menor grado, de un cuadro de edema pulmonar o cerebral. La incidencia y la gravedad dependen de la predisposición individual, pero está relacionado con la altitud y la velocidad de ascenso. Los síntomas son cefalea, insomnio, fatiga, anorexia, mareos, náuseas o vómitos, vértigo, dificultad respiratoria y edemas. Los lactantes pueden manifestar clínica menos específica, como irritabilidad, rechazo del alimento y trastornos del sueño. Las manifestaciones clínicas aparecen a partir de los 3.000 metros pero, en ocasiones, ya sucede a los 2.500. Se recomienda para prevenir el mal de altura: a) pasar unos días a 2.000 metros antes de ascender más. b) Después de los 3.000 metros, ascender sólo 300 m por día en función de los síntomas, evitando los ascensos bruscos. d) Descansar 2 ó 3 noches a 2.500-3.000 metros antes de ascender más. e) Evitar los incrementos de más de 500 metros de altitud. f) Si se llega en avión a una ciudad a gran altitud se debe reposar en las primeras 48 h. g) Las cefaleas se pueden tratar según la edad con AAS, paracetamol o ibuprofeno. h) Se debe beber adecuadamente. i) En ascensos rápidos se puede indicar la acetazolamida de forma profiláctica: 5 mg por kg cada 24 h en dos dosis, iniciando 1 ó 2 días antes y hasta 48 h después. j) Si aparecen síntomas se debe descender rápidamente, administrar oxígeno (1-2 litro por minuto) y tratar con dexametasona.

Jet lag. Es una alteración del ritmo actividad/reposo por un desfase horario entre el reloj local y el biológico que se produce en los vuelos transmeridianos. Los síntomas son insomnio, con sueño e irritabilidad durante el día, que suelen ceder en 3 ó 4 días. La intensidad de la sintomatología depende del número de husos horarios cruzados y de la dirección del vuelo. Se toleran mejor los vuelos hacia el oeste ya que, al alargarse el día, permiten una mejor recuperación. Se debe tratar de ir a dormir a la hora normal del lugar de destino y cambiar la hora a la del país de destino al subir al avión.

VACUNACIONES

Cuando un niño debe viajar se ha de conocer si está al corriente de las vacunas habituales, ya que estas enfermedades continúan siendo endémicas en muchos de los PBR. Si el niño careciese de una de estas dosis, antes de proceder a otras vacunaciones sería necesario poner al día el calendario de vacunación y, en caso de un lactante que se desplaza a vivir a otro país, se debe adaptar lo más pronto posible al calendario vacunal de dicho país.

Vacunas obligatorias para el país de destino

Se referirán aquí aquellas vacunas reguladas por convenios internacionales: actualmente, el Reglamento Internacional exige el certificado de vacunación de la *fiebre amarilla* para viajar a algunos países de África y de América tropical. En algunas situaciones epidémicas, las autoridades sanitarias pueden requerir alguna vacuna de forma obligatoria para acudir a la zona endémica. Se recomienda una dosis (0,5 mL por vía subcutánea) con revacunación cada 10 años. No está recomendada en niños menores de un año. En circunstancias determinadas y dependiendo del riesgo de exposición, puede decidirse la administración de la vacuna, pero los niños con edad inferior a 6 meses bajo ninguna circunstancia deben ser vacunados de fiebre amarilla, ya que el riesgo de padecer encefalitis es elevado (1%).

Vacunas recomendables para el país de destino

Para recomendar vacunas se deben conocer primero ciertos factores que influirán en la prescripción: a) países y lugares (zona rural o urbana) a visitar; b) duración y características del viaje y el motivo; c) inmunizaciones previas; d) tiempo previo al inicio del viaje; e) requisitos de vacunación en los países a visitar; f) conocimiento de epidemias en las áreas a visitar; g) salud del niño viajero; h) inmunidad del niño viajero. Si se va a viajar a países con higiene deficiente y se piensa comer productos autóctonos y viajar a zonas rurales, se deben recomendar las vacunas contra la *hepatitis A* y la *fiebre tifoidea*. Estas enfermedades se transmiten por contaminación fecal-oral de persona a persona o bien a través e alimentos y agua contaminada. Para recordar las características de las diversas vacunas, véase el capítulo 5.4.

Vacuna de la antihepatitis A. No se recomienda a menores de 2 años.

Vacuna de la fiebre tifoidea. Se suele administrar VO, aunque existe una vacuna parenteral. En niños mayores de 6 meses y hasta los 5 años debe inyectarse la vacuna inactivada por vía SC lo mismo en pacientes con SIDA como en inmunodeprimidos.

Vacuna del cólera. La transmisión de la enfermedad se realiza, como en la hepatitis A y la fiebre tifoidea, por la ingestión de agua o alimentos

contaminados. Durante años se exigió esta vacuna parenteral para la entrada en algunos países, con la intención de controlar el cólera, pero se ha comprobado que la vacuna no proporciona suficiente protección, ni eficacia (50%), por lo que crea una falsa seguridad al viajero que aún significa un mayor riesgo. Los viajeros que siguen itinerarios turísticos tienen un riesgo bajo de contraer la enfermedad, por lo que sólo se recomienda a familias que van a trabajar en zonas donde hay un brote epidémico o áreas endémicas. Raramente se recomienda en niños, ya que la enfermedad es mejor tolerada por la población infantil y está contraindicada en lactantes menores de 6 meses.

BCG. Esta vacuna no se administra rutinariamente dada la variable protección que proporciona. Su administración se limitará a los niños que van a vivir en áreas con una prevalencia alta de la enfermedad. Se puede administrar a todas las edades. En niños mayores se administrará si el PPD es negativo (véanse caps. 5.4. y 8.2).

Rabia. La vacuna de la rabia se recomienda en niños que van a vivir en áreas rurales, o que su viaje por estos países se va a prolongar más de 30 días. La vacunación preexposición consiste en tres dosis (1 mL) por vía IM, antes de iniciar la profilaxis antipalúdica. La profilaxis postexposición varía si se ha recibido previamente la vacuna o no. Los niños previamente vacunados recibirán dos dosis por vía IM, los días 0 y 3. Los niños no previamente vacunados recibirán 5 dosis por vía IM de vacuna, los días 0, 3, 7, 14 y 30; previamente se puede administrar inmunoglobulina, la mitad vía IM y la otra mitad directamente en la mordedura. La edad mínima de aplicación de la vacuna son los 12 meses.

Antimeningocócica. Hay una serie de países que forman el cinturón meningítico subsahariano de África, que periódicamente tienen brotes epidémicos. Existen dos tipos de vacunas de polisacáridos capsulares: la bivalente A+C y la tetravalente A, C, Y y W-135; el serogrupo B, más frecuente en Europa y América, no tiene vacuna. Se administra una dosis única (0,5 mL) por vía IM o SC y proporciona una efectividad del 85-95% a partir de la segunda semana, con duración de 3 a 5 años. La respuesta inmunitaria en niños menores de dos años es mucho menor. Se recomienda a viajeros que visitan países del mencionado cinturón, La Meca y algunos países de Sudamérica con áreas endémicas (Brasil).

Antiencefalitis japonesa B. La encefalitis japonesa es una infección producida por un arbovirus; el vector de transmisión es el mosquito *culex*. En las áreas donde la enfermedad es endémica, la incidencia es de 1-10 casos por 10.000, la mayoría niños menores de 15 años. Los casos fatales son aproximadamente el 10% pero, durante las epidemias, la mortalidad llega al 70%, con secuelas neurológicas permanentes en el 80% de los supervivientes. La mayoría de los brotes epidémicos ocurren en el Noreste de la India, China y sudeste asiático. El riesgo de contraer la enfermedad por los viajeros es variable y depende de las características del viaje y la duración. Se recomienda la vacunación en niños que van a vivir en áreas endémicas o epidémicas durante un período considerable de tiempo. En niños mayores de tres años se administrarán dos dosis (1 mL) subcutáneas de vacuna de virus inactivados, que proporciona una protección del 80-91%; algunos países recomiendan una tercera dosis a los 30 días. En niños entre 1 y 3 años se reducirá la dosis de vacuna a 0,5 mL. No existen datos sobre la inmunogenicidad y la efectividad de la vacuna administrada a niños menores de 1 año. Los efectos secundarios suelen ser locales, dando prurito y, en ocasiones (1/1.000), angioedema.

Vacuna antimeningoencefalítica centroeuropea. Está indicada en niños y jóvenes acampadores en los bosques de Europa del Este y Central (Austria, Alemania) durante la época estival.

QUIMIOPROFILAXIS PARA EL PALUDISMO O MALARIA

La quimioprofilaxis antipalúdica consiste en la prevención de la enfermedad mediante la administración regular de fármacos que, si bien no evitan la infección, suprimen los síntomas de la misma al eliminar los parásitos que invaden el hematíe. Algunos actúan, además, contra las formas hepáticas preeritrocíticas. Actualmente existen numerosas resistencias frente a los fármacos usados en la quimioprofilaxis, por lo que las pautas variarán según los lugares de destino. La resistencia se define como la facilidad que tiene el parásito para sobrevivir y multiplicarse, a pesar de la administración a dosis adecuadas de un fármaco supuestamente activo. Se suele hacer referencia a la resistencia del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina, aunque ya se están observando resistencias a otros fármacos y también por otros plasmodios (*P. vivax* a la primaquina). El mecanismo de resistencia parece radicar en mutaciones puntuales y espontáneas en el cromosoma del parásito que son independientes de la presión medicamentosa aunque, una vez producidas, las cepas mutantes tienen una mayor supervivencia en presencia de medicamentos antimaláricos.

Existen tres tipos de resistencia a los antimaláricos:

RI: desaparición de la parasitemia en las primeras 48 h (primera semana), seguida de recrudescencia varias semanas después.

RII: reducción de la parasitemia en las primeras 48 h hasta menos de un 25%, seguido de un aumento de la misma.

RIII: sin respuesta al tratamiento.

La resistencia a la cloroquina se halla ampliamente distribuida en Asia, se extiende de la India a Papúa Nueva Guinea y desde Panamá al sur de América Latina. En África, los primeros casos aparecieron en la costa Este, aunque actualmente se está extendido a muchos países del África subsahariana.

Respecto a otros antimaláricos, se han observado casos de resistencia a la quinina, mefloquina y a la combinación de sulfadoxina-pirimetamina en el sudeste asiático, y en este último caso también en algunos países de América Latina. Para más datos véase el capítulo 10.12.

Pauta de quimioprofilaxis

Pauta 1. Área sin resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina o de adquisición reciente y de tipo I: cloroquina semanal a dosis de 5 mg base/kg. Se recomienda comenzar una semana antes y continuar otras cuatro semanas tras abandonar la zona endémica. Contraindicado en niños con epilepsia, historia de convulsiones febriles y psoriasis.

Pauta 2. Área con resistencia establecida de *P. falciparum* a la cloroquina:

a) Cloroquina una vez por semana más proguanil diario a dosis de 3 mg/kg. Se aconseja comenzar su administración un día antes de la partida a la zona endémica y continuar hasta cuatro semanas después del regreso.

b) Mefloquina semanal a dosis de 5 mg/kg una vez a la semana. No se recomienda en niños con peso inferior a 15 kg y está contraindicada en niños con antecedentes de epilepsia o convulsiones febriles o alteraciones psiquiátricas.

c) Atovacuona + proguanil diario: el comprimido pediátrico contiene 62,5 mg de atovacuona y 25 mg de proguanil. Se debe iniciar 1 ó 2 días antes del viaje, tomar diariamente durante el viaje y hasta siete días después; no se recomienda que el viaje dure más de 28 días. Las dosis pediátricas dependerán del peso del niño: niños entre 11-20 kg de peso: 1 comprimido/día. Entre 21-30 kg de peso: 2 comprimidos/día. Entre 31-40 kg de peso: 3 comprimidos/día.

Pauta 3. Área con multirresistencia: a) aplicar la pauta 2, o b) tetraciclina a dosis de 1,5 mg por kg al día durante períodos cortos, sólo en adultos; no recomendado en niños menores de 12 años.

BOTIQUÍN

Composición del botiquín para viajar al trópico con niños:

Lágrimas artificiales y colirio antibiótico para los cuidados oculares.

Medicamentos antitérmicos y analgésicos: AAS infantil, paracetamol e ibuprofeno.

Suero de rehidratación oral para caso de diarrea o vómitos.

Cotrimoxazol jarabe para casos de diarrea con fiebre, mal estado general y heces con sangre (en estos casos se recomienda acudir a un médico antes de iniciar el tratamiento).

Tabletas de cloro o filtros para la purificación del agua.

Antihistamínico oral para los procesos alérgicos o el prurito en caso de múltiples picadas.

Material general de curas: gasas, tiritas, *steri-streep*, algodón, tijeras, pinzas, vendas y esparadrapo.

Povidona yodada, tintura de yodo u otro antiséptico tópico.

Crema de protección solar (al menos factor de protección 15) para el cuidado de la piel.

Crema antiinflamatoria/antihistamínica para prurito, picaduras y alergias.

Pomada antibiótica en caso de sobreinfección de picaduras de insectos (mupirocina).

Cloxacilina por VO en caso de extensión de la infección dérmica.

Crema de ketonazol si se sospecha una infección por hongos, que puede ocurrir con más frecuencia en el área del pañal.

Repelente de mosquitos para los niños que no contenga dietiltoluamida, espirales de piretra.

Toallitas humedecidas para la higiene de manos y cara.

CONSEJOS SEGÚN PATOLOGÍA PREVIA

Todo viajero con patología crónica precisará más planificación para su viaje. No se debe decidir precipitadamente y se tendrá en cuenta que algunos países tienen bajo nivel sanitario y no es recomendable alejarse de las capitales donde exista una adecuada atención sanitaria. La revisión previa al viaje tendrá en estos pacientes más importancia; se debe solicitar un informe de la patología de base, para llevarlo durante el viaje traducido en inglés o francés según el destino y con el nombre genérico del medicamento. Llevar en el botiquín la suficiente medicación.

Cardiopatía. La posibilidad de viajar a lugares tropicales de los niños con cardiopatía dependerá de lo estable que se encuentren de su enfermedad. El viaje en avión o en barco a países lejanos no es un impedimento, pero deben evitarse lugares de gran altitud y bajas temperaturas, así como los itinerarios que originen fatiga, y los cambios bruscos y constantes. Si la cardiopatía está en estudio o pendiente de completar tratamiento, no se debe viajar. Los pacientes con marcapasos no tienen contraindicación, ya que los detectores de metales de los aeropuertos modernos no los afectan pero, en algunos PBR, se debe comunicar al policía que controla el paso y portar una nota explicativa. Es imprescindible que estos viajeros lleven un informe de su cardiopatía, consejos escritos por su cardiólogo y el último ECG o ecocardiograma, traducido a inglés o francés.

Bronconeumopatía crónica. Si se viaja en avión, se comunicará la enfermedad al personal de vuelo, por si es necesario oxígeno durante el viaje, evitando las zonas de fumadores, si es que las hubiera. Los lugares con temperaturas extremas, clima seco, vientos polvorientos y grandes alturas, también deben evitarse. En algunos casos se recomienda la vacunación antineumocócica y antigripal. Es importante el botiquín con la medicación habitual y otras medidas extraordinarias aconsejadas por el especialista.

Asma. No hay razón para no realizar viajes los niños con asma, si está bien controlada. Para ello es necesaria una revisión previa al viaje y el diseño junto con el médico de un plan que incluya las posibles exacerbaciones. El equipo de viaje debe incluir broncodilatadores, antiinflamatorios, corticoides, espirómetro y un plan de actuación diario y en caso de crisis. No obstante, se debe sugerir a los padres no viajar a destinos donde no se pueda acceder a asistencia médica, evitando destinos con gran altitud. También debe tenerse en cuenta que las chozas de la población indígena en el trópico suelen estar en contacto con gran cantidad de insectos ácaros, que pueden desencadenar crisis agudas.

Alergia. Si se sabe que un niño tiene antecedentes alérgicos, para viajar al trópico es imprescindible ir provisto de antihistamínicos, corticoides y adrenalina, con material para administrarla en caso de ser preciso. Como ya se mencionó anteriormente, las condiciones medio ambientales en el trópico pueden favorecer la aparición de una crisis alérgica, por lo que se deben extremar las precauciones. Requieren especial atención los niños con antecedentes de alergia al huevo, ya que no podrán recibir algunas vacunas. Los niños con alergias a medicamentos deben notificarlo o llevarlo visible, ya que pueden ser alérgicos a algunos de los tratamientos que se utilizan para tratar el paludismo en los PBR.

Diabetes. El enfermo diabético debe extremar el cuidado y la higiene en estos viajes, llevando ropa y calzado adecuados. Antes de iniciar el viaje, se debe planificar con el pediatra para prever el desfase horario, cambio en las comidas y el ejercicio o esfuerzo. Es necesario viajar con la suficiente medicación (insulina, glucagón para corregir hipoglucemias graves y agudas, terrones de azúcar) y en condiciones adecuadas de conservación. Además, jeringuillas y el informe médico. Aunque varíe la dieta, se intentará mantener las cantidades habituales de HC.

Hemofilia. Se debe evitar toda actividad de choque o de peligro de provocar traumatismo. Antes de iniciar un viaje se debe cerciorar de que en el lugar de destino existe factor VIII disponible y asistencia sanitaria adecuada, con el riesgo que significa el uso de hemoderivados en los PBR, y su administración sin poder asegurar material estéril. Es probable que sólo existan estos preparados en las grandes capitales y no siempre, ni en todas. La posibilidad de viajar con factor VIII y material estéril para administrarlo no es fácil, ya que el factor VIII precisa mantenerse en nevera, además de la dificultad que comporta el paso de hemoderivados por aduanas por lo que, según el destino, se deberá contraindicar el viaje.

Recomendaciones al regreso

a) Completar la quimioprofilaxis al regresar al país de origen; b) acudir al especialista en caso de un proceso febril, aunque sea frecuente y banal en los niños; c) no infravalorar la posibilidad de paludismo y otras enfermedades; d) recordar la importancia de un diagnóstico y un tratamiento precoz como medida de prevención de complicaciones posteriores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bartolomé M, Balanzó X, Roca C et al. Paludismo importado: una enfermedad emergente. *Med Clin* (Barc) 2002; 119: 372-4.
- Fleta J. Enfermedades importadas en pediatría. Zaragoza: Prensa Universitaria, 2001.
- Fumadó V. Recomendaciones al niño que viaja. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2138 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Fumadó V. Recomendaciones al niño que viaja. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 954.
- Pollard A, Murdoch D. Medicina de viajes. Barcelona: JC Laboratorio de Ediciones Médicas, 2001.
- Roca C, Balanzó X, Gascón P et al. Schistosomiasis mansoni imported by travelers and immigrants. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2002; 21: 219-23.

SECCIÓN 26. MISCELÁNEA

26.1 Oftalmología pediátrica

A. Serra, J. Prat, M. Morales

El aparato visual infantil presenta unas características específicas. Por un lado, se trata de un sistema que durante los primeros meses y años de la vida está en pleno desarrollo. En este sentido, el aparato ocular tiene que realizar durante etapas iniciales de su existencia una importante labor de aprendizaje en torno a la principal misión para la cual ha sido concebido: la visión. Es decir, tiene que "aprender a ver". Este complejo proceso, en el que participan una importante variedad de estructuras y órganos, trae consigo un continuo cambio en algunas de las características anatómicas del aparato ocular y, sobre todo, de sus condiciones motoras y sensoriales. Por otro lado, las diversas afecciones oculares pediátricas tienen una expresividad clínica diferente del adulto y, además, la exploración del aparato visual del niño tiene unas peculiaridades que es conveniente conocer.

DESARROLLO ANATÓMICO

Órbita. La estructura ósea orbitaria experimenta unos cambios muy rápidos desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad, aunque no finaliza hasta la pubertad. El ángulo que forman los ejes anteroposteriores de ambas órbitas es de 115º, mientras que en el adulto es de 45º.

Aparato lagrimal. Al nacer, la secreción lagrimal suele ser poco importante o nula. La aparición de las lágrimas se produce a las primeras semanas y, a los tres meses la secreción, está definitivamente establecida. Las vías lagrimales culminan su desarrollo durante las primeras semanas de la vida, de tal manera que al nacimiento puede no estar definitivamente perforado el canal lacrimonasal.

Globo ocular. Es uno de los órganos más desarrollados al nacimiento ya que, alcanza un tamaño cercano al del adulto. La longitud antero-posterior, también denominada longitud axial, en el momento del nacimiento es de 17,7 mm, aumenta rápidamente durante el primer año de vida (3,8 mm) y, después, la tasa de crecimiento desciende progresivamente hasta la pubertad.

Esclerótica. En el neonato es delgada. A partir del nacimiento va a ir aumentando su grosor hasta los 4 ó 5 años. Por ello, tiene mayor elasticidad y es algo más translúcida, lo que le da un color ligeramente azulado.

Córnea. Experimenta en los primeros años de la vida un cambio en dos parámetros de gran importancia clínica: el *diámetro corneal* aumenta de 9,9 mm a 11,1 mm durante el primer año de vida y adquiere su tamaño final hacia los dos años (11,5 mm). La *curvatura*, al nacer, es muy pronunciada, se aplana principalmente en los primeros 3 meses de la vida (pasa de 51 a 45 dioptrías) para hacerlo más lentamente hasta los 6 años, cuando alcanza la curvatura propia del adulto (41,5 dioptrías).

Cristalino. En el RN tiene una forma esférica, y se va aplanando para adquirir la forma definitiva (elipsoide) hacia los dos años (pasa de 34 a 28 dioptrías en los primeros 6 meses, 23 a los 2 años). No obstante, ya posee al nacer la capacidad de modificar su forma merced al mecanismo de la acomodación. El hecho de que córnea y cristalino sean más curvos en el RN les confiere una mayor potencia dióptrica, necesaria para enfocar las imágenes en un ojo que es más pequeño; durante el crecimiento se produce, de forma más o menos sincrónica, el alargamiento del globo y el aplanamiento de las lentes: es el proceso de emetropización.

Úvea. Constituida por el *iris*, el *cuerpo ciliar* y la *coroides*, en el RN no está definitivamente pigmentada. Este hecho, que habrá de tenerse en cuenta al valorar las imágenes del fondo de ojo, tiene una clara expresión a nivel del iris, el cual puede cambiar de coloración durante los primeros meses de la vida, a medida que los cromatóforos se vayan cargando de pigmento. La pupila, orificio central del iris, suele estar situada algo más medial e inferior. Su tamaño es ya definitivo, y su capacidad de contraerse ante el estímulo luminoso, también. En los prematuros suelen verse algunos restos de *membrana pupilar* que, en general, desaparecen en unas semanas.

Retina. Es la parte del ojo más inmadura desde el punto de vista histológico y funcional. La densidad de los conos en la fóvea es menor, están menos desarrollados y alcanzan su madurez histológica a los 4 meses de vida, pero no son maduros funcionalmente hasta los 2 años. Las células ganglionares en el RN están concentradas en el polo posterior y deben sufrir una migración centrífuga hasta alcanzar la periferia a los 2-3 años de vida.

Nervio óptico. Sus dimensiones en el RN son casi idénticas al adulto. La mielinización se completa a los dos años.

DESARROLLO FUNCIONAL

Desarrollo motor. La posición de los ojos en el RN está en ortotropía en la tercera parte de los casos, siendo más frecuente una exotropía variable debido, principalmente, a la posición anatómica divergente de las órbitas. Durante los primeros meses tienden a converger para adquirir la ortoposición a los 4-6 meses de vida, cuando ya se ha producido gran parte del desarrollo orbitario y ocular y la maduración de los sistemas supranucleares que controlan la movilidad ocular, así como la mejoría en la función visual y la binocularidad. Los movimientos oculares conjugados existen en el RN en el plano horizontal. A los 2 meses, en el vertical. La convergencia es posible desde el primer mes, pero se produce de forma espasmódica; está plenamente desarrollada a los 6 meses de vida. Durante el primer mes de vida la musculatura extraocular es capaz de proporcionar una fijación estable. A partir de los 2 meses el ojo es capaz de realizar movimientos precisos para fijar con la fóvea un objeto situado en el campo visual. A partir de los 3 meses podrá realizar el seguimiento fino de un objeto en movimiento; hasta entonces el seguimiento es irregular. Para que todos estos mecanismos motores se desarrollen con normalidad, es necesario que se produzca un desarrollo sensorial adecuado.

Desarrollo sensorial. Durante los primeros años de vida presenta una enorme complejidad y va íntimamente ligado al desarrollo anatómico e histológico de todas las estructuras que intervienen en la visión.

Agudeza visual. Al nacimiento es de 5/100, debido a la inmadurez de la retina y de toda la vía óptica. Aumenta muy rápidamente durante los primeros meses de vida para alcanzar los 10/10 a partir de los 2 años de edad.

Campo visual. En el RN tiene una amplitud de 25-30º y se va expandiendo hasta alcanzar las características definitivas durante los primeros meses de vida.

Acomodación. Es un fenómeno de carácter reflejo mediante el cual el ojo consigue enfocar objetos situados a diferentes distancias gracias a la contracción del músculo ciliar, que modifica el poder dióptrico del cristalino. La acomodación va acompañada de un impulso para la convergencia de los globos oculares, así como de una contracción pupilar, constituyendo este fenómeno la llamada sincinesia acomodación-convergencia. Es inestable en el RN, estableciéndose de forma evidente a los 6 meses de vida.

Visión binocular. Esta fina función hace ver como única la imagen que perciben por separado cada uno de los dos ojos. Para que la visión binocular se establezca es necesario que se cumplan tres condiciones sucesivas: a) que cada ojo perciba una imagen nítida; b) que las dos imágenes puedan ser superpuestas; c) que las dos imágenes sean vistas con sensación de relieve, es decir, visión estereoscópica. Para que se produzca es necesario que, tanto los factores anatómicos como los funcionales que intervienen en el aparato ocular, alcancen un grado de desarrollo aceptable. La estereopsis es normal a los 6 meses de edad.

EXPLORACIÓN Y SEMIOLOGÍA

La exploración del aparato ocular infantil debe formar parte de toda exploración pediátrica. El problema fundamental radica en que, tanto la obtención de información, como la expresividad de las alteraciones del aparato ocular, presentarán características peculiares.

Anamnesis

Antecedentes. Es fundamental aclarar si en la familia hay datos de afecciones oculares. Asimismo, interesa conocer las incidencias perinatales y patología sistémica postnatal.

Motivo de la consulta. Los motivos más frecuentes son:

Lagrimeo: generalmente, obedece a la imperforación de las vías lagrimales o a cualquier proceso inflamatorio de la superficie ocular, pero puede ser el resultado de un proceso más grave, como un glaucoma congénito. En este último caso se asociará a fotofobia.

Secreción: puede ser mucosa (blanquecina, que queda aglutinada entre las pestañas) debida a una oclusión lagrimal o a conjuntivitis vírica o alérgica, o purulenta (amarillenta-verdosa) debida a una conjuntivitis bacteriana.

Fotofobia: signo bastante equívoco, por cuanto la mayoría de los niños en los 3 primeros meses de vida suelen tener una hipersensibilidad a la luz, debido a una incompleta pigmentación iridiana. Cuando es evidente, debe ser investigada. Las causas más importantes son las úlceras y opacidades corneales, algunas conjuntivitis y el glaucoma congénito.

Estrabismo: constituye la principal razón de la primera consulta. Como norma general, debe tenerse en cuenta que, hasta los 6 meses de vida, la incoordinación motora fisiológica es notable, por lo que será difícil valorar como patológico un estrabismo aparecido antes de esa edad. Es importante diferenciarlo del pseudoestrabismo debido a epicantus, muy frecuente en los primeros años de vida.

Enrojecimiento o blefaritis: forma frecuente de expresión de muchas enfermedades oculares. Aparte de los procesos infecciosos-inflamatorios, deberá orientarse la exploración a descartar la existencia de un posible defecto de refracción.

Rendimiento escolar: el colegio supone un lugar donde los defectos visuales se manifiestan de forma evidente, ocasionando un bajo rendimiento escolar. En ocasiones, en los reconocimientos pediátricos realizados en la escuela se ponen de manifiesto.

Leucocoria: la "pupila blanca" observada en un niño supone un importante signo que puede ser expresión de múltiples enfermedades de gran trascendencia, como catarata o retinoblastoma.

A estas alteraciones citadas como motivo de consulta pueden sumarse otras muchas, tales como: ptosis palpebral, nistagmus, cefaleas, exoftalmos, enoftalmos, acercar mucho los objetos para verlos o guiños.

Examen oftalmológico rutinario

La *colaboración del niño en el examen oftalmológico* supone uno de los problemas fundamentales de la exploración oftalmológica. La oftalmología ha desarrollado extraordinariamente los exámenes subjetivos, en los que la exploración del paciente se basa en gran parte en su colaboración. Tres nociones son importantes a tener en cuenta: a) la colaboración del niño en el examen oftalmológico depende de la edad, lo que significa que no debe someterse a un niño a pruebas complicadas para su capacidad, pues ello ocasiona la inhibición y el fracaso; b) el niño no debe ver en la exploración oftalmológica algo alejado de su alcance cotidiano. En este sentido, los optotipos infantiles y todas aquellas maniobras que creen en él un grado importante de seguridad y confianza ampliarán las posibilidades de colaboración; c) la falta de colaboración debe ser solventada con la sustitución de las exploraciones subjetivas por las objetivas, por cuanto no debe renunciarse a obtener toda la información posible.

Maniobras de inmovilización corporal en el examen oftalmológico: existen muchas, siendo la más característica la sábana que rodea al niño y lo inmoviliza de manos y pies. La *sedación para el examen oftalmológico* a veces se hace necesaria, sobre todo en las exploraciones que puedan suponer dolor o molestias o que requieran un grado adecuado de inmovilidad (biomicroscopía, tonometría).

Inspección. Irá orientada hacia dos aspectos: a) estudiar el comportamiento del niño: observar sus movimientos, tanto corporales, como manuales y oculares; b) inspección de las diversas estructuras oculares, siendo importante valorar las diferentes partes del aparato ocular con una rutina "de delante hacia atrás" para detectar asimetrías de la órbita, masas en los párpados y exoftalmos; simetría en la abertura palpebral; aspecto de la conjuntiva; tamaño y transparencia de la córnea; aspecto del iris y reacción de las pupilas ante la luz.

Una exploración necesaria es la observación del *reflejo rojo del fondo*, con la ayuda del oftalmoscopio directo situado a cierta distancia del niño (20-50 cm). Cualquier oscurecimiento del color de fondo o asimetría entre ambos ojos debe ser valorada por un oftalmólogo.

Palpación. Permite completar el examen de diversas estructuras oculares, especialmente de órbita, párpados y vía lagrimal.

Agudeza visual. Su determinación está condicionada por el grado de colaboración del niño. Hay que tener en cuenta que las pruebas de agudeza visual, no sólo exploran la capacidad visual del niño, sino también su capacidad de atención, reconocimiento, interpretación y expresión. Hay que elegir la prueba adecuada a cada edad, exigiendo menos capacidades cuanto más pequeño sea el niño. Siempre se debe explorar la visión en condiciones binoculares y monoculares.

Edad preverbal. Se basa en la observación de la respuesta motora del niño ante el estímulo visual (luz, cara, objetos), ya que la maduración de estos sistemas motores es visión-dependiente: el reflejo vestíbulo-ocular, presente al nacimiento, consiste en provocar un giro forzado de la cabeza mientras fija un objeto, los ojos deben mantener la fijación sobre el objeto al menos unos segundos; fijación (debe ser estable al mes de vida); movimientos sacádicos de refijación: se exploran presentándole objetos en diferentes puntos del campo visual con lo que debe realizar un movimiento rápido de los ojos hacia el estímulo: son hipométricas hasta los 2 meses: seguimiento (a partir de los 3-4 meses). A estas edades existen métodos para cuantificar la agudeza visual, especialmente la prueba de *mirada preferencial* (Fig. 26.1.1). También pueden aportar información los test electrofisiológicos (potenciales evocados, electrorretinograma).

Edad verbal. Se puede contar ya con una serie de habilidades del niño para informar sobre su agudeza visual. Así, a los 2-3 años: reconocimiento de un objeto entre un grupo, prueba de dibujos; a los 3-4 años: prueba de la E; 6-7 años: lectura de números o letras.

Motilidad. Comporta el estudio de la motilidad intrínseca (reflejos pupilares) y extrínseca. En el segundo caso el grado de colaboración del niño influye necesariamente en la obtención de información. Se debe valorar: posición de los ojos cuando mira "al frente" (posición primaria de mirada); reflejo de la luz sobre la córnea (test de Hirschberg) que debe estar centrado en la pupila y simétrico en ambos ojos; *cover-test*: (oclusión de un ojo con la mano del explorador, observando si se produce un movimiento en el ojo no ocluido para tomar la fijación); movimientos de los ojos en todas las posiciones de la mirada en condiciones binoculares (versiones) y monoculares (ducciones) para detectar limitaciones o

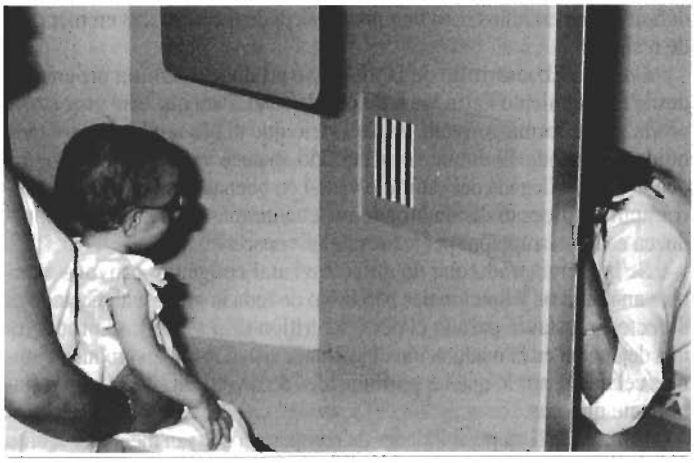


Figura 26.1.1. Test de mirada preferencial.

movimientos anómalos; convergencia: al aproximar el objeto a los ojos, éstos deben realizar un movimiento sincrónico para mantener la fijación con ambos ojos.

Examen de fondo de ojo. Puede realizarse sin midriasis para observar las estructuras del polo posterior (papila y mácula), pero requiere una midriasis farmacológica (dilatación de la pupila) para explorar toda la extensión de la retina.

Refracción. Es una determinación obligada en la consulta oftalmológica. Así como en escolares y adolescentes es posible realizar una exploración subjetiva (valorar con qué corrección se obtiene la mejor agudeza visual), en los más pequeños debe realizarse una exploración objetiva por esquiascopía y cicloplejía, ya que su capacidad de acomodación es tan elevada que los errores en la exploración subjetiva son la norma.

Examen oftalmológico especial

Tan sólo cabe enumerar las exploraciones más importantes:

Tonometría. Mide la tensión ocular. El método más ampliamente aceptado es la tonometría de aplanación.

Electrooculografía, electrorretinografía y potenciales visuales evocados. Determinan la actividad eléctrica de la retina y vía óptica.

Campimetría. Explora la sensibilidad retiniana en cada punto del campo visual. Está indicada en la valoración funcional del glaucoma y de cualquier patología intracraneal que pueda afectar a la vía óptica. Exige una gran colaboración: no puede realizarse hasta los 7-8 años.

Ecografía, TC y RM. Son útiles para el diagnóstico y seguimiento de diversas anomalías morfológicas intraoculares (tumores, desprendimiento de retina) y orbitarias. La ecografía se utiliza también para medir la longitud axial del globo ocular (miopía o glaucoma) y para determinar la potencia de las lentes intraoculares.

TRASTORNOS REFRACTIVOS. AMETROPÍAS

El ojo posee un sistema dióptrico formado por córnea, cristalino y vítreo. La *emetropía* es el estado refractivo del ojo en el que los rayos luminosos paralelos que lo atraviesan provinentes de un objeto situado en el infinito se reúnen y enfocan en la retina y forman una imagen precisa. Cuando este equilibrio se rompe y los rayos no se enfocan en la retina, existe *ametropía o defecto de refracción*: hipermetropía, miopía y astigmatismo (Fig. 26.1.2). En general las ametropías tienen un origen hereditario multifactorial, aunque la penetrancia es incompleta. Por lo tanto, debe descartarse siempre que existan antecedentes familiares. El diagnóstico se basa en la sospecha por parte de la familia, el colegio o el pediatra, pero debe confirmarlo el oftalmólogo. El tratamiento mediante *cristales correctores* está indicado cuando el defecto de refracción ocasione una disminución de la agudeza visual, exista una diferencia significativa en el defecto entre ambos ojos y se asocie a estrabismo. El uso de la corrección debe ser permanente en niños pequeños y en defectos

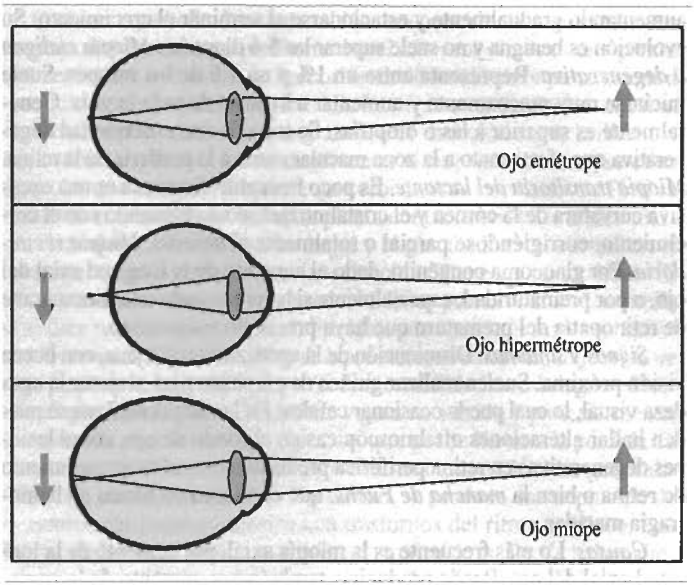


Figura 26.1.2. Esquema de ametropías.

importantes, aunque en niños más mayores con defectos leves sólo será necesario en algunas situaciones (para ver de lejos o para ver de cerca). En niños rara vez se indica el uso de *lentes de contacto* hasta que sea suficientemente responsable para mantener una higiene adecuada, y saber manejarlas correctamente. En ametropías muy importantes puede ser conveniente utilizarlas precozmente ya que la calidad de visión siempre será mejor, y son los padres los que deben manipularlas. En este momento no está indicada la *cirugía refractiva* en niños.

Hipermetropía

Los rayos luminosos paralelos que inciden en el ojo desde el infinito se enfocan por detrás de la retina. Esto hace que la visión sea borrosa a cualquier distancia. El mecanismo para compensar este defecto es la acomodación: se produce un aumento del poder refractivo del cristalino gracias a la contracción del músculo ciliar para tratar de enfocar la imagen. La hipermetropía es un defecto de refracción frecuente en el niño y representa una etapa del desarrollo normal. En los primeros años de vida, la mayoría de ojos tienen cierto grado de hipermetropía y, conforme progresa el desarrollo, tiende a desaparecer.

Signos y síntomas. Pueden variar dependiendo del grado de hipermetropía y de la capacidad de acomodación del niño. Las hipermetropías moderadas pueden cursar con agudeza visual normal, mientras que las más importantes cursan con visión borrosa, especialmente en visión próxima, o con *astenopía acomodativa* (cefalea frontal, escozor y enrojecimiento de los ojos tras el esfuerzo de la acomodación). Un signo frecuente es la blefaritis crónica, secundaria a la contracción crónica de los párpados que realizan para enfocar. Puede provocar un estrabismo convergente acomodativo (endotropía acomodativa), que se corrige con el uso de las gafas.

Causas. La más frecuente es la hipermetropía axial, debida a una longitud axial del ojo más corta de lo normal. Con menos frecuencia, la causa sería una menor curvatura de córnea o cristalino y, excepcionalmente, se produce una hipermetropía de índice (por disminución del poder refractivo del cristalino). Existen dos situaciones de hipermetropía extrema: el microftalmos y la afaquia (ausencia de cristalino, generalmente quirúrgica).

Tratamiento. Cristales correctores positivos (esféricos convexos). Está indicado en hipermetropías que provoquen sintomatología, en casos de anisometropía y siempre que se asocie a estrabismo.

Miopía

Los rayos luminosos paralelos que inciden en el ojo desde el infinito se enfocan por delante de la retina y, por lo tanto, llegan divergentes a la retina formando una imagen borrosa. La prevalencia de la miopía es aproximadamente de un 25% y es más elevada en la raza caucásica. Tiene un patrón de herencia AR con tres tipos: *miopía grave,benigna o simple.* Afecta al 10% de la población y suele aparecer en edad escolar. Suele ir

aumentando gradualmente y estacionarse al terminar el crecimiento. Su evolución es benigna y no suele superar las 5-6 dioptrías. *Miopía maligna o degenerativa.* Representa entre un 1% y un 4% de los miopes. Suele iniciarse muy precozmente y aumentar a lo largo de toda la vida. Generalmente es superior a las 6 dioptrías. Se trata de una enfermedad degenerativa que afecta tanto a la zona macular como a la periferia de la retina. *Miopía transitoria del lactante.* Es poco frecuente. La causa es una excesiva curvatura de la córnea y el cristalino que se va aplanando con el crecimiento, corrigiéndose parcial o totalmente el defecto. *Miopía secundaria.* Por glaucoma congénito, dado el aumento de la longitud axial del ojo, o por prematuridad, especialmente si ha presentado una forma grave de retinopatía del prematuro que haya precisado tratamiento.

Signos y síntomas. Disminución de la agudeza visual lejana, con buena visión próxima. Suelen realizar guiños de párpados para mejorar la agudeza visual, lo cual puede ocasionar cefalea. En la miopía maligna se pueden hallar alteraciones oftalmoscópicas en el fondo de ojo, como lesiones degenerativas en retina periférica predisponentes al desprendimiento de retina o bien la *mancha de Fuchs*, que comienza en forma de hemorragia macular.

Causas. Lo más frecuente es la miopía axial, por aumento de la longitud axial del ojo. Puede producirse también por aumento de la curvatura de la córnea o del cristalino, o por aumento del índice de refracción del cristalino (típico de las cataratas nucleares).

Tratamiento. Consiste en prescribir cristales correctores negativos (divergentes). En los niños más pequeños se recomienda el uso de las gafas todo el día para asegurar el buen desarrollo visual. Los niños más mayores y con miopías leves pueden utilizar las gafas solamente para visión lejana. En la miopía maligna deben realizarse controles periódicos de fondo de ojo. Conforme el niño crece, la miopía tiende a crecer por el aumento de tamaño del globo ocular, generalmente hasta pasados los 20 años. En la miopía maligna puede ir aumentando toda la vida.

Astigmatismo

Los rayos de luz no llegan a formar un único foco puntual, pues el sistema óptico no tiene la misma capacidad refractiva en todos los meridianos. En general es un defecto congénito que depende de la forma de la córnea (excepcionalmente, del cristalino), por lo que los cambios a partir de los dos años no suelen ser muy importantes. Este defecto puede estar asociado a hipermetropía o miopía. Más del 95% de la población presenta algún grado de astigmatismo, pero sólo es significativo cuando ocasiona problemas de visión.

Signos y síntomas. Visión borrosa, guiños de párpados, astenopia acomodativa (sobre todo en los astigmatismos asociados a hipermetropía) y, raramente, diplopía monocular.

Causas. Astigmatismo de curvatura. La causa de la mayor parte de los astigmatismos reside en una alteración congénita de la curvatura corneal. Astigmatismo fisiológico. En condiciones normales existe un astigmatismo fisiológico de la córnea que se compensa con un astigmatismo inverso del cristalino y que no es necesario corregir con gafas. Astigmatismo de centrado. Cuando el cristalino esta descentrado del eje óptico (subluxación). Astigmatismo de índice. Cuando el astigmatismo propio del cristalino aumenta (en condiciones patológicas como, por ejemplo, catarata). Astigmatismo irregular. Cuando existe una irregularidad en la superficie de la córnea (por ejemplo, en lesiones corneales). Astigmatismo post-quirúrgico. Después de la cirugía de catarata o queratoplastia, debido a las suturas o a la propia cicatrización corneal.

Tratamiento. Cristales correctores cilíndricos, en les casos sintomáticos o cuando exista anisometropía. En los niños pequeños se recomienda el uso de las gafas todo el día. Los niños mayores y con astigmatismos leves pueden utilizar las gafas solamente en clase y horas de estudio. Se puede intentar corregir un astigmatismo irregular con lentes de contacto, pero no serán tan eficaces como en las hipermetropías o miopías.

DÉFICIT VISUAL

Ambliopía

La ambliopía u "ojo gandul" es la pérdida de visión por falta de desarrollo, sin causa orgánica demostrable. Es la causa más frecuente de déficit visual en niños, con una prevalencia de hasta un 2% en menores de 6 años.

Causas. El desarrollo de la visión se produce de forma progresiva desde el nacimiento hasta los 8-9 años de edad. Para que este proceso se produzca de forma correcta, es necesario que el ojo reciba una imagen nítida y enfocada. Si durante este período aparece un proceso patológico que impide la llegada del estímulo visual en buenas condiciones, se interrumpirá el proceso de maduración y, cuanto más precozmente se produzca esta interrupción, peores serán las consecuencias.

Se ha demostrado que un defecto visual congénito provoca cambios anatómicos y funcionales a lo largo de toda la vía visual. Cuando el defecto se instaura pasado el período crítico (3-4 meses), se producirá una detención en la maduración del sistema visual, pero sin producir cambios celulares, por lo que las posibilidades de revertir la situación son claramente mejores.

Pronóstico. Las posibilidades de recuperación serán menores: cuanto más baja sea la agudeza visual; cuanto más precozmente se instaure el déficit; cuanto más tiempo transcurra entre la instauración del déficit y el inicio de tratamiento.

Si la causa está presente al nacimiento, el pronóstico suele ser muy malo porque el niño no ha iniciado a tiempo el desarrollo de la visión. Se debería iniciar el tratamiento antes de los 4 meses de vida para intentar conseguir un cierto grado de visión. Si la causa aparece meses después, el pronóstico será mejor, aunque dependerá de la edad de inicio del tratamiento: hasta los 2 años es muy bueno, de 2 a 4 años es bueno, de 4 a 8 años es difícil conseguir una buena visión si el defecto era importante y, a partir de los 8-9 años, es prácticamente imposible.

Factores de riesgo. Los mecanismos patológicos capaces de interrumpir el desarrollo de la visión son: 1) ausencia del estímulo visual, por falta de transparencia de las estructuras oculares (cataratas infantiles, opacidades de la córnea) o por ptosis palpebral; 2) defectos de refracción no corregidos, en los que la imagen alcanza la retina, pero desenfocada, con dos situaciones posibles: anisometropía (diferencia de graduación significativa entre ambos ojos, con ambliopía unilateral); ametropía bilateral elevada (puede provocar ambliopía bilateral); 3) estrabismo: cuando se instaura una desviación ocular, se produce una diplopía o visión doble que el niño es capaz de solucionar suprimiendo uno de los ojos, de forma que éste deja de utilizarse para ver.

Diagnóstico. En la mayoría de los casos unilaterales el niño no va a referir ninguna sintomatología, por lo que el pediatra debe descartar en todas las exploraciones las posibles anomalías oculares que puedan suponer factores de riesgo. Igualmente, las revisiones pediátricas y escolares deben incluir pruebas de agudeza visual adecuadas a la edad para detectar defectos de visión y diferencias de visión entre ambos ojos.

Tratamiento. Es fundamental aplicarlo lo más tarde a los 4 años de edad. Consta de: tratamiento de las causas (corrección de los defectos de refracción, tratamiento quirúrgico de las causas de deprivación visual, corrección del estrabismo); tratamiento de la ambliopía propiamente dicho, consiguiendo que el ojo amblíope se estimule convenientemente mediante la penalización del ojo sano. Solamente dos métodos de penalización han demostrado su eficacia: la oclusión con parche (el más utilizado) (Fig. 26.1.3) y la nebulización con colirio de atropina.

Retraso de maduración visual

Se trata de un lactante de 2-3 meses que muestra una función visual claramente inferior a la que le correspondería por edad, en ausencia de una causa ocular o neurológica, y que mejora con el tiempo sin realizar ningún tratamiento específico. Ante esta situación, se debe descartar patología ocular, sistémica y neurológica. Si se presenta de forma aislada, es decir, en ausencia de patología ocular o sistémica, la visión suele normalizarse hacia los 6 meses de edad; los estudios neurofisiológicos muestran un retraso en relación a la edad, lo que sugiere que debe existir alguna anomalía orgánica de base. Puede presentarse asociado a otras patologías, como un problema añadido, como patología sistémica o retraso mental (la visión suele mejorar, pero puede quedar algún déficit relacionado con la enfermedad de base) o bien patología ocular (nistagmos, catarata) donde la visión aparece peor de lo esperado por su patología ocular y, aunque también mejoran, lo hacen de forma más lenta e incompleta.

Figura 26.1.3. Tratamiento de la ambliopía mediante oclusión.

Figura 26.1.4. Pseudoesotropía por epicantus.

Déficit visual de origen neurológico

Pérdida visual secundaria a lesión en la vía geniculoestriada, es la principal causa de ceguera infantil en los países desarrollados. Son niños que suelen presentar otros defectos neurológicos. La causa más frecuente es la hipoxia perinatal, pero también puede aparecer como secuela de meningitis, encefalitis, traumatismo craneoencefálico, hidrocefalia o enfermedades metabólicas. La consecuencia de la hipoxia en niños prematuros es la leucomalacia periventricular (véase cap. 2.14), que provoca defecto visual y campimétrico, nistagmus y estrabismo en el 50%, y anomalías en el nervio óptico en el 20-40% (palidez, excavación). En los niños a término la hipoxia produce mayor daño en córtex que en sustancia blanca, y produce defecto visual y campimétrico y atrofia óptica retrógrada. Raramente ocasiona trastornos de motilidad, y la recuperación suele ser mayor que en la forma anterior. Casi en todos los casos la visión mejora con el tiempo, gracias a la maduración normal y a la plasticidad neurológica de estas etapas con desarrollo de la vía extrageniculoestriada, reclutamiento de neuronas adyacentes o estimulación de las neuronas supervivientes en la zona lesionada.

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD

Estrabismo

Es la desviación de los ejes oculares, trastorno frecuente, que afecta a un 4-5% de la población infantil, y puede tener consecuencias sobre el desarrollo de la agudeza visual (ambliopía) y de la visión binocular.

Diagnóstico. Se basa en la observación de los reflejos pupilares, el *cover-test*, el estudio de ducciones y versiones y la medición de la desviación con prismas. A pesar de que en la mayoría de casos el diagnóstico del estrabismo no ofrece ninguna duda, existen situaciones que pueden llevar a engaño: pseudoestrabismo o la falsa apariencia de estrabismo debido a anomalías orbitarias o palpebrales; el caso más frecuente es el epicantus (Fig. 26.1.4). Estrabismos intermitentes: en que el niño desvía los ojos solamente en determinadas situaciones (al fijar un objeto en visión próxima, o en visión lejana, o en algunas posiciones de la mirada), mientras que el resto del tiempo controla bien la posición de los ojos.

Clasificación. Se hace con distintos criterios: momento de aparición (congénito, manifiesto antes de los 6 meses o adquirido); etiología (esencial, paralítico, retraccional); dirección (convergente o esotropía, divergente o exotropía, y vertical o hipertropía o hipotropía; constante (tropía) o intermitente (foria); comitante (la desviación es similar en todas las posiciones de la mirada) o incomitantes; alternante o monocular (suele implicar ambliopía del ojo desviado); primario o secundario a déficit visual de origen ocular o neurológico (estrabismo sensorial).

Figura 26.1.5. Esotropía congénita.

Figura 26.1.6. Esotropía acomodativa: desviación sin corrección.

Estrabismos comitantes

Esotropía congénita. Se trata de una desviación convergente de gran ángulo presente antes de los 6 meses de vida (Fig. 26.1.5). Se debe a una anomalía en los sistemas de control central de los movimientos oculares, aunque son niños neurológicamente sanos. Suele ir asociada a desviación vertical (hiperacción de oblicuos inferiores, desviación vertical disociada) y a nistagmus latente. El tratamiento va encaminado a conseguir el alineamiento ocular para permitir el desarrollo de la visión binocular; aunque esto se consigue con escasa frecuencia, debe intentarse, siempre que sea posible, una cirugía precoz (entre los 12 y los 18 meses).

Esotropía acomodativa (Fig. 26.1.6). Aparece a partir de los 2-3 años debido a una hipermetropía elevada, en que el esfuerzo acomodativo que realiza el niño para enfocar provoca un exceso de convergencia, al principio intermitente y en pocas semanas se transforma en desviación manifiesta. La desviación suele ser mayor en visión próxima, ya que el esfuerzo acomodativo es superior. El tratamiento consiste en utilizar de forma permanente la corrección óptica completa. Debe realizarse lo antes posible ya que, si se demora, puede tener dos consecuencias: contractura secundaria de los rectos medios que propicie una desviación residual y, por tanto, la necesidad de intervención quirúrgica; la interrupción del desarrollo de la visión binocular de forma irreversible.

Esotropía. La forma constante es poco frecuente en niños, suele ir asociada a malformaciones orbitarias o craneofaciales, o a alteraciones neurológicas. La más frecuente es la forma intermitente, que se inicia a partir de los 2-3 años como una desviación ocasional y con el tiempo aumenta en ángulo y frecuencia de la desviación para tender a hacerse constante (algunas veces mejora espontáneamente). El tratamiento es quirúrgico; en algunos casos puede demorarse la intervención con oclusión alterna. El pronóstico sensorial es bueno, ya que la inconstancia de la desviación permite desarrollar la visión binocular.

Hipertropía comitante. Es muy poco frecuente, ya que los músculos verticales tienen distinta acción en las diferentes posiciones de mirada, por lo que sus hiperacciones o hipofunciones suelen provocar estrabismos incomitantes.

Estrabismos incomitantes

Disfunción de oblicuos. Los músculos oblicuos tienen una triple acción (vertical, torsional y horizontal) debido a la dirección que siguen en su trayecto desde la inserción orbitaria hasta el globo. Por ello sus hiper o hipofunciones van a producir desviación vertical más acusada en aducción, con mayor o menor componente torsional y lo que se llama "síndromes alfabéticos" (modificación de la desviación horizontal en mirada superior e inferior).

Desviación vertical asociada (DVA). Es una elevación y extorsión del ojo que aparece a la oclusión. Suele ser bilateral y asimétrico, y va asociado a estrabismos congénitos con gran afectación sensorial.

Síndrome de Duane. Se debe a una aplasia o hipoplasia del VI par con inervación aberrante de una rama del III par al recto lateral. Esto provoca un defecto de abducción más o menos completo, mientras que al intento de aducción se produce la contracción simultánea de recto medio y lateral, provocando un enoftalmos y un cierre de la hendidura palpebral. A pesar de estas alteraciones motoras tan llamativas, suelen conservar una buena visión binocular, a veces gracias a tortícolis compensador. Es una anomalía del desarrollo embrionario originada entre la 4ª y la 8ª semana de vida intrauterina y, en la tercera parte de los casos, se presenta asociada a otras: sordera de percepción, anomalía de Klippel-Feil, síndrome de Goldenhar, sindactilia, hemivértebra, etc. El tratamiento quirúrgico está indicado solamente si existe desviación en posición primaria o tortícolis importante, y pretende corregir estas alteraciones, ya que será imposible normalizar la motilidad.

Síndrome de Brown. Es una anomalía en el desarrollo del oblicuo superior que provoca un acortamiento o engrosamiento del mismo e impide su normal deslizamiento a través de la tróclea. Como consecuencia se produce una limitación a la elevación del globo, que es máxima en aducción, con aumento de la hendidura palpebral al intento de elevación. Tiende a mejorar espontáneamente, pero está indicado el tratamiento quirúrgico cuando provoca hipotropía en posición primaria o tortícolis compensador.

Síndrome de Möbius. Es una parálisis congénita de VI y VII pares, bilateral, que provoca discreta esotropía con déficit importante de abducción y problemas de superficie ocular (queratitis por exposición). Puede asociarse a otras anomalías esqueléticas y a retraso mental (véase cap. 3.10).

Fibrosis generalizada de los músculos extraoculares. Es una anomalía familiar que cursa con ptosis palpebral y oftalmoplejía externa que afecta, sobre todo a los rectos inferiores, provocando un tortícolis acusado. Puede tener herencia autosómica o deberse a mutación en el ADN mitocondrial.

Parálisis oculomotoras. La del III par congénita, es muy rara; la presentación adquirida puede deberse a traumatismo, meningitis, tumores o migraña oftalmopléjica. Cursa con exotropía, alteraciones verticales y puede o no afectar a la pupila. La del IV par congénita, suele ser unilateral (2/3) y se caracteriza por el tortícolis compensador que aparece a partir de los 3-4 meses de vida. La forma adquirida suele ser bilateral; las causas más frecuentes son traumatismos y tumores de fosa posterior. La del VI par es una entidad rara que se diagnostica a veces en exceso en casos de esotropía congénita o síndrome de Duane. Las formas adquiridas son debidas a hidrocefalia, tumores (glioma del tronco cerebral), traumatismos o meningitis.

Valoración del paciente con estrabismo

Es importante realizar una exploración oftalmológica completa que, además de aclarar cuáles son los músculos responsables de la desviación y cuál es la magnitud de la misma, debe hacer especial hincapié en varios aspectos: valorar la simetría de la desviación, que puede permitir deducir la presencia de una ambliopía; determinar los defectos de refracción ya que la miopía, el astigmatismo y, especialmente la hipermetropía, pueden ser la causa de la desviación o, al menos, influir en su magnitud; descartar la existencia de patología ocular que pudiera ocasionar un estrabismo sensorial (catarata, retinoblastoma, lesiones maculares).

Tratamiento. Depende de varios factores: edad de inicio o del diagnóstico, tipo de estrabismo, frecuencia de la desviación, estado de la función visual en ambos ojos. En principio, el orden de actuación más adecuado sería el siguiente: conseguir una buena agudeza visual en ambos ojos; corrección óptica completa (para mejorar la agudeza visual y compensar el componente acomodativo); tratamiento de la ambliopía (oclusión del ojo de peor visión); restablecer el paralelismo ocular para lo que suele ser necesaria una intervención quirúrgica sobre los músculos oculares, debilitando los que actúan más o reforzando los que actúan menos, para rectificar la posición anómala del ojo desviado. Aunque esta intervención puede realizarse a cualquier edad y obtenerse un resultado estético satisfactorio, los resultados funcionales serán mejores cuanto antes se realice.

Nistagmus

Es una oscilación rítmica de los ojos, bilateral e involuntaria. Se describe clínicamente por una serie de características: dirección, amplitud y velocidad. Interesa aquí el nistagmus congénito, que está presente al nacimiento o en los primeros 3-4 meses de vida, aunque en niños pueden darse también formas adquiridas como consecuencia de diversas afecciones neurológicas o vestibulares. Afecta 1/1.000 RN y se clasifica como:

Idiopático. La forma más típica se presenta hacia el tercer mes de vida. Se caracteriza por su dirección horizontal pura en todas las posiciones de mirada. La agudeza visual suele estar disminuida de forma moderada (2-5/10), sobre todo en visión lejana. Mejora con los años al disminuir la amplitud y aparecer mecanismos compensadores, como son los movimientos cefálicos y la tortícolis: la tercera parte de los casos presentan un cierto bloqueo del nistagmus en alguna posición de la mirada, lo que les permite mejorar la visión. Cuando este bloqueo es significativo, se puede intentar la cirugía sobre los músculos extraoculares para trasladar la posición de reposo a la posición primaria de mirada, aunque los resultados no siempre son satisfactorios. Es importante identificar esta forma de nistagmus típica porque es una entidad benigna y evita realizar toda la batería de pruebas diagnósticas necesarias para descartar otras causas más graves.

Secundario. Por patología ocular, distrofias retinianas, anomalías papilares, albinismo y cualquier proceso patológico que cause un déficit visual grave y precoz. Cabe citar una forma especial de nistagmus asociado a formas precoces de estrabismo con gran afectación sensorial (nistagmus latente, que aparece a la oclusión y desaparece al recuperar la visión binocular). El ojo fijador presenta un nistagmus con fase rápida homolateral, que aumenta de amplitud y velocidad en la abducción.

Patología de vías ópticas: gliomas, craneofaringioma o cualquier proceso compresivo sobre quiasma o nervio óptico. *Patología diversa,* como síndrome de Down, hipotiroidismo y enfermedades metabólicas.

ÓRBITA

Anomalías congénitas del desarrollo orbitario

Las anomalías orbitarias pueden ser debidas, directamente, a alteraciones en el desarrollo de las paredes óseas e, indirectamente, a unos globos oculares de pequeño tamaño. Conviene puntualizar algunos conceptos: hipoplasia orbitaria es una cavidad más pequeña de lo normal; hipertelorismo es una lateralización de todas las estructuras orbitarias (tanto la pared medial como la lateral); exorbitismo, los globos oculares son prominentes debido a una órbita poco profunda.

Microftalmía. Los defectos en el desarrollo del globo ocular pueden oscilar desde un ojo funcionalmente normal con un tamaño ligeramente reducido hasta un ojo muy pequeño, no funcionante (Fig. 26.1.7) y que ocasionalmente se acompaña de un quiste de gran tamaño. El *microftalmos con quiste* se produce como consecuencia de un coloboma de grosor total en la parte posterior de un globo ocular malformado a través del cual se produce una herniación quística. El volumen de la cavidad orbi-

Figura 26.1.7. Microftalmia.

taria variará considerablemente también, desde ser prácticamente normal hasta ser muy reducida, con unos párpados también pequeños. El término *anoftalmía* se aplica a la rara ausencia de ojo acompañado de órbita, anejos y cavidad muy reducidos.

Disostosis craneofaciales. En la enfermedad de Crouzon hay exoftalmía, hipertelorismo y asimetría orbitaria; esta exoftalmía es más bien un exorbitismo debido a una órbita poco profunda al hallarse el esfenoides desplazado hacia delante y a una hipoplasia del maxilar. En el síndrome de Apert presenta unas características muy similares a nivel orbitario aunque en menor intensidad y con mayor tendencia a acompañarse de estrabismo. En la plagiocefalia la órbita es ovalada, con un gran eje oblicuo hacia arriba y afuera, y tanto las cejas (sobre un reborde aplanado) como el globo se hallan desplazados hacia arriba creando un aspecto facial asimétrico (véase cap. 23.2).

Síndromes de hendidura. Los síndromes de hendidura orofaciales (3, 4 y 5) afectan a la vía lagrimal, la mitad medial del párpado inferior y el suelo orbitario, pudiendo observarse con frecuencia microftalmía. Los síndromes de hendidura (6, 7 y 8) forman las denominadas microsomías laterofaciales. Las manifestaciones oftalmológicas principales son el síndrome de Treacher Collins (coloboma del tercio externo palpebral) y síndrome de Goldenhar con deficiencia de la pared orbitaria lateral, coloboma cantal externo, microftalmía, dermoides epibulbares y dermolipomas (véase cap. 3.10).

Hipertelorismo. La lateralización orbitaria se debe a una malformación primitiva de la base anterior, al igual que las anteriores patologías. Se estudia de manera óptima mediante la TC tridimensional midiendo la distancia entre las dos paredes medial de la órbita. Puede observarse una protrusión cerca del canto medial por encima del puente nasal causada por un meningocele, encefalocele o ambos.

Neoplasias

Hemangioma capilar. El hemangioma capilar es propio del lactante pudiéndose localizar profundo, en la órbita, o de forma combinada orbitopalpebral (Fig. 26.1.8), incluyendo frecuentemente también cualquier región facial adyacente. La forma más frecuente se presenta como una lesión roja o amoratada a nivel palpebral que penetra hacia la órbita periférica produciendo distintos grados de exoftalmos y desplazamiento del globo ocular. La parte visible del tumor puede cambiar de tamaño sobre todo cuando el niño realiza el esfuerzo de llorar. La TC encuentra una tumoración más o menos irregular, de límites bien definidos y con una elevada captación de contraste al recibir un elevado flujo. La RM muestra una isoseñal en T1, captación de gadolinio y una señal heterogénea en T2 al observarse algunos vasos de mayor calibre en el interior. El tratamiento del hemangioma capilar orbitario que produce compresión del globo o neuropatía óptica son los corticoides orales o el interferón subcutáneo (véase cap. 17.13).

Glioma de vías ópticas. Es un astrocitoma pilocítico de bajo grado que, en la mayoría de los casos, se asocia a NF1. Según su localización se dividen en orbitarios, orbitocraneales, quiasmáticos y difusos (véase cap. 23.18). Se manifiesta inicialmente con una disminución de la agudeza visual que, ocasionalmente, es oscilante y, posteriormente, con un

Figura 26.1.8. Hemangioma capilar.

exoftalmos axial. En el fondo del ojo puede haber atrofia óptica o, menos frecuentemente, edema de papila cuando el glioma contacta con el globo. Los trastornos de la motilidad ocular aparecen en la mitad de los gliomas de nervio óptico (véase Fig. 9 en Lámina de color XII).

Rabdomiosarcoma. Es la neoplasia orbitaria maligna más frecuente en la infancia y una de las que han visto cambiado su pronóstico más radicalmente en las últimas décadas gracias a los avances en la quimioterapia (véase cap. 19.9). Produce un exoftalmos con desplazamiento rápidamente evolutivo (en días o pocas semanas) y suele haber masa palpable entre el globo y el reborde orbitario. La TC muestra una lesión de variable tamaño y bordes bien definidos que sólo infiltra tejidos cuando el tamaño es muy grande. En la RM se observa un T1 con isoseñal y un T2 con hiperseñal.

Otros tumores menos frecuentes. Comprenden el granuloma eosinófilo, una lesión histiocitaria osteolítica de la región temporal superior de la órbita; la displasia fibrosa, que produce un aumento del grosor de uno o varios huesos orbitarios a causa de la sustitución del tejido medular por fibrosis y el neuroblastoma metastático (véase sección 19 de Oncología).

Quistes

Los quistes orbitarios más frecuentes son los producidos por el secuestro de tejido dérmico o epidérmico en los tejidos cercanos a las paredes óseas o en el interior de una sutura: son los *quistes dermoides*. La localización más frecuente es la extraorbitaria, a nivel de la cola de la ceja, pero también los hay en órbita superficial o profunda; los superficiales se localizan en la región nasal superior (sutura fronto-maxilar) o temporal superior, por delante de la glándula lagrimal (sutura fronto-zigomática) mientras que los profundos crecen en la pared lateral y suelen manifestarse de forma tardía. El TC muestra una lesión de densidad generalmente baja debido a su contenido líquido-graso o de mayor densidad al haber pelos y otras estructuras dérmicas en su interior. El tratamiento es quirúrgico, siendo muy importante el extraer completamente las paredes quísticas, especialmente la parte que se introduce en el hueso, para evitar la recidiva.

Fracturas

Las fracturas orbitarias son muy variadas y generalmente son más competencia de los cirujanos maxilofaciales. A menudo el papel del oftalmólogo se limita a descartar heridas corneales, conjuntivales y esclerales, hemorragias intraoculares, trastornos de la motilidad ocular por lesión muscular o de un par craneal y neuropatía óptica postraumática. Las *fracturas blow-out* son, probablemente, la excepción. Se producen por una contusión que desplaza el globo suficientemente hacia atrás para romper la parte más débil de las paredes orbitarias, la pared inferomedial. El paciente acude con una equimosis subpalpebral, diplopía y enoftalmos

leve o sin él. El principal signo exploratorio es la limitación de elevación ocular por atrapamiento del músculo recto inferior o, más frecuentemente, el defecto de descenso por paresia contusional del mismo músculo. El TC orbitario en cortes coronales es la exploración de elección, tanto con ventana ósea como normal. Se observa una fractura en el suelo de la órbita con mayor o menor herniación tisular hacia el seno maxilar; también puede haber afectación de pared medial. Característicamente en el niño, puede haber casos difíciles de diagnosticar debido a que la fractura actúa de forma valvular, el hueso vuelve a su posición normal y atrapa el suficiente tejido como para alterar la función del músculo recto inferior. Los pacientes con defecto de elevación deben ser operados en pocos días con el fin de impedir contracciones cicatriciales irreversibles en el interior del músculo recto inferior; en general, se reduce el tejido prolapsado y se coloca un implante laminar en el suelo de la órbita.

Celulitis

La *celulitis orbitaria* es la enfermedad orbitaria más frecuente en pediatría. Se caracteriza por la aparición aguda (horas) de edema e hiperemia palpebral acompañados de un grado variable de dolor y, generalmente, con fiebre. Desde el punto de vista clínico, se sospecha que hay afectación orbitaria en presencia de exoftalmos o trastornos de la motilidad ocular. Hay que solicitar TC urgente e iniciar antibioticoterapia intravenosa contra cocos grampositivos y *Haemophilus*.

La TC muestra una hiperdensidad difusa de los tejidos blandos infectados (grasa y músculo), generalmente en la órbita medial; no es infrecuente observar un recto medio aumentado de tamaño e incluso un absceso entre éste y la pared medial o en el plano subperióstico. Los senos paranasales están ocupados como reflejo de una sinusitis, la causa más frecuente de la celulitis orbitaria, ya que en el niño las paredes óseas orbitarias no se hallan completamente cerradas hasta pasada la adolescencia y esto facilita la extensión de la infección hacia la órbita desde el seno etmoidal o maxilares. La antibioticoterapia EV acostumbra a producir una mejoría clínica muy rápida, pudiendo pasar a la vía de administración oral en 5-7 días. Excepcionalmente, habrá que drenar quirúrgicamente un absceso subperióstico que no mejora con antibióticos en un postadolescente, pues a mayor edad mayor probabilidad de que la celulitis pueda tener un curso grave tal como ocurre en el adulto. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la *celulitis preseptal*, donde se produce una inflamación palpebral de las mismas características pero sin extensión a los tejidos propiamente orbitarios. En esta variante la puerta de entrada suele ser cutánea o por dacriocistitis aguda.

Oftalmopatía asociada al tiroides

La mayoría de los casos se observan en la segunda década de la vida, sobre todo en el sexo femenino. Las características clínicas son: retracción palpebral, edema palpebral y conjuntival, exoftalmos y queratopatía punteada; la neuropatía óptica y el exoftalmos grave no se observan casi nunca en estas edades. Las formas leves se tratan de forma conservadora con lubricantes mientras que las raras variantes graves precisan corticoides EV, radioterapia o descompresión orbitaria (véase cap. 14.7).

Inflamación orbitaria inespecífica

Las inflamaciones orbitarias pueden ser específicas (causa local o sistémica conocida) o inespecíficas, también llamadas *pseudotumores orbitarios*. Son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la inflamación de uno o varios tejidos orbitarios; las más frecuentes son la miositis, la dacrioadenitis y las formas difusas. El sustrato anatomopatológico del pseudotumor orbitario es un infiltrado linfoplasmocitario crónico inespecífico de variable intensidad y distribución. Clínicamente, las miositis producen diplopía dolorosa, las dacrioadenitis se manifiestan con hinchazón inflamatoria y dolorosa de la glándula lagrimal mientras que las formas más difusas o multiestructurales se caracterizan por exoftalmos, edema palpebral y dolor peri o retroocular. El diagnóstico se realiza con el TC orbitario al observar alguna de las estructuras citadas agrandadas, con márgenes frecuentemente mal delimitados y en el contexto de un síndrome clínico orbitario inflamatorio. Solamente precisan ser biopsiadas las formas localizadas, crónicas o con sospecha de enfermedad sistémica o linfoma. El tratamiento de elección es la corticoterapia oral.

Malformaciones vasculares

Las malformaciones vasculares orbitarias varían en función del estadio evolutivo de la angiogénesis en el que se originen. Las más frecuentes son las malformaciones linfáticas (linfangioma), las venosas y las formas mixtas. Ya existen desde el momento del nacimiento, aunque no siempre aparentes, y son susceptibles de crecimiento en relación con varios factores tales como los traumáticos u hormonales. Deben diferenciarse de los hemangiomas capilares.

Linfangioma. Está formado por múltiples cavidades quísticas de paredes delgadas, tapizadas con células endoteliales planas y con focos de infiltración linfoide. No tienen conexión demostrable con la circulación sistémica. Se localizan profundamente en la órbita o son orbitofaciales, pudiendo encontrarse unas lesiones características en el paladar u otras zonas de la mucosa bucal. Clínicamente produce hemorragias orbitarias de repetición y agravamiento durante las infecciones de vías respiratorias altas. La RM muestra una lesión mal delimitada y multiquística; los quistes son de tamaño variable y su señal en T2 varía dependiendo del estadio de reabsorción en la que se encuentre el fluido sanguíneo de su interior. El tratamiento es conservador, indicándose la cirugía para quistes de gran tamaño, sobre todo cuando se produce neuropatía óptica compresiva. Se han probado con diferentes resultados las inyecciones de sustancias endoteliotóxicas y esclerosantes (véase cap. 17.13).

Varices congénitas. Son dilataciones venosas más o menos estructuradas cuya comunicación con la circulación las hace sensibles a toda circunstancia que aumente la presión venosa. El signo clínico principal, y casi exclusivo, es el exoftalmos intermitente, especialmente relacionado con la tos, el decúbito o la posición en cuclillas. La comparación del TC antes y después del aumento de la presión venosa mediante compresión yugular tiene, en muchos casos, un elevado rendimiento diagnóstico al observarse un aumento de tamaño de la lesión. La RM en secuencias T2 puede mostrar una señal distinta en el centro que en la periferia de las cavidades. La angiorresonancia, y no la arteriografía, puede ser útil para demostrar la conexión de la variz con la circulación venosa. En general, la observación es la actitud más razonable para manejar estas lesiones, reservándose la cirugía para las formas de mayor tamaño y con repercusión visual.

VÍA LAGRIMAL

La vía lagrimal tiene su origen en los puntos lagrimales que se encuentran en el borde libre del párpado superior e inferior cerca del canto interno. De allí parten los canalículos que, siguiendo la dirección del párpado, se unirán para formar el canalículo común, que terminará en el saco lagrimal. El saco está orientado perpendicular al canalículo; de éste sale el conducto nasolagrimal, que es la porción más distal de la vía y que termina en el meato inferior de la fosa nasal. Una alteración en cualquier punto de la vía será sintomática. Típicamente, si la alteración está en una zona proximal al saco lagrimal, el cuadro cursará sólo con epífora. Si la obstrucción está en saco o en una zona más distal se asocia secreción que se acumula a nivel palpebral.

Malformaciones congénitas

Atresia de punto lagrimal. La sintomatología se caracteriza por aumento de la película lagrimal y epífora. Típicamente la lágrima es clara, sin secreción. Frecuentemente se trata de una membrana que cubre el punto y que se puede perforar con una aguja, resolviendo así el cuadro.

Punto lagrimal supernumerario. Suele ser nasal al punto original. Se trata de un hallazgo casual y no es sintomático ni debe tratarse.

Atresia de canalículo lagrimal. La clínica es como la atresia de punto, epífora clara con aumento de la película lagrimal, sin embargo el tratamiento es más complicado ya que debe asociarse una reconstrucción del canalículo con conjuntivodacriocistorrinostomía en los casos más graves.

Fístula lagrimal congénita. Se trata de un canal epitelial que comunica el canalículo común o el saco lagrimal con la piel, a nivel del párpado inferior, por debajo del canto medial. Se observa la salida de secreción y lágrimas por el punto de apertura a la piel. El tratamiento es quirúrgico: se debe realizar la escisión de toda la fístula.

Dacriocistocele. Es una dilatación importante del saco lagrimal por acúmulo de secreción que se debe a una obstrucción de la vía lagrimal por encima y por debajo del saco. Se presenta en el RN como una tumoración cutánea, algo morada, en párpado inferior, por debajo del canto medial. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el hemangioma, el quiste dermoide o el encefalocele. El tratamiento es conservador con masajes. Si no se soluciona se deberá realizar un sondaje simple de la vía lagrimal. La complicación más importante es la infección en forma de dacriocistitis aguda que requerirá antibióticos endovenosos y tratamiento quirúrgico más complejo, debido a los cambios consecuentes a la reacción inflamatoria localizada.

Obstrucción congénita lagrimal

La localización más frecuente de la obstrucción congénita se halla en el conducto nasolagrimal (OCCLN), donde la persistencia de una membrana mucosa en su porción más distal causa la clínica. La incidencia es elevada, manifestándose clínicamente en un 5-6% de los lactantes.

Manifestaciones clínicas. Se presenta antes del mes de edad en el 80-90% de los casos y consiste en lagrimeo y secreción que se acumula a nivel de los párpados. La intensidad de la sintomatología puede variar diariamente, pero no desaparecerá mientras persista la obstrucción. El cuadro típico se puede complicar con una sobreinfección bacteriana, ya sea en forma de conjuntivitis, dacriocistitis o celulitis. La evolución espontánea es a la curación del 91% de los casos en los 6 primeros meses de vida.

Tratamiento médico. Está indicado hasta los 9 meses de edad. Consiste en realizar masajes digitales sobre la zona del saco lagrimal, limpieza con suero fisiológico y colirios antibióticos en las sobreinfecciones.

Tratamiento quirúrgico. Está indicado a partir de los 9 meses cuando el tratamiento médico no haya sido suficiente o antes si la clínica es muy importante. Se realiza bajo anestesia general, consistiendo en:

Sondaje. Se pasa una sonda a lo largo de toda la vía lagrimal con la finalidad de vencer la obstrucción mecánica. Se realiza en niños menores de 18 meses.

Intubación. Después de sondar la vía lagrimal se coloca un tubo de silicona para dilatar las zonas estenóticas. Se realiza en niños entre 18 y 48 meses.

Balón de dilatación. Se coloca un catéter en el interior del conducto nasolagrimal que se hincha a presión para conseguir una dilatación importante del conducto estenótico. Se realiza en niños mayores de 36 meses o menores en los que ha fallado la intubación.

Dacriocistorrinostomía (DCR). Se realiza una osteotomía en la pared lagrimal para realizar una anastomosis entre la mucosa del saco lagrimal y la mucosa de la cavidad nasal. Existen tres tipos, la DCR externa o clásica, la DCR endonasal y la DCR transcanalicular. Se realizan en niños mayores o en los que han fallado los otros procedimientos. Para poder realizar la DCR endonasal y la transcanalicular, no deben asociarse malformaciones craneofaciales.

Dracriocistitis aguda

Es una complicación de la OCCLN y se produce cuando hay una sobreinfección del saco lagrimal. El cuadro cursa con dolor y signos inflamatorios en la zona cutánea que corresponde al saco lagrimal, en el párpado inferior, por debajo del canto interno. Suele haber fiebre. El tratamiento en un primer tiempo es médico con antibióticos endovenosos y, en algunos casos, deberá practicarse una DCR externa pasados unos meses.

PÁRPADOS

Las malformaciones y malposiciones palpebrales congénitas o genéticas del RN constituyen un vasto grupo de anomalías de gravedad muy variable, así como pueden ir aisladas o asociadas a síndromes complejos con implicación facial, orbitaria u ocular. La conducta a tener en cuenta comprende un examen oftalmológico, evaluación de la estática (amplitud horizontal y vertical, orientación y forma de la hendidura palpebral y posición de los párpados) y dinámica palpebral y exploración de las vías lagrimales. Es necesario considerar factores genéticos y la búsqueda de otras manifestaciones sistémicas. El desarrollo de los párpados se inicia a las 6 semanas de gestación, con dos pliegues, superior e inferior, de mesodermo-ectodermo que se fusionan a las 8 semanas. Las estructuras especiales, músculo orbicular, tarso, glándulas de Meibomio, puntos lagrimales, conductos y conjuntiva se desarrollan en este período y, a los 6-7 meses, los párpados están separados.

Anomalías de formación de los párpados

Criptoftalmia. Es una ausencia parcial o completa de cejas, hendidura palpebral, pestañas y conjuntiva. Puede ser unilateral o bilateral y se asocia frecuentemente con defectos oculares graves. En las formas más intensas puede haber una continuidad entre la piel de la frente con la mejilla (síndrome de Fraser).

Coloboma palpebral. Es una solución de continuidad en relación al borde libre palpebral, parcial o de espesor total. La mayoría se localizan entre el tercio medial y central del párpado superior, siendo aislados o formando parte del *síndrome de Goldenhar*. Cuando hay queratopatía por exposición deben ser sometidos a cirugía reconstructiva.

Anquiloblefaron. Se trata de una fusión entre los bordes palpebrales superior e inferior en el tercio externo, el interno o el total. Se transmite de forma AD, aunque hay casos esporádicos. Hay una variante filiforme que salta desde la línea de pestañas y el orificio de las glándulas de Meibomio, que puede aparecer de forma aislada, asociada a anomalías cardíacas o del SNC, a síndromes ectodérmicos, a hendiduras labiales o palatinas y a la trisomía 18.

Malposiciones del borde libre palpebral

Ectropión congénito. Aparece una rotación hacia fuera del borde libre palpebral originado por un acortamiento de las capas anteriores palpebrales (coloboma de piel y orbicular). Generalmente se presenta en el contexto de un síndrome congénito más que de forma aislada: síndrome de Down, blefarofimosis, síndrome de la VI hendidura facial de Tessier y en el síndrome de Treacher-Collins, euriblefaron (ensanchamiento de la hendidura palpebral horizontal), síndrome de Kabuki (alargamiento de hendiduras palpebrales con eversión del tercio externo del párpado inferior en el contexto de otras malformaciones características del síndrome). Cuando produce epífora y queratopatía por exposición debido a la falta de contacto de la cara posterior del párpado con la superficie del globo ocular, debe ser intervenido quirúrgicamente.

Epiblefaron. Pliegue epicántico que provoca un contacto de las pestañas con la córnea, generalmente de carácter racial. Aquí no existe una verdadera rotación del margen palpebral y se resuelve espontáneamente antes de los 5 años de vida.

Entropión congénito. Afecta casi exclusivamente al párpado inferior y consiste en una rotación del margen palpebral hacia dentro, principalmente en la mitad medial. Si bien la córnea del niño es muy resistente a la fricción de las pestañas, puede haber fotofobia y enrojecimiento ocular persistentes que aconsejen una intervención quirúrgica.

Distriquiasis. En esta rara anomalía aparece una segunda línea de pestañas a nivel de los orificios de las glándulas de Meibomio. Tiene una herencia dominante y frecuentemente se asocia a linfedema de extremidades de presentación tardía.

Anomalías cantales

Epicantus. Es un pliegue semilunar que corre hacia abajo en el lado nasal, con la concavidad dirigida hacia el canto medial. Puede ser de tipo racial (Asia o América) o ser una deformación congénita o traumática en las razas occidentales. Esta anomalía se resuelve espontáneamente antes

de los dos años en la mayoría de los casos, de manera que sólo habrá que intervenir quirúrgicamente los casos acentuados y persistentes. El epicantus es la principal causa de pseudoestrabismo al crear la falsa percepción de que los ojos se desvían hacia dentro. Es frecuente en el síndrome de Down.

Telecantus. Hay un desplazamiento de los cantos mediales hacia fuera, aumentando la distancia entre los mismos y conservándose la distancia entre los ojos y los cantos laterales. Así, la esclerótica del lado nasal se halla casi completamente ocluida, dando la sensación de estrabismo convergente. Aparecen en: blefarofimosis, síndrome de Waardenburg (véase cap. 3.10), malposición congénita del tendón cantal medial, síndrome de Opitz (véase cap. 3.10). Contrariamente al epicantus, el telecantus no se resuelve con la edad.

Malposición cantal externa. En la raza caucásica existe una hendidura palpebral oblicua debido a que el canto lateral se sitúa 1-2 mm por encima del canto medial. Se denomina hendidura mongoloide a un desplazamiento hacia arriba del canto lateral y caracteriza a la raza asiática, la trisomía 21 y la blefarofimosis. Sin embargo, la hendidura antimongoloide, con el canto lateral más bajo que el medial, es siempre patológica; ésta se observa en el *síndrome de Franceschetti-Treacher Collins* (véase cap. 3.10) acompañada de un coloboma parcial de la porción lateral del párpado inferior, hipoplasia malar y hendidura facial 6, 7 y 8 de Tessier. También hay inclinación antimongoloide en el cromosoma 21 en anillo, el síndrome de Nager y Rainer, el síndrome otomandibular y el de Noonan.

Anomalías de la cinética palpebral

Ptosis palpebral. Es el descenso del párpado superior, considerando como valores de referencia una posición del reborde palpebral 1-2 mm por debajo del limbo esclerocorneal superior. Las ptosis congénitas son de tipo miopático o neuropático, si bien cabe encontrar en el niño otros tipos de ptosis, especialmente la de tipo traumático.

Ptosis miogénicas congénitas. Son las más frecuentes aunque responden a diferentes causas:

Ptosis congénita simple. Ptosis palpebral aislada más frecuentemente unilateral (75%) que bilateral.

Ptosis congénita con debilidad de recto superior. Se acompaña de una limitación variable en la elevación de los ojos.

Síndrome de blefarofimosis. Es una malformación bilateral cuya característica principal es que el tamaño de los párpados, su apertura y la distancia intercantal (de lado a lado) se hallan reducidas. También forma parte del síndrome una variable cantidad de telecantus, ptosis, epicantus inverso, aplanamiento del reborde orbitario superior con cejas arqueadas y ectropión del párpado inferior. Se trata de una anomalía familiar de tipo AD con expresividad variable, de manera que la variante 1-A la transmiten casi exclusivamente los varones debido a infertilidad femenina (no así en el 1-B). En el tipo 1 se han localizado numerosas deleciones y translocaciones en el cromosoma 3, mientras que en el tipo 2 (muy raro), en el 7. Con frecuencia los niños con blefarofimosis deben ser intervenidos de telecantus y ptosis palpebral a corta edad (técnica de suspensión frontal).

Ptosis miogénicas poco frecuentes. Oftalmoplejía externa progresiva, síndrome de Keams-Sayre, fibrosis congénita de músculos oculares extrínsecos, enfermedad de Steinert y miastenia gravis (véanse caps. 23.26 y 24.7).

Ptosis neurogénica. Las principales causas son: parálisis congénita del IIIpc, regeneración aberrante del III par craneal, fenómeno de Marcus Gun, síndrome de Horner y síndrome de Duane.

El problema central de la ptosis intensa es que, a pesar de que el niño sube la ceja para compensar, el eje visual sigue ocluido y debe ayudarse de un grado variable de tortícolis para poder ver. En estas condiciones se desarrolla fácilmente una ambliopía, astigmatismo, estrabismo e, incluso, dificultades en la deambulación. Tal situación se presenta con relativa frecuencia en el lactante debido a una ptosis congénita y, a menudo, debe ser operado entre los 6 meses y el año de vida. Se realiza una técnica quirúrgica de suplencia denominada suspensión frontal. Sin embargo, las ptosis leves o moderadas, que permiten una visión normal, se intervienen en niños mayores o incluso adolescentes, con la aparición de los problemas de integración social. En estos casos el defecto puede ser reparado resecando el elevador.

Pseudoptosis. Este término se aplica al descenso del párpado superior sobre el globo ocular producido por una alteración ocular u orbitaria, estando normal el músculo elevador. Se observa en la microftalmia, la doble parálisis del elevador o por anomalías en las paredes óseas orbitarias, que cambian la posición del globo (enoftalmia o hipoftalmia). De forma adquirida, la *ptisis bulbi* también lo produce.

Retracción palpebral. Es el fenómeno contrario a la ptosis y se puede observar con mayor frecuencia de forma congénita aislada, o adquirida en la oftalmopatía tiroidea.

Inflamación palpebral

Blefaritis. Es una inflamación crónica bilateral borde palpebral y una de las enfermedades oftalmológicas más frecuentes. Se manifiesta por sensación de escozor, sensación de cuerpo extraño o picor palpebral y ocular. El borde palpebral presenta edema, enrojecimiento y, con frecuencia, formación de escamas que recubren la base de las pestañas. En el peor de los casos puede haber caída de pestañas, pero nunca pérdida visual. Las causas no son bien conocidas aunque están relacionadas con la piel seborreica y la infección estafilocócica, esta última en las formas más graves. Entre los factores de riesgo cabe destacar una hipermetropía o astigmatismo no tratados siendo, en tales circunstancias el tratamiento de elección la corrección óptica. El *tratamiento* se orienta hacia las medidas higiénicas del tipo calor local, limpieza regular del borde palpebral con toallitas oftálmicas, aplicación de gel o pomada oftálmica antibiótica y el uso opcional de lágrimas artificiales para regularizar la película lagrimal. La blefaritis es causa de orzuelos y chalación.

Orzuelo. Es un absceso localizado en el párpado, cerca del borde palpebral, normalmente causado por *estafilococos*; a menudo se observa un punto blanco en los alrededores de la línea de pestañas. La glándula sebácea se inflama, se agranda y se llena de pus, dando un cuadro muy aparatoso con edema palpebral, enrojecimiento y dolor agudo. Ocasionalmente, la inflamación es tan grande que impide la abertura del ojo, debiendo ser diferenciada de una celulitis preseptal. El tratamiento consiste en calor local y, si hay secreción purulenta, conviene aplicar un colirio antibiótico.

Chalación. Es una inflamación focal crónica granulomatosa de las glándulas de Meibomio debida a la retención de secreciones en su interior. Se observa un abultamiento indoloro de varios milímetros en el párpado con o sin enrojecimiento. Respecto del tratamiento, conviene esperar varias semanas o meses a la curación espontánea; si ésta no se produce, se practica una inyección intralesional de corticoides *depot* o el curetaje o extirpación quirúrgica.

Malposiciones palpebrales adquiridas

Ectropión adquirido. Se debe generalmente a la tracción producida por una cicatriz que afecta a las capas anteriores del párpado, piel y orbicular. Frecuentemente se acompaña de una retracción palpebral, especialmente si hay cicatrización de capas profundas asociada. La causa de la mayoría de estos cambios cicatrizales es el traumatismo accidental o quirúrgico.

Entropión adquirido. El entropión se produce por cicatrización conjuntival que tracciona del margen palpebral hacia adentro, generalmente ocasionada por conjuntivitis cicatrizantes autoinmunes (síndrome de Stevens-Johnson). Al contacto de las pestañas con la córnea se denomina *triquiasis* y, además de ser producido por el entropión, puede también ocurrir cuando el folículo de la pestaña se halla alterado y da origen a una pestaña displásica y mal dirigida. En tales circunstancias, se produce una queratopatía por fricción que causa dolor e enrojecimiento ocular.

Simblefaron. Son bridas conjuntivales causadas por ciertas conjuntivitis, cambios posquirúrgicos y causticaciones oculares. Cuando las cicatrices son importantes, adhieren el globo a los párpados dificultando la movilidad independientemente de los mismos; pueden también causar entropión.

Neoplasias palpebrales

Hemangioma capilar. El hemangioma capilar es un hamartoma vascular caracterizado por una proliferación de células endoteliales y capilares en diversas proporciones. A nivel palpebral produce una lesión roja o amoratada según afecte a la piel, al tejido subcutáneo o a ambos. La parte visible del tumor puede cambiar de tamaño, sobre todo cuando el niño realiza el esfuerzo de llorar. Aunque con algunas variaciones, crecen desde las primeras semanas de vida y se detienen antes de llegar al año para iniciar un progresivo decrecimiento, principalmente hasta los 5-6 años, edad en la que no es raro que sean indetectables. El tratamiento del hemangioma capilar palpebral debe considerar cuando hay riesgo de ambliopía debido a una inducción de ptosis o compresión del globo. En tales circunstancias está indicada la inyección intralesional de corticosteroides o la resección quirúrgica en la formas que respetan la piel. Solamente cuando hay importante afectación orbitaria o facial se consideran los tratamientos por vía sistémica.

Neurofibroma plexiforme. Se asocia a neurofibromatosis tipo 1 y crece a lo largo de la infancia en la parte lateral o medial del párpado superior. Cuando produce una ptosis excesiva requiere resección del tumor y reparación de la aponeurosis del elevador infiltrado.

Molluscum contagiosum. Es un nódulo subepidérmico blanquecino con una umbilicación central, de unos 2-4 mm; generalmente hay varios de ellos en uno o los dos párpados ya que es un tumor vírico. Su evolución es a la curación espontánea, aunque es frecuente tener que extirparlos mediante curetaje cuando están muy cercanos al margen palpebral puesto que pueden producir un cuadro ocular irritativo.

Nevus. Son lesiones pigmentadas (no siempre), sobreelevadas o no, que se localizan con frecuencia en el reborde palpebral y que aparecen y crecen durante la infancia o adolescencia. También pueden nacer en la carúncula, una estructura más parecida a la piel que a la conjuntiva. Raramente hay que intervenirlos pues no acostumbran a llegar a un tamaño tal que produzcan síntomas por fricción. Una forma especial, denominada nevus de Ota, afecta a la piel palpebral, la conjuntiva y, ocasionalmente, también a la coroides. El melanoma palpebral maligno es extremadamente raro en el niño (véase cap. 26.2).

Traumatismos palpebrales

Las contusiones palpebrales producen con frecuencia equimosis o hematoma, especialmente en el párpado superior, con una ptosis consecuente. La hemorragia y el edema se reducen durante la primera semana y el párpado recupera su nivel si no ha habido lesión del elevador. Es importante descartar la existencia de una fractura orbitaria subyacente. Las heridas palpebrales se pueden producir por traumatismos incisos o contusos. Pueden afectar o no al reborde y requieren una reconstrucción urgente en la que habrá que tener en cuenta el afrontamiento minucioso de las dos capas palpebrales y la valoración de las pérdidas de sustancia. Cuando afecta a la parte medial, especialmente en el párpado inferior, conviene comprobar la integridad anatómica de la vía lagrimal. Tanto en las heridas como en las contusiones, hay que explorar el globo ocular en busca de erosiones, heridas penetrantes o hemorragias intraoculares.

CONJUNTIVA

Hemorragias

La causa más frecuente son los traumatismos, incluido el parto (se encuentran en el 13% de los RN, asociadas generalmente a hemorragias retinianas). También pueden aparecer en algunas conjuntivitis o asociadas a patología sistémica (discrasias sanguíneas, trastornos de coagulación).

Alteraciones pigmentarias

Nevus. Son relativamente frecuentes, aunque en muy pocas ocasiones se observan en período neonatal debido a que, en un inicio, no suelen estar pigmentados y, por ello, no son perceptibles; es por la acción de agentes externos (radiación actínica, traumatismos, inflamación) que se pigmentan. Generalmente no aparecen cambios de malignización en la edad pediátrica.

Melanosis oculi o melanocitosis ocular. Pigmentación difusa perilímbica, presente desde el nacimiento, de coloración azulada o marrón oscuro, unilateral o bilateral, asimétrica.

Nevus de Ota. Pigmentación ocular y cutánea ipsilateral.

Dermoides

Son tumores relativamente frecuentes en la infancia, formados por tejidos ajenos a la zona. Se pueden presentar de forma aislada, unilateral o bilateral, o formando parte de las alteraciones del síndrome de Goldenhar (véase cap. 3.10).

Dermoide epibulbar. Puede afectar a la córnea y la conjuntiva, de extensión y localización variables. La importancia de estas lesiones reside en la posibilidad que tienen de generar astigmatismos importantes, ambliopizantes, razón por la cual deben ser remitidos precozmente al oftalmólogo para su valoración y tratamiento. Son este tipo de dermoides los que se presentan en el síndrome de Goldenhar.

Dermolipomas subconjuntivales. Localizados en la zona temporal del globo ocular, de tejido graso, que pueden extenderse hacia la órbita (véase Fig. 3 en Lámina de color XIX).

Malformaciones vasculares

Linfangiomas. Pueden presentarse asociados a lesión orbitaria o ser aislados en la conjuntiva, en cuyo caso no suelen requerir tratamiento.

Hemangiomas. Asociados a hemangioma capilar palpebral u orbitario. Sólo requieren tratamiento si son de gran tamaño ya que pueden inducir astigmatismo por deformación del globo.

Telangiectasias. A veces inespecíficas y otras formando parte del síndrome de Sturge-Weber o del síndrome de Louis-Bar (ataxia-telangiectasia). También aparecen en la enfermedad de Kawasaki.

Conjuntivitis

Es una inflamación de la conjuntiva, sea cual sea la etiología: infecciosa: bacterias, virus, hongos, clamidias; no infecciosa: alergias (epitelio animal, ácaros, pólenes), ojo seco, agentes irritantes (colirios, humo, secreción palpebral en blefaritis).

Conjuntivitis neonatal. Inflamación de la conjuntiva durante el primer mes de vida. Afecta al 12-16% de RN. Puede ser química o infecciosa (véase cap. 2.24).

Conjuntivitis infecciosa. Puede ser de etiología bacteriana o vírica:

Conjuntivitis bacteriana. El germen más frecuente causante de conjuntivitis en los niños es el *Staphylococcus aureus*, seguido de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Cursa, según el agente causal, con hiperemia conjuntival, quemosis, edema palpebral de grado variable, secreción purulenta. El tratamiento es siempre con antibióticos tópicos.

Conjuntivitis víricas. Especialmente por adenovirus, que causan conjuntivitis epidémicas. Cursan con hiperemia y edema conjuntival, secreción mucosa o acuosa, folículos en tarso inferior, hemorragia conjuntival, formación de membranas o pseudomembranas conjuntivales, adenopatía preauricular. Aunque no existe tratamiento específico, se utilizan antibióticos tópicos para evitar una sobreinfección y, en algunos cuadros, pueden ser necesarios los colirios de corticoides. Si existen membranas deben ser eliminadas para obtener respuesta al tratamiento.

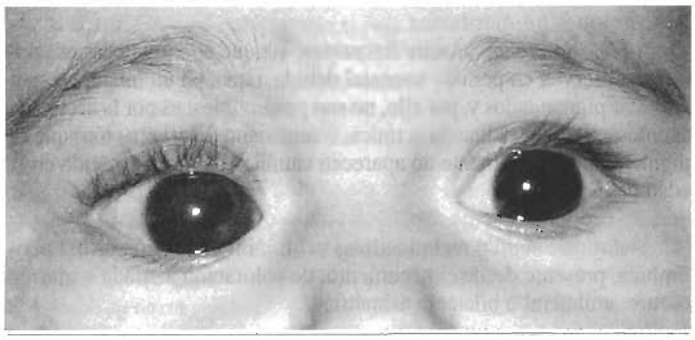


Figura 26.1.9. Megalocórnea en glaucoma del lactante.

Conjuntivitis alérgica. Se manifiesta con hiperemia conjuntival, quemosis en los procesos agudos, papilas en tarso superior, secreción mucosa (blanquecina), edema palpebral más o menos intenso, prurito, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y, en ocasiones, se acompaña de rinitis. Es bilateral pero asimétrica. Generalmente no se puede identificar el alergeno y será la anamnesis la que nos orientará sobre el agente. Es una reacción de hipersensibilidad tipo I (IgE dependiente). *Conjuntivitis alérgica estacional y perenne.* Es la más frecuente y suele existir una historia familiar o personal de atopia. No se afecta la córnea (véase Fig. 2 de Lámina de color XIX). *Queratoconjuntivitis vernal.* Afecta a niños y adolescentes, autolimitada a los 14-15 años; generalmente es perenne y más frecuente en climas cálidos y secos. Cursa con afectación corneal (queratitis punctata superficial, úlcera corneal) y acúmulos de eosinófilos en limbo corneo-escleral (nódulos de Tranta), razón por la cual el paciente presenta fotofobia y dolor. *Queratoconjuntivitis papilar gigante.* En portadores de lentes de contacto, prótesis, suturas o cicatrices del globo ocular.

Tratamiento. Debe estar dirigido a adoptar las medidas ambientales necesarias, realizar higiene palpebral, antihistamínicos de triple acción (antihistamínica, inhibición de eosinófilos, estabilizador de membrana), corticoides tópicos en pulsos y antihistamínicos vía oral y nasal. La aplicación de frío local es muy eficaz para disminuir la inflamación, y la administración de lágrimas artificiales sin conservantes es imprescindible para la protección de la superficie ocular. Corresponde al inmunoalergólogo establecer la indicación de inmunoterapia.

CÓRNEA

Alteraciones del tamaño

Megalocórnea. Diámetro superior a 11 mm al nacimiento, 12,5 mm a partir del año. Puede ser una anomalía aislada sin más implicaciones patológicas, o deberse a un aumento de la presión intraocular (glaucoma congénito, Fig. 26.1.9).

Microcórnea. Diámetro inferior a 8,5 mm al nacimiento, 10 mm a partir del año. Puede ser una anomalía aislada o asociada a otras alteraciones oculares (microftalmia u otras malformaciones del segmento anterior).

Queratoglobo. Adelgazamiento generalizado y protrusión anterior de la córnea, con diámetro normal. Es una alteración bilateral, AR.

Alteraciones de la transparencia

Leucoma. Opacidad corneal secundaria a úlceras infecciosas (herpes, rubéola) o neurotróficas (neuropatía sensitiva), traumatismos, intervenciones quirúrgicas.

Esclerocórnea. Opacidad corneal congénita (córnea blanca) de extensión variable, no progresiva, en la que no se visualizan los límites de la córnea, unilateral o bilateral.

Edema corneal. Puede ser localizado o difuso. Puede ser debido a traumatismos o a aumento de presión intraocular.

Estrías o roturas de la membrana de Descemet. Pueden ser producidas por aumento de la presión intraocular (glaucoma congénito), en este caso son horizontales, o por traumatismo obstétrico (fórceps), en este caso son verticales. En algunas ocasiones quedará un leucoma residual.

Depósitos corneales. En enfermedades metabólicas, dando lugar a una turbidez corneal progresiva.

Degeneración cálcica. Secundaria a enfermedades sistémicas (asociadas a hipercalcemia) u oculares (inflamación crónica del segmento anterior del globo ocular, como la uveítis anterior en artritis reumatoide juvenil).

Distrofias corneales hereditarias. Pueden manifestarse en el nacimiento o más tardíamente. Suelen ser bilaterales y con antecedentes familiares.

Dermoide epibulbar. Tumor sólido congénito (coristoma), único o múltiple, que suele localizarse en la zona inferotemporal de la córnea, de tamaño variable. En algunos casos es necesaria la exéresis con finalidad funcional y, en otras, sólo estética. Es frecuente su asociación con el síndrome de Goldenhar. *Tratamiento.* Suele ser quirúrgico, dependiendo del grado de afectación de la agudeza visual.

Queratocono

Es una ectasia corneal progresiva caracterizada por un adelgazamiento central y una deformación cónica de la córnea, que se manifiesta con un aumento progresivo del astigmatismo y una pérdida visual. Puede ser uni o bilateral. Es más frecuente en las mujeres y generalmente se manifiesta en la adolescencia. Puede cursar con episodios de edema corneal (*hydrops*). Se ha asociado a: síndrome de Down, síndrome de Ehler-Danlos, síndrome de Marfan, enfermedad de Addison, neurofibromatosis y a pacientes afectos de conjuntivitis alérgicas. *Tratamiento.* Inicialmente, con lentes de contacto rígidas para corregir el defecto refractivo y frenar el avance de la enfermedad. En los casos avanzados debe realizarse una queratoplastia.

Queratitis infecciosa

La infección corneal tiene diferentes formas de presentación, desde una afectación epitelial superficial leve, hasta una úlcera que puede progresar a la perforación, dependiendo del germen causante. Son características las úlceras dendríticas del herpes, los infiltrados estromales de las queratitis adenovíricas o las úlceras marginales por estafilococo. Cursan con hiperemia conjuntival, fotofobia, sensación de cuerpo extraño o dolor, lagrimeo, edema palpebral, descenso de la agudeza visual si la lesión es central y puede haber secreción si se acompañan de conjuntivitis. Siempre es necesario el estudio con tinción de fluoresceína y rosa de bengala, a la lámpara de hendidura. La queraconjuntivitis flictenular se describe en la tuberculosis (véase cap. 8.3). Véase la Figura 1 de Lámina de color XIX. La queratomalacia es propia de la avitaminosis A (véase Fig. 5 de Lámina de color XIX). El *tratamiento* dependerá del germen causal (antibióticos tópicos en las bacterianas, aciclovir tópico en las herpéticas)

Síndromes de clivaje de la cámara anterior

Llamados también *disgenesia mesodérmica de iris y córnea*, cursan con anomalía de la córnea, del iris y del ángulo iridocorneal, con diferentes formas de presentación, según afecten a la zona central, la periférica o ambas, más o menos graves, unilaterales o bilaterales, y asimétricas. Son debidos a una alteración en el desarrollo embrionario del segmento anterior del globo ocular. El tratamiento depende de las manifestaciones y la pauta terapéutica debe ser personalizada para cada caso.

Embriotoxon posterior. Es la forma más leve. Consiste en un engrosamiento de la línea de Schwalbe. Puede cursar con glaucoma congénito.

Anomalía de Axenfeld. AD. Presenta adherencias del iris al embriotoxon posterior. Puede producir distorsión pupilar y glaucoma en el 50% de los casos.

Anomalía de Rieger. AD, presenta adherencias iridocorneales amplias, con áreas de hipoplasia iridiana, distorsión pupilar, corectopía y policoria. Puede provocar glaucoma en el 50% de los casos, en general a partir de los 5 años de edad. Cuando se asocia a alteraciones dentales (microdontia, anodontia) o faciales (hipoplasia maxilar) se denomina síndrome de Rieger (véase cap. 3.10).

Queratocono posterior. Adelgazamiento posterior de la córnea, generalmente unilateral y no progresivo. Poca repercusión en la agudeza visual.

Anomalía de Peters. Defecto del endotelio y adelgazamiento estromal variable en la córnea central con adherencias del iris al borde del defecto, con afectación del cristalino de grado variable. Puede ir asociado a anomalías iridocorneales periféricas similares a la anomalía de Axenfeld. Se asocia a glaucoma congénito o más tardío en el 50% de los casos.

Estafiloma corneal. Es la forma más grave, ya que la córnea está muy adelgazada, ectásica y protruye entre los párpados.

CRISTALINO

Cataratas congénitas e infantiles

Las cataratas congénitas o infantiles representan una amenaza para la visión y son un problema mucho más importante que en el adulto por su potencial en inhibir o detener la maduración y desarrollo visual normal en el niño, y por la mayor complejidad en el tratamiento. En los países desarrollados la catarata congénita es responsable del 3 al 12% de todos los casos de baja visión y corresponde aproximadamente a 6 de cada 100.000 niños. La incidencia es de 1 de cada 250 RN vivos, pero no todas requieren un tratamiento quirúrgico. El pronóstico visual está relacionado con la edad del paciente en el momento del diagnóstico, la precocidad del tratamiento quirúrgico y la rehabilitación óptica, y el cumplimento en la rehabilitación de la ambliopía.

Etiología. La etiología de las cataratas congénitas en los países desarrollados ha sido estable en las últimas décadas, excepto en la disminución o desaparición de la catarata por rubéola. En el 50% de los casos la etiología es desconocida, probablemente tratándose de nuevas mutaciones. La mayoría de cataratas unilaterales suelen ser idiopáticas, aunque algunos estudios recientes las relacionan con algún grado de persistencia fetal. En el 50% restante la etiología es conocida, tratándose mayoritariamente de cataratas bilaterales. Entre el 27 y el 39% son genéticamente determinadas (con o sin patología ocular o sistémica asociada). En este grupo destacan las cataratas familiares, las asociadas a galactosemia o a síndrome de Down. El grupo restante corresponde a las cataratas secundarias a tóxicos, uveítis y traumatismos.

Signos y síntomas. Dependerán del grado de densidad de la catarata, momento de aparición y uni o bilateralidad. En el RN y lactante:

Leucocoria o pupila blanca: cuando las cataratas son densas, el diagnóstico es fácil y más precoz que en otras formas de presentación (véase Fig. 7 en Lámina de color XIX). Hay que hacer el diagnóstico diferencial con todas las causas de leucocoria. Ausencia de reflejo rojo de fondo de ojo. Cuando existe una catarata, desaparece el reflejo rojo y se observa la pupila negra. Nistagmus: si las cataratas son congénitas, bilaterales y densas, inhibiendo la maduración visual, el nistagmus aparecerá a partir del tercer mes de vida. Implica un importante déficit visual. Dificultad en el contacto visual, mala fijación o falta de seguimiento visual.

Al partir del primer año de vida hay que considerar otras manifestaciones clínicas: estrabismo, ocasionado por el trastorno sensorial. Puede aparecer en las cataratas uni o bilaterales. Disminución en la agudeza visual. Problemas en la escolaridad.

Exploración. Establece el grado de afectación de la agudeza visual y, si se trata de una catarata que requiere tratamiento quirúrgico. Debe incluir prueba de agudeza visual, adecuada a cada edad. Exploración en la lámpara de hendidura, en los niños más mayores y colaboradores. Examen del reflejo rojo de fondo, sin y con dilatación de pupila: en los lactantes y edad infantil no es posible la exploración en la lámpara de hendidura y, por tanto, este método de exploración es de gran utilidad, no tan solo para el diagnóstico, sino también para valorar la densidad y morfología de la catarata. Refracción bajo cicloplejía. Si la refracción es posible, significa que la catarata es poco densa. En las cataratas unilaterales, para la valoración del implante de lente intraocular es importante conocer la refracción del ojo sano. Fondo de ojo. Para descartar anomalías asociadas. Ecografía B. En los casos en que no es posible explorar el fondo de ojo por la densidad de la catarata, la ecografía es obligada para descartar patología del polo posterior, y hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades. Biometría y queratometría para el cálculo de la lente intraocular a implantar. Suele realizarse en quirófano bajo anestesia general, previa intervención de la catarata.

Morfología. Afecta al pronóstico visual y puede dar la clave de la etiología y edad de aparición y, en algunos casos, sugiere patrón de herencia:

Cataratas con afectación de todo el cristalino. Total. Fácilmente diagnosticable por la leucocoria. Se relaciona con algunos casos de cataratas familiares, en enfermedades metabólicas agudas y en algún síndrome de Down.

Morganiana. Poco frecuentes. Las zonas más externas de la catarata se liquifican y, aparece un líquido lechoso y queda el núcleo central, que se mueve con el movimiento de la cabeza del niño.

Membranosa. Representa distintos estadios de reabsorción de la lente con fusión, finalmente, de las cápsulas anterior y posterior. Aparece en el síndrome de Lowe, de Hallermann-Steiff y cataratas traumáticas.

Cataratas de afectación central. Lamelar o zonular. Forma común de presentación en la infancia. El núcleo cristaliniano es claro pero rodeado por una o más capas opacificadas. Aunque inicialmente no suelen ser quirúrgicas porque acostumbran a permitir una visión aceptable, tienen tendencia a aumentar en densidad. Están relacionadas con un patrón de herencia AD.

Pulverulenta. Formadas por múltiples puntos finos, raramente afectan a la visión y no son progresivas. Generalmente son idiopáticas pero se han relacionado también con la galactosemia, hipoglucemia, hipocalcemia y, en algún caso son familiares.

Nucleares. Opacidad del núcleo embrionario o fetal similar a la catarata lamelar. A veces están asociadas a microftalmía y se han relacionado con patrón de herencia AD.

En gota de aceite. Clásicamente asociada a galactosemia (véase cap. 12.18), suele regresar tras instauración de la dieta.

Cortical. Es muy poco frecuente en la infancia.

Cerúlea. Múltiples puntos rojizos, con poca repercusión en la visión. Relacionada con el síndrome de hiperferritinemia.

Cataratas con afectación anterior. Polar anterior. Se trata de un punto fino blanco en la cápsula anterior del cristalino, justo en el eje visual. Son visibles sin microscopio por lo que se diagnostican precozmente al nacimiento. Nunca afectan por sí mismas a la visión y, por lo tanto, no requieren tratamiento quirúrgico. Están asociadas a anisometropía y por eso hay que controlarlas.

En placa. Asociadas a persistencia de la membrana pupilar.

Piramidales. De tamaño superior a la polar anterior se extiende, tal y como su nombre indica, como una pirámide hacia la cámara anterior. Suele ser progresiva y requerir tratamiento quirúrgico.

Subcapsular anterior. Son secundarias a uveítis, traumatismos o irradiación.

Lenticono anterior. Asociada al síndrome de Alport (véase cap. 20.5).

Cataratas con afectación posterior. Mittendorf's dot. Representa el resto embrionario del cabo distal de la arteria hialoidea. Es el estadio más leve de persistencia de la vasculatura fetal. Aparece como una pequeña opacidad nasal en la cápsula posterior del cristalino. Inicialmente no afecta a la visión pero puede progresar.

Lenticono posterior. Adelgazamiento de la cápsula posterior que resulta en una protrusión central en forma de cuenco hacia el vítreo. Suele ser progresivo e incluso terminar en catarata total.

Subcapsular posterior. Opacidad subcapsular en placa, que se ha encontrado en casos de distrofia miotónica (véase cap. 24.7), galactosemia, síndrome de Turner, enfermedad de Fabry y secundaria a traumatismo o inflamación intraocular.

Puntiformes. Múltiples puntos en ecuador sin implicación en la visión. Diagnosticadas en las madres portadoras del síndrome de Lowe.

Tratamiento. Está condicionado por la edad del paciente: *antes de los 6 meses de vida.* Lensectomía por vía limbar, dejando resto capsular suficiente para un implante de lente intraocular en un segundo tiempo. Para la corrección óptica se utilizan lentes de contacto de silicona, que suelen ser muy bien toleradas a esta edad, o gafas. Alrededor de los 2 años de edad, se puede valorar un implante secundario de lente intraocular en sulcus, siempre dependiendo de la biometría a esa edad. *Después de los 6 meses de vida.* Aspiración de la catarata con implante de lente intraocular en el saco capsular. La potencia de la lente debe ser tal que deje una hipermetropía residual ya que debemos tener en cuenta el crecimiento miópico con la edad. Se trata siempre la cápsula posterior para evitar la opacificación secundaria. En los niños más pequeños se realiza en la misma intervención capsulotomía posterior y vitrectomía anterior, bien por vía limbar o por pars plana. En los niños mayores y en los buenos colaboradores se podrá practicar más adelante una capsulotomía posterior con láser Yag. Para la corrección óptica residual se utilizan gafas bifocales.

En el seguimiento posterior, hay que tener siempre en cuenta la rehabilitación de la ambliopía, especialmente en las cataratas monoculares, una actualización constante de la corrección óptica, la vigilancia de la presión intraocular para detección del glaucoma secundario, como complicación más frecuente, y examen de fondo de ojo.

Subluxación del cristalino. Ectopia lentis

Se trata de un desplazamiento del cristalino de su lugar original, que suele ser progresivo y bilateral (excepto en los casos por traumatismos). Clínicamente se acompaña de baja visión por defectos de refracción importantes (generalmente miopía y astigmatismo), diplopía monocular, y en el examen en la lámpara de hendidura se suele observar iridodonesis (movimiento de temblor del iris), visualizándose el ecuador del cristalino y la zónula. Siempre debe realizarse un estudio sistémico por la posible asociación a patología sistémica: *ectopia simple.* Es bilateral y simétrica, con desplazamiento progresivo temporal del cristalino, y puede asociarse a glaucoma. Es AD. *Marfan.* Entre el 50 y el 80% de los niños afectos de síndrome de Marfan pueden tener subluxación del cristalino. Es bilateral y hacia el lado temporal. Existe riesgo de desprendimiento de retina, sobre todo en los ojos con elevada longitud axial (véase cap. 13.10). *Homocistinuria.* En aproximadamente el 90% de los niños afectos de este síndrome hay subluxación progresiva del cristalino bilateral e inferiormente (véase cap. 12.7). *Weill-Marchesani.* La subluxación es progresiva en la edad juvenil tardía o en el adulto, y aparece aproximadamente en el 90% de los casos.

El tratamiento es en un principio conservador pero, dependiendo de la gravedad de la clínica y del grado de subluxación, puede practicarse una lensectomía.

GLAUCOMA

Es una patología ocular rara en la edad pediátrica pero que puede ser extremadamente grave; supone el 5-18% de las cegueras infantiles. Así como en el adulto el aumento de la presión intraocular es poco sintomático y suele detectarse en revisiones rutinarias, el glaucoma en el niño presenta signos y síntomas muy llamativos que se relacionan con las características propias del ojo del niño: baja rigidez corneal: megalocórnea (Fig. 26.1.9), astigmatismo, distensión del limbo; baja rigidez escleral: miopización, buftalmos, excavación papilar profunda (a veces reversible); si la hipertensión se instaura bruscamente: edema corneal, fotofobia, epífora, rupturas de Descemet (estrías de Haab, patognomónicas); función visual en fase de desarrollo: siempre puede haber un componente de ambliopía por deprivación debida a opacidad corneal o por anisometropía.

Si el diagnóstico y tratamiento precoces son importantes en todas las formas de glaucoma, en el caso del niño son fundamentales para evitar secuelas irreversibles.

Glaucoma congénito primario de ángulo abierto

Incidencia: 1/10.000 RN vivos. 2/3 bilateral. 2/3 varones. Suele ser esporádico, aunque en algunos casos es AR. Está presente al nacimiento en el 25% de los casos, en el 80% antes del año de edad.

Se debe a una detención en el desarrollo embriológico del ángulo iridocorneal. La precocidad de esta detención y la amplitud de la zona afectada determinarán la gravedad de la enfermedad y la edad de presentación, lo cual tiene importantes implicaciones pronósticas:

- Cuando está presente al nacimiento (*glaucoma neonatal*) supone un defecto grave del desarrollo del ángulo. Predominan los signos corneales (edema, megalocórnea). El pronóstico visual es muy malo (70-80% ceguera legal) debido a opacidades corneales cicatriciales, daño papilar y ambliopía.
- Cuando se presenta a partir del primer mes (*glaucoma del lactante e infantil*), el intervalo libre de síntomas significa que el ángulo es algo permeable, por lo que el pronóstico quirúrgico es mejor. Se presenta de forma aguda o subaguda con megalocórnea, epífora, blefaroespasmo y edema corneal leve. Los resultados visuales son claramente mejores (5-10% ceguera legal, 70-80% AV > 0,4).

Glaucoma juvenil primario de ángulo abierto

Debut a partir de los 4 años, algunos autores lo consideran una forma precoz del glaucoma crónico simple del adulto. A esta edad el globo ocular ya presenta las características del adulto, por lo que no aparecen las manifestaciones corneales propias de las formas más precoces; presenta pocos síntomas: cefaleas, miopización. Con frecuencia el signo de alarma es una excavación papilar > 0,4 o asimétrica. El tratamiento tópico juega un papel importante, aunque la mayoría acaban precisando tratamiento quirúrgico.

Glaucoma asociado a patología ocular

Síndrome de Peters, síndrome de Rieger (véase cap. 3.10), síndrome de Axenfeld, aniridia, persistencia de vítreo primario hiperplásico.

Glaucoma asociado a patología sistémica

Sturge-Weber: puede presentar anomalías angulares similares al glaucoma congénito primario, o deberse al aumento de presión epiescleral secundario a la malformación vascular (véase cap. 23.24). *Neurofibromatosis tipo I:* puede deberse a anomalías angulares similares al glaucoma congénito primario, alteraciones del iris o infiltración del trabéculo por tejido neurofibromatoso (véase cap. 23.24). *Homocistinuria, síndrome de Marfan:* por bloqueo del cristalino subluxado. *Rubéola, síndrome de Lowe, cromosomopatías, etc.*

Glaucoma infantil secundario

Afaquia, tumores, inflamaciones, traumatismos, retinopatía del prematuro cicatricial grave.

Terapéutica

Tratamiento médico. En las formas precoces se utiliza de forma transitoria para mejorar la transparencia corneal de cara a facilitar el tratamiento quirúrgico. En las formas juveniles y en algunos glaucomas secundarios juega un papel importante, ya que puede permitir retrasar años la indicación quirúrgica. Hay múltiples opciones, aunque en niños se dan unas limitaciones específicas: betabloqueantes con frecuencia inducen broncoespasmo. Alfa-adrenérgicos: con gran frecuencia provocan somnolencia en niños. Parasimpaticomiméticos: muy útiles en el preoperatorio de la cirugía angular. Prostaglandinas: experiencia corta, útiles en glaucoma juvenil. Inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía tópica o general.

Tratamiento quirúrgico. Comprende: goniotomía, técnica de elección en el glaucoma congénito. Trabeculotomía: indicada cuando la falta de transparencia corneal impide realizar la anterior. Trabeculectomía: en general es preferible practicarla con mitomicina C, ya que en niños el

índice de fracasos por la reacción cicatricial es muy elevado. Implantes de drenaje (Molteno, Ahmed). Procedimientos ciclodestructivos: ciclofotocoagulación transescleral con láser de diodo.

Tratamiento de la ambliopía. Debe intentarse en todas las formas unilaterales o asimétricas.

IRIS

Aniridia

La aniridia corresponde a una hipoplasia congénita del iris, en muchas ocasiones asociada a otras alteraciones oculares (catarata, glaucoma, nistagmus, hipoplasia foveal), que cursa con insuficiencia límbica (fallo de las *stem cells*), la cual da lugar a lesiones corneales: defecto epitelial y vascularización. Todo ello provoca un déficit visual importante y fotofobia. Existen dos formas de presentación: familiar: AD, de expresividad variable; esporádica: con frecuencia asociada al tumor de Wilms (véase cap. 19.7). También puede cursar con retraso mental, dismorfia craneofacial, microcefalia.

Coloboma

Ausencia parcial de tejido iridiano, sectorial, generalmente del cuadrante infero-nasal, debido a un cierre incompleto de la hendidura fetal de la copa óptica. Puede ser unilateral o bilateral, aislada o asociada a coloboma de cuerpo ciliar, coroides, retina y nervio óptico. Se han descrito asociadas a trisomías 13 y 18, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter y síndrome de Aicardi, Goldenhar, Warburg, Rubistein-Taybi, CHARGE (véase cap. 3.10), así como por efecto de fármacos teratogénicos.

Persistencia de membrana pupilar

Presencia de fibras pigmentadas que parten del estroma iridiano y atraviesan la pupila debidas a una reabsorción incompleta de la red vascular fetal. Son relativamente frecuentes y asintomáticas.

Quistes iridianos

De etiología desconocida, pueden ser pigmentados o no pigmentados. Son de localización variable (borde pupilar, epitelio posterior del iris, libres) y generalmente estables, aunque pueden crecer y dar lugar a glaucoma y pérdida visual.

Nódulos iridianos

Nódulos de Lisch: lesiones melanocíticas, múltiples, que aparecen en la neurofibromatosis, generalmente a partir de los 6 años de edad. *Xantogranuloma juvenil:* puede presentarse como un nódulo iridiano (proliferación histiocitaria benigna, de coloración amarillenta) o como una infiltración difusa (heterocromía). Suele producir hipema espontáneo y recidivante, el cual, sin tratamiento, puede dar lugar a glaucoma. En ciertos casos las lesiones oculares preceden a las cutáneas. En el 85% de los casos se manifiestan antes del año de edad y en el 64%, antes de los 7 meses. *Manchas de Brushfield:* hiperplasia del estroma iridiano. Muy frecuentes en los pacientes afectos de síndrome de Down (véase cap. 3.7).

Alteraciones pigmentarias

Heterocromía: alteración pigmentaria del iris, sectorial o difusa. No suele tener trascendencia patológica, a excepción de los casos que se presentan dentro del síndrome de Claude Bernard-Horner. Se debe realizar diagnóstico diferencial con procesos infiltrativos neoplásicos y con el xantogranuloma juvenil. *Nevus iridiano:* tumor pigmentado, más o menos sobreelevado, congénito, que puede pasar desapercibido en los primeros años de vida. No suele malignizar.

UVEÍTIS

Es la inflamación de la úvea, que está compuesta por el iris, cuerpo ciliar y coroides. Es una patología con una incidencia baja en la población infantil pero que hay que conocerla por sus complicaciones graves. Se clasifica en anterior, intermedia y posterior según las estructuras anatómicas que están afectadas. También, según su etiología, en infecciosas o no infecciosas, siendo estas últimas, las de estirpe inmunitaria, las más frecuentes en la población infantil.

Uveítis anterior

Es la más frecuente en la infancia. La forma aguda se caracteriza por la presentación brusca de dolor, fotofobia y disminución de la visión, con congestión conjuntival, ciliar y miosis. La forma crónica es muy poco sintomática. En la lámpara de hendidura se aprecian células y proteínas flotando en cámara anterior (fenómeno de Tyndall) que, si es muy abundante, puede depositarse en la parte inferior formando un nivel (hipopión). Pueden verse exudados endoteliales y sinequias iridocorneales o iridocristalinianas (véase Fig. 6 en Lámina de color XIX). El tratamiento consiste en corticoides tópicos y midriáticos, en ocasiones puede ser necesario asociar corticoides orales o inmunosupresores. La etiología más referida es la artritis idiopática juvenil ANA +, en la forma oligoarticular, en la que la incidencia de uveítis anterior es del 16-20%. Es una uveítis de tipo crónico, por lo que la falta de sintomatología obliga a realizar un protocolo establecido de control por el oftalmólogo cada 3- 6 meses, que incluye valoración de la agudeza visual y exploración en la lámpara de hendidura para detectar signos de uveítis. La cronicidad del proceso y las complicaciones graves oculares como la catarata, glaucoma, vitreítis, que aparecen con frecuencia obliga a un seguimiento estricto y a un manejo multidisciplinario con el servicio de reumatología, que debe controlar el tratamiento inmunosupresor, que en la mayoría de niños será prescrito. La espondilitis anquilopoyética HLA B27 en niños también es causa de uveítis anterior.

Uveítis intermedia o pars planitis

Se presenta en niños más mayores con *miodesopsias* (moscas volantes) y disminución de agudeza visual si hay vitreítis o afectación de la mácula. Generalmente no se encuentra la etiología, aunque está referida la implicación con la esclerosis múltiple. El tratamiento con corticoides subtenonianos mejora el cuadro clínico en la mayoría de los casos.

Uveítis posterior (coroiditis o coriorretinitis)

La *toxoplasmosis* es la etiología más frecuente. Provoca lesiones bien delimitadas de inflamación coriorretiniana, normalmente autolimitadas a 6-8 semanas que, al cicatrizar, dejan áreas de atrofia con mayor o menor repercusión visual en función del tamaño y la localización (véase Fig. 8 de Lámina de color XIX). Las recurrencias son frecuentes, y pueden aparecer en el borde de lesiones antiguas o a distancia. Cuando las lesiones son extensas y van acompañadas de una gran reacción inflamatoria pueden provocar complicaciones graves como desprendimiento de retina, neovascularización o hemorragias vítreas. Se puede presentar de forma congénita o adquirida. En las formas congénitas la coriorretinitis se presenta en el 80% de los casos, y afecta a la mácula en más de la mitad. Puede estar presente al nacimiento o aparecer durante los primeros años de vida, por lo que se aconseja controlar periódicamente a estos niños durante al menos 6 años. Las formas adquiridas presentan afectación ocular en un 2-3% de los casos, en retina periférica en más del 60%.

El *tratamiento* está indicado en las formas neonatales y en los casos en que la lesión amenace la visión; consigue reducir el tamaño de la lesión pero no acorta el curso clínico ni evita las recurrencias (véanse caps. 2.25 y 10.13).

Las coriorretinitis por *Toxocara* también son posibles en la infancia.

RETINA

Distrofias retinianas

Son enfermedades transmitidas genéticamente que afectan a los fotorreceptores retinianos (conos y/o bastones) o al epitelio pigmentario de la retina. La clínica y la edad de presentación son variables, aunque suelen provocar defectos visuales importantes. Aunque no existe tratamiento para ninguna de ellas, es importante realizar el diagnóstico para conocer el pronóstico y poder ofrecer consejo genético. Las pruebas electrofisiológicas (electrorretinograma ERG, potenciales evocados visuales PEV y electrooculograma EOG) serán útiles en el diagnóstico.

Amaurosis congénita de Leber. Es la más grave y más precoz de las distrofias retinianas. La ceguera ya se manifiesta normalmente en el nacimiento; se asocia a nistagmus, fotofobia y hipermetropía elevada. El aspecto del fondo de ojo acostumbra a parecer normal inicialmente, las alteraciones aparecen en el transcurso de la evolución de la enfermedad y consisten en zonas de atrofia y granulaciones coriorretinianas periféricas. El ERG típicamente está abolido. La herencia suele ser AR. Suele ser aislada, aunque raramente puede asociarse a anomalías del SNC, renales, esqueléticas y endocrinas.

Retinitis pigmentaria. Es una distrofia de bastones, aunque con el tiempo se afectan también los conos y el epitelio pigmentario de la retina. La mayoría de los pacientes inician síntomas en la adolescencia o en la edad adulta. El síntoma más común es la hemeralopía (ceguera nocturna); con el tiempo se produce una reducción concéntrica del campo visual, conservando la AV central hasta fases avanzadas de la enfermedad. En el fondo de ojo se aprecian acúmulos pigmentarios de distribución difusa en periferia media y progresivos. El ERG está abolido. Puede presentarse de forma esporádica o siguiendo un patrón de herencia AD, AR o ligado al cromosoma X. Hay varios síndromes que se asocian con retinitis pigmentaria, como la acantocitosis (síndrome de Bassen), los síndromes de Ahlström, Refsum, Bardet-Bield, Cockayne, Friedrich y Usher, así como mucopolisacaridosis.

Distrofia de conos. La forma estacionaria se caracteriza por la ausencia de conos desde el nacimiento. Los niños presentan una baja visión, nistagmus pendular, acromatopsia y fotofobia. La oftalmoscopia puede mostrar alteraciones en la mácula.

Enfermedad de Stargardt. Distrofia macular AR, se manifiesta entre los 6 y 20 años. Se inicia con una pérdida insidiosa de agudeza visual sin alteraciones oftalmoscópicas. Posteriormente la mácula adquiere un aspecto atrófico que se va extendiendo a la vez que va disminuyendo la AV para estabilizarse entre la 3ª y 5ª décadas. En la edad adulta puede asociarse a numerosos puntos amarillentos en polo posterior y zona media de la retina (*fundus flavimaculatus*). El ERG es normal.

Distrofia viteliforme o enfermedad de Best. Es una enfermedad AD, uni o bilateral, que afecta al epitelio pigmentario de la retina. Se inicia entre los 4-10 años y es lentamente progresiva. En las primeras fases se aprecia una pigmentación amarillenta de la mácula sin afectación visual. Posteriormente aparece una maculopatía característica en forma de "yema de huevo" con disminución moderada de la visión. Con el tiempo se produce la "desorganización de la yema" por rotura o hemorragias, con agudeza visual muy afectada.

Distrofias vitreorretinianas. Afectan a la retina superficial y al vítreo. Comprenden la retinosquisis juvenil, la distrofia de Goldmann-Favre, la enfermedad de Stickler, la enfermedad de Wagner y la vitreorretinopatía exudativa familiar. Es frecuente el desprendimiento de retina secundario a las tracciones vítreas.

Enfermedad de Coats

Enfermedad retiniana idiopática que se caracteriza por anomalías vasculares periféricas de tipo telangiectasia asociadas a una intensa exudación subretiniana que puede llegar a adquirir un aspecto tumoral; puede dar lugar a hemorragias vítreas y a desprendimiento de retina. Puede presentarse precozmente y los síntomas dependerán de la edad del diagnóstico. En los niños pequeños se suele presentar con leucocoria o estrabismo. En niños mayores es la disminución de la agudeza visual la que lleva a la consulta. Es importante el diagnóstico diferencial con otras causas de leucocoria. La terapia es generalmente insatisfactoria si el proceso está muy avanzado. Consiste en crioterapia o fotocoagulación con láser de los vasos telangiectásicos para reducir la exudación, aunque suelen producirse recidivas.

Retinopatía del prematuro

Es una retinopatía vasoproliferativa que se da en prematuros debido a una anomalía en la maduración de la vascularización retiniana. Los aspectos básicos han sido expuestos en el capítulo de prematuridad, así como las normas para su cribado (véase cap. 2.4). El papel de la oxigenoterapia en el RN se ha revisado en el capítulo 2.15. Aquí se recuerdan los datos oftalmológicos de mayor interés pediátrico.

Clasificación internacional. Tiene en cuenta tres criterios:

Situación: zona I: alrededor del polo posterior; zona II: desde zona I hasta ecuador del globo; zona III: desde ecuador hasta ora serrata.

Extensión: se divide la circunferencia en sectores horarios, lo que permite localizar las lesiones y cuantificar la extensión.

Estadios: 1) línea de demarcación clara entre retina vascular y avascular; 2) *shunt* de tejido mesenquimal blanquecino-rosado, ligeramente sobreelevado; 3) *shunt* de tejido neovascular que infiltra el vítreo; 4) desprendimiento parcial de retina; 4) desprendimiento total de retina con tejido fibrovascular retrolental (*fibroplasia retrolental*); "plus" (+): tortuosidad vascular en el polo posterior. Es un signo de severidad que puede darse en cualquier estadio, y que indica actividad del proceso.

La mayor parte de los casos con estadio 1 y 2 regresan espontáneamente pero, cuando se alcanza un estadio 3+, se calcula que más del 50% de los casos evolucionarán a 4 y 5: es el *estadio umbral*, en el que está indicado realizar tratamiento para detener el proceso. Su incidencia oscila entre el 3 y el 6% de los prematuros con peso inferior a 1.500 g. La *exploración* se realiza bajo midriasis farmacológica, intentando reducir los efectos secundarios de los colirios midriáticos utilizándolos a baja concentración y reduciendo el paso a la vía lagrimal mediante presión sobre el saco lagrimal o manteniendo los párpados abiertos unos segundos tras la instilación (recordar que el paso a vía lagrimal favorece la absorción sistémica que, en el caso de la fenilefrina, puede provocar taquicardia, HTA). La pauta más extendida consiste en utilizar ciclopentolato 0,5% y fenilefrina 2%, dos instilaciones separadas por 5 minutos; se puede explorar a los 30 minutos de la última instilación. Se utiliza oftalmoscopio indirecto, y a veces puede ser útil para observar la periferia retiniana mantener la abertura palpebral de una forma mecánica (blefarostato). La primera exploración hay que realizarla a las 4-6 semanas de vida: en este momento no se nos escapa ningún caso en estadio superior a 2, por lo que no es necesario hacerlo antes. El seguimiento posterior será más o menos frecuente en función de los hallazgos de la primera exploración, y debe mantenerse hasta que alcance el estadio umbral o se confirme la resolución espontánea de las anomalías.

Tratamiento. Actualmente se tiende a tratar los casos en estadio preumbral ya que, aunque los resultados son discretamente mejores, se evita el riesgo de superar el umbral (estadio post-umbral), en que los resultados anatómicos y funcionales del tratamiento son claramente peores. Consiste en la ablación de la retina avascular mediante fotocoagulación con láser. Cuando se realiza en el momento adecuado, consigue buenos resultados anatómicos y funcionales en más del 90% de los casos. Si se alcanza el estadio 4 ó 5, puede intentarse el tratamiento quirúrgico del desprendimiento de retina (cirugía extraescleral o vitrectomía), aunque el pronóstico quirúrgico es malo.

Vítreo primario hiperplásico persistente

También denominado *persistencia vascular fetal* (PVF), consiste en una anomalía congénita del desarrollo del vítreo primario y del sistema vascular hialoideo, que puede presentarse en distintos grados: membrana pupilar persistente, presencia de vasos iridohialoideos, persistencia del lecho fibrovascular posterior del cristalino, *Mittendorf dot*, persistencia de la arteria hialoidea, papila de Bergmeister, displasia de papila. En la forma más grave hay una membrana de extensión y grosor variable traccionando de los procesos ciliares conectada al sistema vascular hialoideo, asociado a catarata. El ojo es casi siempre microftálmico. Suele ser unilateral, aunque también se puede presentar afectando a los dos ojos. Las *indicaciones del tratamiento quirúrgico* son principalmente para prevenir las complicaciones de glaucoma o hipotonía por tracción del cuerpo ciliar, segundo por estética (evitar la leucocoria) y tercero para intentar recuperar agudeza visual, ya que el pronóstico en estos casos no es alentador.

Retinoblastoma

Es el tumor intraocular maligno más frecuente en la infancia, con una incidencia de 1/20.000. La edad media al diagnóstico es de 18 meses.

Puede ser: a) *hereditario:* 40% de los casos. Se debe a una doble mutación en el gen RB1: la primera se produce en la línea germinal, y puede ser familiar (10%) o por mutación *de novo* (30%); la segunda mutación se produce en la línea tisular. Se caracteriza por su debut precoz (12 meses) y por ser bilateral y múltiple. Puede asociarse a otros tumores (pinealoma, sarcoma de partes blandas, osteosarcoma, melanoma cutáneo); b) *esporádico:* 60% de los casos. Las dos mutaciones se producen en la línea tisular y, por tanto, el tumor no será transmitido genéticamente. Suele ser un tumor único y más tardío (24 meses).

Se presenta clínicamente con leucocoria en el 60-70% de los casos; el resto se diagnostican por sus manifestaciones secundarias: estrabismo (20%), heterocromía de iris, hipema espontáneo, celulitis preseptal. El diagnóstico debe realizarse por oftalmoscopia (véase Fig. 2 de Lámina de color XII), aunque los métodos de diagnóstico por imagen (fotografía, ecografía, TC y RM) son necesarios para detectar las calcificaciones (patognomónicas) y delimitar su extensión. La biopsia mediante punción tumoral está contraindicada por el riesgo de diseminación.

Las nuevas modalidades terapéuticas han conseguido mejorar la supervivencia, que actualmente se sitúa en el 90%. El tratamiento debe ser individualizado, pero en general consiste en los siguientes procedimientos. 1) *Tratamiento inicial:* quimiorreducción con vincristina, carboplatino y etopósido; no cura los tumores, pero consigue reducir su tamaño. 2) *Tratamiento local sobre el resto tumoral:* debe realizarse siempre y será distinto según el tamaño del tumor. Fotocoagulación con láser: tumores pequeños en polo posterior. Criocoagulación: tumores pequeños periféricos. Termoterapia: tumores pequeños. Braquiterapia: tumores medios alejados del nervio óptico y mácula. Radioterapia externa: tumores medios posteriores, tumores grandes o siembra vítrea. Pueden inducir neoplasias secundarias a nivel orbitario y catarata. Enucleación: debe realizarse cuando el tumor afecta al segmento anterior del globo o al nervio óptico, si abarca más del 50% del volumen ocular o cuando fracasan los tratamientos locales. Se ha limitado al 25-30% de los casos, gracias al diagnóstico más precoz y a la efectividad de los tratamientos locales.

NERVIO ÓPTICO

La patología del nervio óptico se caracteriza por tres tipos de manifestaciones clínicas: afectación de la agudeza visual (AV), que si es suficientemente intensa y precoz, cursará con nistagmus o estrabismo; defectos de campo visual; trastornos en la visión cromática.

Anomalías del desarrollo

Alteraciones de la embriogénesis. *Aplasia de nervio óptico:* ausencia de células ganglionares, fibras en el nervio óptico y vasos centrales de la retina. Es y suele ser unilateral. Puede asociarse a anomalías oculares y del SNC como displasia septo-óptica. *Hipoplasia de nervio óptico:* la menor presencia de axones y células ganglionares con integridad de los elementos de soporte glial del nervio óptico. La papila es pequeña y presenta un halo blanquecino con borde pigmentado que la rodea. La AV está afectada en el 75% de los casos. Se puede presentar asociada a otras malformaciones oculares y del SNC, especialmente ausencia del *septum pellucidum* (51%) y formando parte del síndrome de Morsier (en este caso es importante el diagnóstico para iniciar la terapia con GH). *Disco óptico oblicuo:* la papila presenta una elevación en su porción temporal superior y un desplazamiento posterior de la porción nasal inferior. Esta situación condiciona un astigmatismo miópico elevado (1-2% de la población).

Defectos del cierre de la hendidura embrionaria. *Coloboma papilar:* anomalía congénita causada por el cierre incompleto del extremo proximal de la hendidura embrionaria. Puede ser esporádico o AD y es bilateral en un 50% de los casos. La afectación visual es variable. Puede asociarse a anomalías oculares y sistémicas, como la asociación CHARGE (véase cap. 3.10). *Anomalía de Morning Glory:* se caracteriza por una papila grande rosada con excavación central llena de tejido glial con rodete peripapilar hiperpigmentado. Es unilateral y provoca un déficit visual importante. Puede asociarse a otras alteraciones oculares y del SNC (encefalocele basal). *Foseta colobomatosa:* orificio situado en el lado temporal de la papila, con una incidencia alta de desprendimiento de retina macular. Los defectos de cierre de la hendidura pueden ir asociados a hipoplasia renal y reflujo, formando parte del *síndrome papilorrenal*, por lo que se recomienda practicar ecografía renal a estos pacientes.

Otras anomalías del nervio óptico. *Presencia de fibras de mielina:* se observan fibras de mielina que casi siempre parten de la papila. Es un fenómeno bilateral en el 17-20% de los casos y su apariencia es la de placas blancas e irregulares. No tiene consecuencias funcionales. *Pseudopapiledema y drusas papilares:* el término pseudopapiledema se utiliza para designar la elevación del disco óptico, con o sin borramiento de los márgenes, cuya naturaleza es constitucional. Las causas de pseudopapiledema pueden ser varias: drusas papilares (la más común), presencia de fibras de mielina, hipermetropía alta, membranas gliales epipapilares. Es muy importante reconocer estas entidades a fin de no confundirlas con el papiledema.

Las *drusas* son cuerpos hialinos papilares, que se heredan de forma AD irregular. Están constituidas por acúmulos acelulares ricos en mucopolisacáridos parcialmente calcificados que se localizan preferentemente en el lado nasal de la papila. Inicialmente están enterradas, y con el tiempo afloran a la superficie papilar. Pueden provocar defectos campimétricos. Para el diagnóstico, la ecografía ocular, TC orbitario y las fotografías con filtros para valorar la autofluorescencia serán de gran ayuda. Las drusas se asocian a veces con algunas enfermedades heredadas, como retinosis pigmentaria, pseudoxantoma elástico y el síndrome de Alagille.

Neuropatías ópticas

Las neuropatías ópticas heredodegenerativas pueden presentar herencia nuclear o mitocondrial.

Neuropatías ópticas aisladas. *Atrofia óptica dominante (Kjer):* AD, se conoce una forma congénita y otra juvenil menos grave. Tiene un debut insidioso y la edad más frecuente de presentación es entre lo 4-8 años. La AV suele estar muy afectada, aunque es variable. En el fondo de ojo se observa una palidez del anillo neurorretiniano más acusado en la zona temporal pero que puede afectar a todo el disco. *Atrofia óptica de Leber:* por mutación en el ADN mitocondrial. Afecta en un 80-90% a varones, suele debutar entre los 15-30 años de edad y se manifiesta por una pérdida de visión central unilateral, con afectación del otro ojo semanas después. El pronóstico visual es muy malo. *Atrofia óptica recesiva:* es rara, suele estar presente en el nacimiento y se desarrolla de forma precoz en la infancia. Siempre se presenta con nistagmus. Se debe realizar diagnóstico diferencial con las degeneraciones tapetorretinianas, siendo de gran ayuda el ERG, que es normal en el caso de la atrofia óptica.

Neuropatías ópticas asociadas a signos neurológicos o sistémicos. *Síndrome de Wolfram o DIDMAOS:* diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera. *Síndrome de Behr:* ataxia y retraso mental.

Neuropatías ópticas asociadas a enfermedad heredodegenerativa o del desarrollo. Se trata de ataxias hereditarias, enfermedades de depósito y otras enfermedades heredodegenerativas.

Papiledema

Es la sobreelevación adquirida de los discos ópticos como consecuencia de un aumento de la presión intracraneal. Debe ser diferenciado de las sobreelevaciones adquiridas del disco óptico secundarias a otras etiologías, que se denominan *edema de papila*, y de las sobreelevaciones congénitas que se designan como pseudopapiledema. Las neoplasias y las infecciones intracraneales, un aumento de la producción del LCR o un bloqueo de su drenaje y la disminución del volumen de la cavidad craneal por alteraciones óseas, darán aumento de la presión intracraneal y papiledema. El pseudotumor cerebral, también llamado hipertensión intracraneal idiopática, se presenta con papiledema (véase cap. 23.17).

PUPILA

El tamaño de la pupila es controlado por dos músculos opuestos, el dilatador y el esfínter. El dilatador es un músculo de distribución radial que se origina en la raíz del iris y alcanza el reborde pupilar, y se localiza en el interior de la porción anterior del epitelio pigmentario del iris. Su contracción amplía el diámetro pupilar. Este músculo aumenta su tono en respuesta a una actividad del sistema nervioso simpático. El esfínter iridiano se localiza en el margen pupilar de forma circunferencial. Su contracción cierra la pupila en respuesta a la luz (*reflejo directo*) y los cambios en la distancia de fijación, formando parte de la tríada de la visión próxima (acomodación, convergencia y miosis). El núcleo del III par craneal es el que aporta su inervación.

La *vía pupilar de respuesta a la luz* se distribuye de tal manera que, aunque la entrada del estímulo luminoso sea desigual, resultante de una lesión del nervio óptico o de las cintillas ópticas, se distribuye de igual manera entre los dos nervios del III par, provocando una miosis bilateral (reflejo consensual). La *vía pupilar del reflejo de cerca* está menos definida, la valoración de la distancia de fijación informa al mesencéfalo anterior y éste instruye al III par a aumentar o disminuir el tono de las musculaturas intrínseca y extrínseca, para la regulación de la acomodación, convergencia y miosis. Una retroalimentación continua con el córtex visual cerraría el circuito y permitiría el ajuste fino.

La *vía simpática* se compone de un arco de tres neuronas: la primera va desde el hipotálamo al centro cilioespinal de Buge-Weller, C8-D1. La segunda, desde la raíz espinal de D1 al ganglio cervical superior. La tercera neurona postganglionar entra en seno cavernoso, uniéndose al VI par craneal y en la órbita, unida al trigémino por la hendidura esfenoidal y hasta el músculo dilatador por los nervios ciliares largos.

Las anomalías de la función pupilar se clasifican en:

Anisocoria simple. Afecta a un 15-20% de la población, no varia en luz y en oscuridad, la diferencia de tamaño se mantiene con los años y no tiene significado patológico.

Defecto pupilar aferente relativo (DPAR). Indica una afectación diferencial de la función visual de un ojo respecto al otro. Se observa que ambas pupilas son mayores cuando se estimula el ojo afecto y menores cuando se explora el ojo normal. Cuando un ojo es amaurótico, no es DPAR ya que la respuesta pupilar es nula; entonces se habla de pupila amaurótica.

Anomalías de la vía pupilar eferente. Se caracteriza por una respuesta pupilar pobre directa y consensual. Puede ser debida a lesiones de la vía simpática o del III par:

- *Lesión de III par,* como parte de una parálisis del III nervio o como un oftalmoplejía interna aislada.
- *Anomalías de la vía simpática:* síndrome de Horner. Se presenta con miosis moderada, más evidente con poca luz, ptosis por parálisis del músculo de Müller y elevación del párpado inferior por pérdida de inervación de los retractores que, junto con la ptosis, simula un enoftalmos, el cual no es real. Con el tiempo se produce una hipocromía de iris.
- *Disociación luz-cerca,* respuesta a la luz afectada con buena respuesta pupilar a la acomodación. Causas:
  - *Síndrome mesencefálico dorsal (Parinaud).* Se observa con frecuencia en los tumores del la glándula pineal, la hidrocefalia o tumores invasivos del área preacueductal. La disociación luz-cerca se acompaña de parálisis de la mirada superior, retracción palpebral, pérdida de la convergencia y nistagmus de retracción-convergencia al intentar la mirada superior.
  - *Pupilas de Argyll-Robertson.* Se caracterizan por una disminución del reflejo pupilar a la luz con una buena respuesta al estímulo de cerca. Suele ser bilateral y con buena función visual. Se cree que la lesión causal se localiza en el acueducto de Silvio.
  - *Pupila tónica o pupila de Adie.* Se produce por una lesión en el ganglio ciliar o nervios ciliares cortos, presentando una parálisis segmentaria del esfínter, respuesta tónica a la luz y de cerca y una disociación luz-cerca.

TRAUMATISMOS

Contusión ocular

Su gravedad depende de la intensidad del traumatismo, y puede afectar a todas las estructuras:

Hemorragia conjuntival. Puede ser localizada o masiva (quemosis hemorrágica). Cuando es extensa y no se visualiza el límite posterior significa que es subconjuntival, y puede ser banal o indicar fractura orbitaria o ruptura del globo. Cuando es circunscrita y se moviliza con la conjuntiva significa que es intraconjuntival y no precisa tratamiento.

Erosión corneal. Aparece si el traumatismo se produce con el ojo abierto. Puede ser una simple erosión lineal o una desepitelización más o menos extensa, con bordes más o menos edematosos. Siempre hay que confirmarla mediante tinción con fluoresceína. El tratamiento consiste en instilar midriáticos y pomada antibiótica; oclusión, 24 horas.

Hipema. Es la presencia de sangre en la cámara anterior en cantidad variable (un pequeño coágulo, un nivel de sangre o una ocupación de toda la cámara anterior). En general se debe a una lesión del iris (ruptura del esfínter pupilar, iridodiálisis, recesión angular). Puede verse una midriasis irregular (por espasmo o por ruptura del iris) o un aumento de la presión ocular (porque la sangre interfiere el drenaje del humor acuoso). El tratamiento consiste en: midriasis fija con atropina para evitar el juego pupilar que podría favorecer un resangrado; corticoides tópicos. Ingreso, reposo en cama a 30-45º para que la sangre ocupe la zona inferior de la cámara anterior y no afecte al área pupilar, y oclusión binocular para impedir la movilidad ocular; si hay hipertensión ocular, se añade colirio de betabloqueantes o incluso acetazolamida por VO.

Complicaciones. Nueva hemorragia: se produce en un 20% de los casos entre el 3º y el 5º día, y empeora significativamente el pronóstico en cuanto a recuperación visual y aparición de glaucoma. Hematocórnea: impregnación de la córnea con el pigmento férrico de la sangre. Glaucoma secundario: inmediato o tardío. Ante la presencia de un hipema sin un antecedente traumático, hay que descartar otras causas de hemorragia espontánea como discrasias sanguíneas, tumor ocular, xantogranuloma juvenil.

Luxación/subluxación del cristalino. Es difícil de visualizar excepto en caso de luxación completa a la cámara anterior, en que se producirá un glaucoma agudo por bloqueo pupilar (en este caso, se debe extraer quirúrgicamente con carácter de urgencia). La subluxación puede no requerir tratamiento si no afecta al eje visual ni provoca hipertensión.

Hemorragia vítrea. Puede ser de intensidad variable, desde muy discreta (que se manifestará por la visión de "hilos"), hasta una hemorragia masiva con pérdida completa de visión, en cuyo caso puede enmascarar una lesión retiniana. Para descartarla se realiza ecografía ocular o bien reposo y, cuando se haya reabsorbido, explorar el fondo de ojo.

Edema de retina. Si afecta la mácula (edema de Berlín) provocará déficit de visión. Suele solucionarse espontáneamente, pero a veces es necesario administrar corticoides por vía general para acelerar el proceso.

Ruptura de coroides. Provoca una hemorragia subretiniana y deja una cicatriz coriorretiniana, que se traduce por un escotoma.

Desprendimiento de retina. Ocurre por desinserción, desgarro o tracción vitreorretiniana. El tratamiento es quirúrgico.

Ruptura escleral. Hay que sospecharla ante: hipema, aumento de profundidad de la cámara anterior, hipotonía marcada, dolorosa a la presión o hemorragia subconjuntival de coloración negruzca (por la herniación de tejido uveal). Es urgente la revisión quirúrgica, con sutura escleral y crioterapia de los bordes de la herida para provocar una adherencia fuerte coriorretiniana y evitar problemas retinianos.

Cuerpos extraños en superficie ocular (córnea o conjuntiva)

Ante la entrada de cuerpo extraño en superficie ocular, la actitud es la siguiente: instilar colirio anestésico para permitir la exploración y la extracción; inspección de superficie corneal y fondos de saco conjuntivales para detectarlo; instilar fluoresceína para descartar erosión corneal; intentar extraerlo mediante lavado abundante con suero fisiológico; si está enclavado, se puede intentar extraer con una gasa o una cartulina doblada; tanto si se extrae como si no, aplicar pomada antibiótica y oclusión, y remitir al oftalmólogo con un margen de horas.

Heridas penetrantes del globo

Se pueden producir por distintos mecanismos: contusión con estallido escleral, objetos cortantes (cristal, tijeras, cuchillos, agujas), proyectiles o esquirlas metálicas, objetos orgánicos (ramas, hojas de plantas). La herida puede localizarse en:

Córnea. La herida suele quedar taponada por el iris, observándose un aplanamiento de la cámara anterior y una deformación de la pupila y, a veces, hipema. Siempre que hay una herida en el segmento anterior puede haber *afectación del cristalino*, desde fragmentación o luxación por el propio agente causal, hasta una catarata de aparición rápida (horas-días) por una mínima lesión en la cápsula del cristalino. Para confirmar que una herida corneal es perforante resulta útil el *signo de Seidel*, que consiste en instilar fluoresceína y observar si ésta es "lavada" por el humor acuoso que sale por la herida.

Esclera. Muchas veces la herida queda oculta por una hemorragia subconjuntival. Hay que sospecharla si hay un aumento en la profundidad de la cámara anterior o si la hemorragia es de color negruzco. A veces se observa la salida de vítreo (gelatina transparente) o tejido uveal (oscuro) a través de la herida.

Ante la posibilidad de una herida ocular, es importante extremar las precauciones, evitando cualquier presión sobre el globo que pudiera empeorar el cuadro. Si no se consigue la abertura palpebral espontánea que permita la exploración, será necesario realizarla bajo anestesia general (especialmente en niños pequeños). Si se sospecha la existencia de cuerpo extraño intraocular, hay que realizar radiología simple o TC para localizarlo y averiguar su naturaleza. Cualquier cuerpo extraño puede provocar una endoftalmitis (infección intraocular) y, si es metálico, una siderosis ocular. Toda herida del globo ocular es una urgencia quirúrgica que debe resolverse en pocas horas para evitar la endoftalmitis y la pérdida anatómica y funcional del globo. Hay que instaurar inmediatamente tratamiento antibiótico tópico y general y vacunación antitetánica, y proteger el globo con un apósito rígido para evitar que el niño se lo toque hasta que se pueda realizar la reconstrucción quirúrgica. Siempre que hay un traumatismo ocular perforante existe riesgo a corto o largo plazo de glaucoma, catarata y desprendimiento de retina.

Los autores agradecen la colaboración de las Dras. M. Vidal, C. García de Vicuña, A. Fernández y E. Casas, miembros del Servicio de Oftalmología Pediátrica del Hospital Universitario de Sant Joant de Déu.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117: 572-6.
- Amaya L, Taylor D, Russell-Eggitt I et al. The morphology and natural history of childhood cataracts. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 125-44.
- Boyer KM, Holfels E. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 564-71.
- Casas E, Prat J. Obstrucción congénita del conducto lagrimonasal: actitud diagnóstica y terapéutica. *Ann Oftalmol* (Barc) 2004; 12: 22-9.
- Cervantes-Munguía R, Espinosa-López L, Gómez-Contreras P et al. Retinopatía del prematuro y estrés oxidativo. *An Pediatr* (Barc) 2006; 64: 126-31.
- De Camargo B, Antonelli CBG. Retinoblastoma. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson Prentice Hall, 2006. p. 495.
- Dollfus H, Verloes A. Dysmorphology and the orbital region: a practical clinical approach. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 547-59.
- Fernández A, Vidal M, Serra A et al. Afectación ocular en el xantogranuloma juvenil. *Ann Oftalmol* (Barc) 2001; 9: 34-5.
- Grunauer N, Iriondo M, Serra A et al. Retinopatía del Prematuro: casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr* 2003; 58: 471-7.
- Haargaard B, Wohlfahrt J, Fledelius HC et al. A nationwide Danish study of 1027 cases of congenital/infantile cataracts. Etiological and clinical classifications. *Ophthalmology* 2004; 111: 2292-8.
- Hartmann EE, Bradfordf GE, Nottingham PK et al. Project universal preschool vision screening. *Pediatrics* 2006; 117: e226-37.
- Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The cone dysfunction syndromes. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 291-7.
- Peña-Ruiz G, Fernández-Fiscer P. El ojo rojo en pediatría. *Pediatr Integral* 2005; IX (6): 409-14.
- Pita D, Arumi J, Morales M et al. Oftalmología pediátrica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p.1991 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Rootman J. Diseases of the orbit. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004; 111: 2299-306.
- Serra A, Morales M, Martín N et al. Fotocoagulación en la retinopatía del prematuro: comparación de resultados entre los estadios pre-umbral, umbral y post-umbral. *Ann Oftalmol* (Barc) 2004; 12: 36-42.
- Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia: una relación cambiante. *An Pediatr* (Barc) 2005; 62: 48-63.
- Trueba-Lawand A, Portillo-Guerra E. Patología congénita de la vía lagrimal. *Pediatr Integral* 2005; IX (6): 399-406.
- Wallon M, Kodjikian L. Long–term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 2004; 113: 1567-72.

26.2 Dermatología pediátrica

J. Ferrando

La fisiopatología cutánea ofrece en el niño y, sobre todo, en el lactante conocidas diferencias en relación con el adulto. Desde el punto de vista físico, la piel del niño es más delgada, lo que le confiere una mayor permeabilidad a muchas sustancias, sobre todo a los fluidos. Químicamente debe destacarse su pH local, cuya escasa acidez debida al ácido láctico y al bajo contenido en ácidos grasos, disminuye la resistencia a los agentes infecciosos y parasitarios. Anatómicamente, la piel del niño, no sólo es más delgada que la del adulto, sino que se halla menos queratinizada y su contenido en vello es inferior. En cuanto a la *fisiología*, destaca el insuficiente desarrollo de sus mecanismos defensivos: las glándulas sebáceas y sudoríparas son escasas y el desarrollo del sistema inmunitario es insuficiente, lo que condiciona una mayor morbilidad cutánea en relación con la edad adulta. Son características una serie de lesiones cutáneas que aparecen a menudo en el neonato (véase cap. 2.1). En la terapéutica también hay que tener presente que la piel del niño es tanto más sensible y su capacidad de absorción mayor, cuanto más cerca se esté del período neonatal, por lo cual los medicamentos de aplicación tópica no pueden ser utilizados a la misma concentración y duración (corticoides) que en el adulto. La radioterapia debe utilizarse con mucha cautela, no sólo por los defectos cutáneos locales, sino también por el peligro de lesionar tejidos subyacentes.

La *dermatología pediátrica* presenta otras peculiaridades: a) aun siendo idénticas las lesiones fundamentales, existe en el niño un mayor predominio de los procesos exudativos; b) numerosas afecciones dermatológicas se acompañan de manifestaciones generales o son expresión de un trastorno general y, en consecuencia, a menudo es el pediatra quien puede solucionarlas. Tal es el caso de muchas dermopatías infecciosas y parasitarias. En ellas, junto a las lesiones cutáneas que interesarían al dermatólogo, pueden existir problemas graves de índole general, como una inmunodeficiencia, un hipoparatiroidismo, hipotiroidismo o un grave cuadro de sepsis. Otro tanto puede decirse de las dermopatías metabólicas del niño, en las que la colaboración del pediatra es necesaria, no sólo para tratar la desnutrición, diarrea o acidosis, sino también para llegar al diagnóstico de un síndrome de Aldrich, de una fenilcetonuria, de una enfermedad de Hartnup o de un síndrome de piridoxinadependencia; c) la mayor parte de las genodermatosis se manifiestan precozmente. El pediatra tiene así la oportunidad de enfrentarse a cuadros poco frecuentes y, ante la menor duda, debe recurrir al dermatólogo; d) muchas afecciones genuinamente pediátricas cursan en un momento de su evolución con manifestaciones cutáneas más o menos importantes, cuyo estudio en colaboración con el dermatólogo puede contribuir a un mejor conocimiento, es la pediatría dermatológica o la dermatología pediátrica.

EXAMEN DERMATOLÓGICO

Sin olvidar el valor de la anamnesis y el examen clínico general, el método más importante sigue siendo la *inspección*. A menudo permitirá una orientación diagnóstica. Realizada con técnica adecuada (niño desnudo, temperatura ambiental cálida, buena iluminación natural, eliminación de restos de pomadas, costras o suciedad, eventual empleo de lupa) debe tratar de identificar, en primer lugar, el tipo de lesiones existentes, en especial las denominadas *lesiones elementales primarias*, que constituyen la primera manifestación cutánea del cuadro clínico y poseen unas características individuales más peculiares (Cuadros 26.2.1 y 26.2.2), ya que las lesiones secundarias (escama, costra, erosión, ulceración, liquenificación) son consecuencia de estas primeras o de otras secundarias y orientan menos en el diagnóstico de la enfermedad. A través de estas lesiones principales, sean aisladas o asociadas a lesiones secundarias, se puede llegar con facilidad al diagnóstico. La palpación digital apreciará la posible existencia de infiltración, dolor, turgencia, elasticidad o edema, así como la consistencia, movilidad y tamaño de algunas lesiones y la positividad del *signo de Nikolsky*, consistente en el desprendimiento fácil de la piel aparentemente sana al frotar con el dedo (epidermólisis ampollosas, pénfigo, dermatitis exfoliativa), así como la urticación de las lesiones de la mastocitosis o *signo de Darier*.

Maniobras clínicas complementarias. Destacan el *raspado metódico* (Brocq), utilizado para el diagnóstico de la psoriasis, mediante raspado de la piel enferma con una cucharilla dermatológica; y la *vitropresión*: la compresión con un porta (vitropresión) permite apreciar lesiones enmascaradas previamente por la congestión, distinguir entre eritema y púrpura, o un tumor melánico de otro vascular.

Métodos de laboratorio. La *biopsia* es la técnica para la correcta interpretación de afecciones dermatológicas de diagnóstico clínico dudoso y especialmente las de origen tumoral. Es imprescindible para clasificar los diferentes tipos de enfermedades ampollosas, trastornos de la queratinización, etc.

Examen microscópico directo. Técnica muy útil para la identificación de los ácaros de la sarna, por ejemplo: se deben extraer de la vesí-

Cuadro 26.2.1. Lesiones cutáneas elementales primarias

Lesiones primarias sólidas	
Mácula	Simple cambio de coloración de la piel, en un área determinada y de tamaño variable. Puede ser de origen vascular (vasodilatación capilar o eritema) o extravasación sanguínea (púrpura), por alteración de la pigmentación melánica de la piel, máculas hipercrómicas (efélides, "pecas"), hipocrómicas (dartros seborreicos), acrómicas (vitíligo) o por depósito de pigmentos anormales (argiria, tatuajes)
Pápula	Elevación sólida de la piel, de tamaño variable de pocos milímetros, forma redondeada. Desaparece sin dejar cicatriz. Es debida a un engrosamiento de la epidermis (verruga), de la dermis (picaduras), o de ambas (liquen plano)
Habón o roncha	Elevación circunscrita de la piel de color rojo, rosado o blanquecino, de forma y tamaño variables, por vasodilatación y edema dérmicos. Produce prurito y las lesiones cambian de localización en pocas horas (urticaria). A la presión digital da lugar al dermografismo (reproducción de la lesión en los puntos de presión). El edema angioneurótico constituye una variedad de urticaria de localización en tejidos laxos, en los que predomina el componente de edema, como párpados, labios y región genital (toxicodermia, edema angioneurótico)
Tubérculo	Lesión sólida de la piel como una pápula de mayor tamaño; deja cicatriz (tuberculosis cutánea, sarcoidosis)
Nódulo	Lesión sólida profundamente asentada en la piel, dermis o hipodermis, de superficie eritematosa, pero más palpable de lo que a la simple inspección se observa. Generalmente, reviste carácter inflamatorio (eritema nudoso)
Goma	Lesión nodular, profunda (hipodermis), que cursa en cuatro períodos: inflamación, reblandecimiento central, eliminación y cicatrización. Generalmente, es de gran tamaño y compromete a estructuras subcutáneas. Al curar deja importantes secuelas cicatrizales
Tumor	Lesión que tiende a crecer indefinidamente (maligno) o, como mínimo, a persistir (benigno)
Lesiones primarias cavitarias	
Vesícula	Pequeña elevación circunscrita de la piel de contenido líquido, generalmente seroso. Se produce por edema intra o extracelular en las células malpighianas; por tanto, siempre es de localización intraepidérmica: herpes simple, herpes zoster, varicela, eccema. Cuando su contenido es pus se denomina *pústula*
Ampolla o flictena	Semejante a la anterior, pero de mayor tamaño. El contenido puede ser seroso, hemático o serohemático y la superficie tensa o fláccida. Puede ser subcórnea (impétigo), intraepidérmica (pénfigo, enfermedad de Ritter), subepidérmica (dermatitis herpetiforme) o dérmica (porfirias)
Quiste	Lesión cavitaria de pared, generalmente, epitelial (quiste epidermoide) y contenido semiblando. Siempre es de localización dérmica

Cuadro 26.2.2. Valoración etiológica de las principales alteraciones cutáneas en pediatría (A. Galdó, M. Cruz, modificado)

Máculas	Eritema tóxico del RN, dermatitis del área del pañal, intertrigo, miliar rubra (sudamina), eritema escarlatiniforme recidivante, eritema pernio (sabañón), eritema polimorfo, exantemas medicamentosos (toxicodermias), exantemas infecciosos
Púrpura	Púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome de Waterhouse-Friederichsen, toxicodermia, angeítis, trastornos de la coagulación, escorbuto, histiocitosis
Pápula	Prurigo, estrófulo, urticaria pigmentosa, sífilide papulosa, acrodermatitis papulosa infantil (síndrome de Gianotti-Crosti), liquen estrofuloso, xantomas, liquen plano
Habones	Urticaria, toxicodermia, picaduras, edema angioneurótico, mastocitosis
Tubérculo	Botón de Oriente, tubercúlides, sarcoidosis, lepra
Nódulos	Eritema nudoso, eritema indurado, adiponecrosis subcutánea del RN, nódulos reumáticos, periarteritis nudosa
Goma	Escrofulodermia, sífilis terciaria
Vesícula	Eccema, dishidrosis, sudamina (miliar cristalina), herpes simple, herpes zoster, varicela, dermatitis herpetiforme (enfermedad de Duhring), etc.
Pústulas	Impétigo contagioso, piodermitis, acné vulgar, pustulosis neonatal
Ampollas	Pénfigo estafilocócico, pénfigo sifilítico, dermatitis exfoliativa de Ritter, epidermólisis ampollosa, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), hidroa estival, vacciniforme, dermatitis herpetiforme (enfermedad de Duhring)
Quiste	Quiste epidérmico, quiste de milium, quistes dermoides, quiste mucoide
Tumor	Nevus melanocítico, melanoma maligno, angioma tuberoso, pilomatrixoma, nevus sebáceo, etc.
Descamación	Fisiológica del RN, dermatitis exfoliativa, eritrodermia descamativa de Leiner, psoriasis, eritema recidivante escarlatiniforme, dermatitis del área del pañal, eritemas infecciosos y tóxicos, ictiosis, sifílides máculopapulosas, eccemas
Ulceraciones	Quemaduras diversas, difteria cutánea, ectima, tuberculosis mucosa, piodermitis gangrenosa, pioderma gangrenosum, úlcera por decúbito

cula perlada con una aguja o estilete y colocar entre porta y cubre, examinando al microscopio con objetivo de escaso aumento. Igual se procede para estudiar las alteraciones morfológicas del tallo piloso. En el examen micológico se coloca el cabello, las escamas cutáneas o los fragmentos de uña a estudiar sobre un porta con unas gotas de hidróxido potásico al 40%. En el caso de posibles lesiones por bacterias el frotis del exudado se tiñe mediante Gram con la observación directa al microscopio óptico; mediante otras técnicas es posible visualizar *Candida*, *Leishmanias*, etc. Si se sospechan lesiones por *Treponema pallidum* debe practicarse el examen en microscopio de campo oscuro.

Cultivos. Interesan para confirmar afecciones por hongos o bacterias. Para los primeros se utiliza el medio de Sabouraud y para las segundas varían según el microorganismo sospechado, como agar-chocolate o medio de Taier-Martin (*N. gonorrhoeae*) o agar-sangre (*Streptococcus*).

Citodiagnóstico. A menudo se practica sobre el material obtenido del líquido de una vesícula íntegra o de su base, aplicado sobre un porta, fijado con alcohol metílico y teñido con Giemsa. En este caso se estudia la morfología celular para identificar el tipo de célula y si sufre cambios patológicos (células de Tzank en el pénfigo, células balonizadas en procesos víricos, etc.).

Inmunofluorescencia. Útil en el lupus eritematoso, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar y otras afecciones de base inmunológica. Se estudia el posible depósito de inmunocomplejos en la membrana basal, espacio intercelular o en los vasos.

Luz de Wood. Es una radiación ultravioleta de una longitud de onda determinada (365 nm). Ofrece imágenes de interés diagnóstico en lesiones micóticas (fluorescencia verde en algunas tiñas de cuero cabelludo), bacterianas (fluorescencia roja en el eritrasma) o enfermedades por depósito de porfirinas (porfiria de Gunther y protoporfiria eritropoyética).

Dermatoscopia. Consiste en examinar mediante epiluminiscencia las lesiones cutáneas. Es muy útil para observar nevus melanocíticos, diferenciarlos de melanoma maligno u otras lesiones: angioqueratomas, angiomas, histiocitomas. También tiene aplicación en tricología observando directamente las alteraciones del tallo piloso (displasias pilosas), o para detectar el ácaro de la sarna.

Pruebas epicutáneas. Consisten en aplicar sobre la piel de la espalda una batería de antígenos bajo oclusión y comprobar, a las 48-72 horas, si ha habido una respuesta de tipo alérgico. Son imprescindibles en el estudio de las dermatitis de contacto.

Exploración fotobiológica. Es utilizada para determinar una posible hipersensibilidad al espectro de la radiación lumínica (urticaria solar). Para ello se determina la mínima dosis productora de eritema y la respuesta a diferentes longitudes de onda del espectro lumínico. Una exploración muy útil en casos de fotoalergia es el "fotopacht", que consiste en practicar unas pruebas epicutáneas e irradiarlas, para comprobar si el efecto sensibilizante se produce al sumar al antígeno parcheando la radiación ultravioleta.

Pruebas intradérmicas. Mediante diferentes antígenos bacterianos, micóticos, inespecíficos, determinan la capacidad de respuesta de la inmunidad celular (véase cap. 4.2). A las anteriores hay que añadir las pruebas diagnósticas etiopatogénicas, como estudio hematológico, bioquímico, inmunológico, serologías, aglutinaciones, etc. Prescindiendo de las enfermedades infecciosas (bacterias, virus, *Rickettsia*, parásitos), que cursan a menudo con exantemas, existen una serie de procesos generales asociados, con frecuencia, a signos cutáneos de valor diagnóstico (Cuadro 26.2.3).

CLASIFICACIÓN

Dado que esta exposición va dirigida, ante todo, al médico con actividad clínica pediátrica, parece preferible adoptar una sistemática de fundamento etiológico, revisando: 1) dermatosis infecciosas y parasitarias; 2) dermatosis inmunoalérgicas; 3) dermatosis por agentes físicos; 4) genodermatosis; 5) tumores cutáneos; 6) procesos reactivoproliferativos; 7) dermatosis endocrino-metabólicas; 8) enfermedades de los anejos cutáneos (pelo y uñas).

DERMATOSIS INFECCIOSAS Y PARASITARIAS

Piodermitis

Son enfermedades cutáneas producidas por gérmenes piógenos (*Streptococcus* y *Staphylococcus*), que dan lugar a la formación del pus. El cuadro más frecuente es el *impétigo contagioso*. Se localiza en partes descubiertas y en áreas anatómica o funcionalmente cercanas (tronco y brazo, manos y cara) por ser autoinoculable, apareciendo en pequeñas endemias en grupos familiares, escolares, colonias, etc., sobre todo en la época estival. Comienza como una mácula eritematosa, vesícula o ampolla cuyo contenido se enturbia, evolucionando a pústulas y costras de color miel (melicéricas). Las lesiones se extienden en mancha de aceite o aparecen varias y confluyen (véase Fig. 1 en Lámina de color XVII). Puede complicarse con paroniquias y glomerulonefritis. Cuando predominan las lesiones ampollosas es de origen estafilocócico (impétigo ampolloso).

El *pénfigo infeccioso del RN* aparece en la primera semana de la vida formando ampollas de contenido claro, que se enturbian y, al romperse, dejan erosiones. Puede localizarse en cualquier zona, lo que permite la diferenciación con la epidermólisis ampollosa, que se localiza en puntos de roce o fricción, y el pénfigo sifilítico. Debe tratarse con antibióticos sistémicos. La *eritrodermia exfoliativa de Ritter o SSSS* (*staphylococcal scalded skin syndrome*) está producida por una exotoxina (exfoliatina) liberada por el *S. aureus* del grupo II. Es un cuadro grave que debe tratarse rápidamente con antibioterapia antiestafilocócica y diferenciarse de la necrólisis epidérmica tóxica (*síndrome de Lyell*) de origen tóxico-medicamentoso y que es más propia del adulto o del niño mayor (véase Fig. 10 en Lámina de color XVII).

La afectación del *ostium* folicular origina la *foliculitis*, manifestándose por la presencia de una pústula centrada por un pelo. Suele aparecer por tratamientos cortisónicos, o complicando una dermatosis previa. Las foliculitis son mucho menos frecuentes en el niño que en el adulto, dado que los *ostia* foliculares en aquél son muy angostos.

Cuadro 26.2.3. Síntomas cutáneos en algunas afecciones pediátricas generales, excluidas las infecciones y parasitarias (J. Martín Santana, M. Cruz, modificado)

Endocrinopatías	Enfermedad de Addison	Hipercromía de pliegues
	Síndrome adrenogenital	Hipercromía
	Síndrome de Cushing	Estrías atróficas
	Hipotiroidismo	Infiltración mixedematosa
	Pubertad precoz	Pigmentación, hirsutismo, acné
	Síndrome de Turner	Edema linfangiectásico
Auxopatías	Síndrome de Silver-Russell	Manchas café con leche
	Síndromes de Gilford, Cockayne, François, Werner, Ellis-van Creveld y Rothmund-Thomson	Atrofia cutánea, hipotricosis
	Síndromes de Cockayne, Bloom, De Sanctis, Cachioni, Rothmund	Fotosensibilidad
	Síndromes de Werner y Schäfer	Hiperqueratosis palmo-palpar
	Síndrome de Cornelia De Lange	Hirsutismo. Sinofridia
	Síndrome de Parkes-Weber y Klippel-Trenaunay	Angioma plano
Metabolopatías protídicas	Fenilcetonuria	Eccema, hiperhidrosis
	Enfermedad de Hartnup	Dermatosis pelagroide
	Xanturémico-aciduria familiar	Fotosensibilidad
	Alcaptonuria	Ocronosis
	Porfirias	Fotosensibilidad, hirsutismo, vesículas, pápulas liquenoides, atrofia
	Lipoidoproteinosis	Fotosensibilidad, infiltración xantodermoide de piel y mucosas
Metabolopatías lipídicas	Hiperlipoproteinemias	Xantomas eruptivos, tendinosos. xantelasma, estrías palmares
	A-betalipoproteinemia	Dermatitis seborreica
	Enfermedad de Gaucher	Manchas café con leche
	Enfermedad de Niemann-Pick	Atrofia e hiperpigmentación
	Enfermedad de Fabry	Angioqueratomas múltiples
Otras metabolopatías	Diabetes	Necrobiosis lipóidica, piodermitis, candidiasis, xantomas, bullosis, dermatitis pigmentaria
	Avitaminosis A	Descamación furfurácea, hiperqueratosis folicular
	Hipervitaminosis A crónica	Alopecia, pelo frágil, prurito, descamación, xerosis
	Enfermedad de Wilson	Ictericia. Signos de cirrosis
	Arriboflavinosis	Lesiones eritematosas y costrosas de predominio anogenital
	Pelagra	Eritema pigmentado en escote y partes acras
	Enfermedad de Menkes	Cabello escaso y frágil (*pili torti* atípico)
	Hipercarotenemia	Xantodermia, signo de la bandera carotinémica
Hemopatías	Anemia aplásica de Fanconi y próximas	Hipercromía. Atrofia reticular
	Anemias hemolíticas. Talasemia	Úlceras
	Leucemia	Leucémides, púrpura
	Enfermedad de Chediak-Higashi	Tinte pizarroso de piel y cabellos
	Enfermedades hemorrágicas	Púrpura, hematomas
	Síndrome de Schönlein-Henoch	Púrpura
	Histiocitosis langerhansianas	Pápulas purpúricas, xantomas, nódulos, eccema seborreico
Afecciones neurológicas	Enfermedad de Sturge-Weber	Angioma plano facial
	Enfermedad de Hippel-Lindau	Angioma plano de la cabeza
	Síndrome de ataxia-telangiectasia	Nevus telangiectásico
	Enfermedad de Schilder	Pigmentación generalizada o localizada
	Esclerosis tuberosa	"Adenoma sebáceo", fibromas periungueales, máculas acrómicas
	Neurofibromatosis	Manchas café con leche, pecosidades axilares, neurofibromas
	Síndrome de Sjögren-Larsson	Ictiosis congénita
Enfermedades del aparato digestivo	Acrodermatitis enteropática	Eccema periorificial y en partes acras, hipotricosis
	Poliposis intestinal (Peutz-Jeghers)	Efélides de mucosas. Eritema palmar
	Cirrosis biliar primaria	Estrías palmares xantomatosas, xantomas, melanodermia
	Cirrosis hepática	Arañas vasculares
	Síndrome de Alagille	Pápulas liquenoides, liquenificaciones, hipotricosis, xantomas
Otras afecciones	Displasia fibrosa poliostótica	Mancha café con leche gigante e irregular
	Nefrosis	Prurito, xerosis, prurigo, xantomas, displasia ungueal distal
	Neoplasias	Acantosis nigricans, hipercromías, efélides
	Colagenosis	Lesiones diversas de lupus eritematoso, periarteritis nudosa, dermatomiositis, esclerodermia
	Sarcoidosis	Lupus pernio, sarcoides múltiples y tuberosos, eritema nudoso

Si se afecta todo el aparato pilosebáceo constituye el *forúnculo*. Se trata de una lesión única o múltiple localizada preferentemente en zonas de roce (nuca, hombros), con un halo eritematoso indurado alrededor del folículo prominente, rojo y doloroso; puede cursar con fiebre. En pocos días se produce una supuración que arrastra al folículo necrosado (clavo).

El *ántrax* es una placa muy inflamatoria formada por varios forúnculos. Tanto el forúnculo como el ántrax deben tratarse rápidamente a fin de evitar complicaciones importantes: trombosis del seno cavernoso si se localizan en el macizo centrofacial y osteomielitis si se hallan sobre superficies óseas.

En niños malnutridos y en los primeros meses de la vida, se presentan, a veces, pústulas en los orificios de las glándulas sudoríparas (*periporitis*), que en ocasiones profundizan, formando unos nódulos del tamaño de un guisante, que al abrirse expulsan un pus verdoso-amarillento: son los abscesos múltiples de los lactantes por afectación de las glándulas sudoríparas. Es conocido, sobre todo en niños de 6 a 30 meses, un cuadro de *celulitis* infecciosa producido por *Haemophilus influenzae*, que se

localiza, sobre todo, en mejillas. La *paniculitis* puede ser favorecida por el déficit de alfa-1-antitripsina.

El tratamiento tópico se basará en pomadas de antibióticos: mejor mupirocina, ácido fusídico, aureomicina y gentamicina, aunque ésta deberá ser utilizada con precaución por la posibilidad de inducir resistencias bacterianas. En los casos señalados es imprescindible la administración de antibióticos por vía sistémica.

Otras infecciones cutáneas bacterianas (erisipela, celulitis perianal estreptocócica, ectima, dactilitis) son expuestas en los capítulos correspondientes.

Enfermedades bacilares

Tuberculosis. El *Mycobacterium tuberculosis* puede penetrar a través de la piel en la primoinfección dando lugar al chancro tuberculoso. Suele localizarse en zonas expuestas a roces, traumatismos o al contagio como la cara, rodillas, vulva, etc. (véase cap. 8.3). La *tuberculosis* ganglionar puede abrirse al exterior, así como también los focos tuberculosos próximos a la piel, como la tuberculosis ósea, recibiendo los nombres de escrofulodermia y tuberculosis fungosa, respectivamente.

Lepra (enfermedad de Hansen). Hoy en día ha ido disminuyendo la incidencia de la lepra en el mundo, en España y en la infancia en general. Ha sido expuesta en el capítulo 8.4.

Sífilis. Sus características han sido expuestas en el capítulo 5.7.

Enfermedades víricas

Destacan el herpes simple y el herpes zoster expuestos en los capítulos 6.3 y 6.4.

Verrugas. Son debidas a diferentes tipos de *papovavirus*. Existen diferentes formas clínicas: *verruga vulgar* (manos, rodillas), *verruga plantar*, *verrugas planas* (cara), *papilomas víricos* (mucosas y semimucosas) y *condilomas acuminados* (áreas genital y anal). Las típicas verrugas vulgares son neoformaciones exofíticas de superficie hiperqueratósica o formando excrecencias. La base puede ser sésil o pediculada. La verruga plantar debe ser diferenciada de las callosidades: la presión lateral de la verruga es dolorosa, en el callo no; al eliminar escamas superficiales en la verruga cabe observar un rodete o corona y en ocasiones unos puntos "negros" que corresponden a los capilares de las papilas dérmicas, verticalmente dispuestos, mientras que en el callo aparece tan sólo un tapón córneo, casi traslúcido. Las verrugas planas forman pápulas aplanadas de superficie ligeramente escamosa y color amarillo-pardo; con frecuencia son múltiples. Además de en la cara pueden surgir en el cuello, dorso de las manos y piernas. Existe un cuadro generalizado de verrugas planas, en general familiar y de herencia dominante, que es la *epidermodisplasia verruciforme*; se da en algunas regiones de Colombia y raramente en nuestro país; tiene interés su conocimiento, porque este tipo de verruga plana da lugar a epiteliomatosis múltiple. En general, el contagio de las verrugas es directo o mediante objetos, especialmente las plantares, que se observan con frecuencia en niños que acuden a piscinas.

Tratamiento. Consiste en su destrucción utilizando la electrocoagulación, crioterapia, laserterapia o cáusticos locales, como preparados con ácido salicílico y ácido láctico en colodión elástico o en parches, o con ácido tricloroacético; también han sido utilizados vesicantes (cantaridina) y citostáticos tópicos (podofilino, 5 fluouracilo). En los casos de condilomas acuminados resistentes a otras terepéuticas se puede utilizar imiquimod, el interferón intralesional (alfa-2b) o sistémico (beta). En estos casos, sobre todo en niñas, hay que tener en cuenta las posibles consideraciones médico-legales. Las verrugas planas tienden a la curación espontánea, aunque antes de desaparecer suelen adoptar un componente inflamatorio (síndrome de preextinción de las verrugas planas).

Molluscum contagiosum. Es otra lesión vírica observada a menudo en niños. Se presenta en forma de pápulas translúcidas, sobreelevadas del tamaño de una cabeza de alfiler a un guisante, en cuyo ápex está situada una pequeña depresión. El color de la lesión es de piel normal o translúcido. Las lesiones acostumbran a ser múltiples. Se localizan en cara, párpados, genitales y tronco, siendo frecuentes en verano en comunidades de niños (véase Fig. 2 en Lámina de color XVII). El tratamiento consiste en expresión con pinza o raspado con cucharilla, si no ceden espontáneamente con el tiempo. Es aconsejable en este caso y en el tratamiento tópico de las verrugas la aplicación previa de crema anestésica (EMLA) para mitigar el dolor de los procedimientos utilizados.

Acrodermatitis papulosa infantil. La enfermedad de Gianotti-Crosti se inicia por la aparición en las manos y extremidades inferiores de una erupción papular, por lo que ha sido expuesta en el capítulo 6.2.

Pitiriasis rosada de Gibert. Su aparición predomina en la adolescencia, siendo más rara en el lactante y niño pequeño. Representa el 1-3% de todas las dermatosis y tiene tendencia a la curación espontánea en un tiempo de 4 a 6 semanas. Por su etiología presumiblemente vírica (se discute su relación con el herpes virus 6 ó 7 u otros agentes víricos) suele presentarse en forma de brotes epidémicos. Se caracteriza por la aparición previa de una mancha eritematosa en el tronco (mancha heráldica). Después de un intervalo de unos 5-10 días surgen nuevas máculas de menor tamaño, que se extienden por todo el tronco. Pocas veces va acompañada de prurito. En el niño es menos frecuente y cuando se presenta suele hacerlo de forma atípica, predominando las formas con elementos pequeños y papulares.

Tratamiento. Es sintomático. En los casos que cursen con prurito o inflamación pueden utilizarse antihistamínicos orales o corticoides tópicos de baja potencia. También puede emplearse la exposición solar o la fototerapia.

APEC. Se conoce con estas siglas al "exantema periflexural asimétrico de la infancia", una erupción máculo-pápulo-eritematosa de presentación unilateral en el tronco, sin otros síntomas. Relacionada con la pitiriasis rosada, es también posiblemente vírica. Cura espontáneamente. Ha sido incluida en el diagnóstico diferencial de los exantemas (véase cap. 6.2).

SIDA. La mayoría de niños con infección por el VIH presentan en algún momento evolutivo lesiones cutáneas (véase cap. 4.5); pueden incluso constituir el primer signo de enfermedad. Son a menudo de origen infeccioso, bacteriano (impétigo, celulitis, foliculitis), fúngico (moniliasis bucal o del área del pañal, *tinea capitis* y *corporis*), viral (herpes, *molluscum contagiosum*, condilomas) o parasitario (escabiosis). Son, asimismo frecuentes las reacciones inflamatorias, dermatitis seborreica, erupciones por fármacos y vasculitis leucocitoclástica. El sarcoma de Kaposi es excepcional en el SIDA pediátrico.

Leishmaniosis cutánea. En Centro y Sudamérica se presentan las formas de leishmaniosis tegumentaria, que afectan el tabique nasal y dan lugar a la típica nariz en "pico de loro". El *botón de Oriente*, existente en España, está producido por la *Leishmania tropica*, inoculada por la picadura del *Phlebotomus papatacii*. Se localiza en zonas accesibles (sobre todo cara), como una pápula eritematosa, de coloración rojo-vinosa, acompañada de edema y descamación. La escama es adherente; presenta formaciones córneas que se introducen en los folículos pilosos. Raramente puede ulcerarse. El hallazgo del parásito en los frotis confirma el diagnóstico.

Tratamiento. Cuando son múltiples se administran antimoniales a 20 mg/kg/día intramuscular durante veinte días. También se utiliza la crioterapia y las sales de antimonio por vía intralesional. Para más datos, véanse los capítulos 10.11 y 10.15.

Zoonosis

La piel o los anejos cutáneos pueden ser asiento de parásitos animales. Destacan por su importancia:

Pediculosis capitis. Es una parasitación de los cabellos por el *Pediculus capitis*. El contagio se efectúa directamente de enfermo a sano. Clínicamente produce prurito en la cabeza, no tardando en aparecer lesiones de rascado en la nuca, que con facilidad se impetiginizan. En casos

Cuadro 26.2.4. Características de los diferentes tipos de tiña en el niño

Tipo	*Agente*	*Localización*	*Características de la lesión*
Favus	*Trichophyton schoenleini*	Cuero cabelludo	Cazoleta fávica
Tonsurante tricofítica Tonsurante microspórica	*Trichophyton:violaceum, tonsurans, sulfureum* *Microsporum: audouini, canis, gypseum*	Cuero cabelludo	Varias placas de alopecia, escamas y pelos quebrados Placa de gran tamaño con pelos quebrados y color grisáceo
Versicolor	Grupo *Malassezia*	Tronco	Placas hipocrómicas o hipercromas con tendencia a agruparse
Querión de Celso	*Trichophyton: verrucosum* *M. canis* y *gypseum*	Cuero cabelludo Barba	Transmitida de animales, se asocia gran componente inflamatorio con pústulas y supuración
Pedis (pie de atleta)	*Epidermophyton floccosum* *Trichophyton mentagrophytes* (variedad interdigitale) *T. rubrum*	Superficie plantar, pliegues Interdigitales del pie	Fisuras, erosiones o placas con pequeñas vesículas Afectación de uñas (*T. unguium*)
Crural o cruris (eccema marginado de hebra)	*Epidermophyton floccosum* *Trichophyton rubrum* *T. mentagrophytes*	Pliegue inguinal. Escroto	Placas policíclicas con límites rojizos y con descamación Ídem más inflamación
Corporis (herpes circinado)	*Trichophyton* *Microsporum* *Epidermophyton*	Piel lampiña	Placas redondeadas con bordes inflamados Zona central más clara eritematoescamosa

más avanzados, los brotes de impétigo van asociados a múltiples adenopatías regionales. Estas lesiones a veces se eccematizan por aplicación local de terapéuticas inadecuadas, dando un cuadro abigarrado con exudación, costras e infección. El diagnóstico es confirmado por el hallazgo del parásito o sus liendres en el cabello del paciente.

Tratamiento. Consiste en el empleo local de cremas o loción de permetrinas al 1,5% durante diez minutos y repetir a los siete o diez días.

Sarna común. Es debida a la presencia en el interior de la epidermis de la hembra del ácaro *Sarcoptes scabiei*. El contagio tiene lugar directamente de enfermo a sano y a través de ropas. Clínicamente, tras un período de incubación de unos 10 días, se aprecian unas pequeñas elevaciones (eminencia acariana) en la epidermis, reflejo de la galería que labra el parásito. Esta galería posteriormente se rompe, apreciándose un surco (surco acariano), al final del cual se alberga el ácaro en una elevación (vesícula perlada). Estas lesiones son muy pruriginosas, por lo que pronto van asociadas a las de rascado, adquiriendo un aspecto polimorfo. En el niño las localizaciones características son pliegues interdigitales, muñecas, axilas, pene, hipogastrio, planta de los pies y nalgas.

Tratamiento. Se basa en aplicaciones de crema o loción de lindane al 1% durante diez a doce horas, pero es preferible utilizar la crema de permetrinas al 5%, que es bien tolerada, eliminandola por medio de un lavado después de doce o catorce horas de su aplicación. Otras escabiosis (noruega, canina) son muy raras en nuestro medio.

Miasis. Suele estar producida en nuestro país por larvas de los géneros *Gastrophilus* e *Hypoderma*. En el lugar de penetración aparece una pápula o papulovesícula, a partir de la cual se inicia una lesión, que avanza en forma de línea zigzagueante, jamás bifurcada (miasis rampante), alcanzando varios centímetros de longitud. En uno de sus extremos suele haber una mácula eritematosa, una vesícula o una pústula. Mediante dermatoscopia se aprecia un punto negro, que señala la localización de la larva. Otro tipo de miasis es la miasis forunculoide, que da lugar a una lesión localizada de tipo forunculoide.

Tratamiento. Consistirá en la aplicación de cloruro de etilo o nitrógeno líquido sobre la larva.

Filariosis. Expuesta en los capítulos 10.9 y 10.15.

Micosis cutáneas

Interesa aquí especialmente mencionar las enfermedades originadas por dermatofitos (tiñas), ya que otras micosis han sido tratadas en los capítulos 10.1 a 10.8 (véanse Figs. 3 y 5 en Lámina de color XVII).

Tiñas. En el niño hay diferentes tipos de tiñas, clasificadas según el tipo de hongo causante y por la localización de las lesiones (Cuadro 26.2.4). Las tiñas del cuero cabelludo producen una alopecia irregular, es decir, pueden existir restos de pelo o incluso algunos quedar indemnes. Estas placas se acompañan, generalmente, de descamación y, a veces, de eritema.

Tiña favosa o favus. Producida por el *Trichophyton schoenleini*, hoy en día es excepcional; ocasiona un ataque intenso al cabello con aparición de lesiones costrosas amarillentas en cazoleta, que desprenden un olor típico a nido de ratones, dejando como secuela una alopecia definitiva.

Tiñas tonsurantes. Son más frecuentes y se caracterizan por la rotura del pelo a pocos milímetros del orificio folicular y pueden ser de dos tipos: las tricofíticas producidas por el *T. violaceum* y la microspórica por *Microsporum* (véase Fig. 3 en Lámina de color XVII).

Tiñas tricofíticas. Son debidas a *T. tonsurans* y *T. sulfureum*. Se manifiestan clínicamente por placas pequeñas, irregulares, múltiples, en cuyo interior y entre las escamas pueden observarse restos de pelos fracturados dentro de los folículos. Las tiñas microspóricas forman placas de mayor tamaño (véase Lámina de color XVII.3), en las que, tanto los cabellos como las escamas tienen una coloración grisácea; los agentes productores suelen ser el *Microsporum audouini*, *M. canis* y *M. gypseum*.

Tiña inflamatoria aguda (querión de Celso). Es producida por el *T. mentagrophytes*, variedad *granulosum* y el *T. verrucosum*. Se caracteriza por la aparición de una placa inflamatoria sobreelevada, que muestra supuración "en espumadera" que, tras su curación, suele dejar un área de alopecia definitiva. El diagnóstico puede ser confirmado por observación microscópica del cabello afecto o de las escamas de la lesión disueltos en hidróxido potásico, visualizándose así el hongo. Rara vez es necesario el cultivo. Es útil, sobre todo para el diagnóstico en comunidades, la observación del cabello mediante la lámpara de Wood, que dará fluorescencia diferente según el agente etiológico, siendo la más típica la que produce las tiñas microspóricas de color verdoso.

Pitiriasis versicolor. Producida por el *Pytirosporum globossum* (*Malassezia furfur*), aparecen unas máculas hiperpigmentadas o con más frecuencia hipopigmentadas, que tienden a agruparse, localizadas principalmente en tronco; con el rascado desprenden unas pequeñas escamas (signo de la "uñada"). Son comunes las recidivas. Se presenta en jóvenes y, más rara vez, en niños prepúberes. Se ha descrito en lactantes en la cara aunque a esta temprana edad generalmente este hongo da lugar a la *pustulosis neonatal*.

Herpes circinado. Corresponde a la afectación de la piel lampiña; presenta lesiones redondeadas, ovaladas únicas o múltiples, con borde

inflamatorio, en el que pueden observarse vesículas, pústulas y escamas (véase Fig. 4 en Lámina de color XVII). Su interior, más claro, presenta eritema y descamación. La observación de las escamas procedentes del rascado del borde facilita el diagnóstico. Las formas con múltiples lesiones circinadas diseminadas son sugestivas de infección por *M. canis*.

Onicomicosis (tinea unguium). Suele estar producida por dermatofitos. Se presenta con engrosamiento, pigmentación subungueal, dehiscencia distal y, a veces, con leuconiquia lateral o proximal. Cuando se afectan los bordes ungueales da lugar a perionixis.

En la piel pueden localizarse también lesiones por *Candida albicans*, que pueden constituir desde intertrigos hasta el granuloma moniliásico (véase Fig. 5 en Lámina de color XVII); asimismo, con mayor frecuencia van a sobreinfectar diversas lesiones cutáneas.

A menudo se observan reacciones generalizadas pruriginosas de tipo exantemático, secundarias a productos de los propios hongos, lo que es frecuente en los primeros días de tratamiento, que constituyen reacciones por hipersensibilidad (reacciones IDE, míquides o dermatofítides).

Tratamiento. Se utiliza griseofulvina por vía oral, a la dosis de 10-20 mg/kg/día con una duración de 10 a 30 días (puede ser inductora de porfiria). Es útil la asociación de antifúngicos locales con depilación de la zona afecta en las tiñas del cuero cabelludo. En los casos en los que no se obtienen buenos resultados, como en los producidos por el *M. canis*, puede utilizarse la terbinafina a dosis de 250 mg/día para los que tienen un peso superior a 40 kg y de 125 mg/kg para los de peso comprendido entre 20 y 40 kg. En cuanto a la duración del tratamiento, se estima que son suficientes cuatro semanas. También se recomienda el ketoconazol a dosis de 3-5 mg/kg/día en una sola toma e itraconazol a dosis inferiores. En el granuloma moniliásico, aparte de las normas de tratamiento generales descritas en el capítulo 10.3, se intentará modificar la inmunodeficiencia, incluidos preparados de hierro, por la frecuente asociación con anemia ferropénica. En el herpes circinado y pitiriasis versicolor es suficiente el tratamiento tópico con los modernos derivados imidazólicos (miconazol, econazol, ketoconazol).

DERMATOSIS INMUNOALÉRGICAS

Urticaria. Es una reacción cutánea de etiología diversa y que se manifiesta por la aparición de habones. El habón es una lesión provocada por una vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular y edema, según predomine la vasodilatación o el edema, será rojo o blanco porcelánico. Si el edema tiene lugar en la dermis se producirá urticaria y, si se localiza en el tejido celular subcutáneo, se tratará de un edema angioneurótico. Según la evolución se distingue la urticaria aguda y la crónica. En los niños la aguda es la más frecuente. Ha sido revisada en el capítulo 4.9, lo mismo que el angioedema o edema angioneurótico.

Estrófulo. Es una erupción caracterizada por pequeñas pápulas edematosas lenticulares, en cuya superficie hay una vesícula de duración efímera, debido al rascado que la rompe. Va acompañada de prurito y con frecuencia se complica con lesiones de rascado y piodermitis. La etiología hay que buscarla, ante todo, en las picaduras de insectos y ácaros con sensibilidad a los mismos; son frecuentes los vehiculizados por palomos y transportados por el viento. Cabe la posibilidad de reacción por otros antígenos. El *tratamiento* consistirá en desinsectación, uso de polvos antipruriginosos o corticoides tópicos y antihistamínicos por vía oral.

Eccema. Es una dermatitis caracterizada por una serie de signos que se suceden, coexisten o combinan, y son: eritema, vesícula, edema, papulación, costras, liquenificación y descamación. En general, se admiten tres tipos de eccema: el eccema verdadero o atópico (dermatitis atópica), el de contacto y el seborreico.

Dermatitis atópica. Constituye la manifestación cutánea propia de enfermos con una reaccionabilidad especial (atopia), con frecuentes antecedentes de asma, rinitis o eccema. En su evolución se distinguen tres períodos: del lactante, del párvulo o escolar y del adolescente (véase Fig. 7 en lámina de color XVII). El Cuadro 26.2.5 resume los criterios diagnósticos. El *pronóstico* constituye un problema por cuanto su evolución es caprichosa. El eccema infantil puede desaparecer hacia los dos años; sin embargo, el 70% de los enfermos presentarán diversos brotes en el transcurso de la vida.

Cuadro 26.2.5. Diagnóstico de la dermatitis atópica

Características mayores
- Prurito
- Morfología y distribución típica de las lesiones
  - Liquenificación en flexuras en adultos
  - Afectación facial y de zonas de extensión en niños
- Cronicidad
- Historia personal o familiar de atopia

Características menores
- Xerosis
- Ictiosis, palmas hiperlineales, queratosis pilar
- Test cutáneos de reactividad inmediata positivos
- IgE sérica elevada
- Edad de inicio precoz
- Tendencia a infecciones cutáneas/inmunidad celular disminuida
- Tendencia a dermatitis inespecíficas de manos y pies
- Eccema del pezón
- Queilitis
- Conjuntivitis recurrente
- Pliegue infraorbitario de Dennie Morgan
- Queratocono
- Cataratas anteriores subcapsulares
- Oscurecimiento orbitario
- Palidez facial, eritema facial
- Pitiriasis alba
- Pliegue anterior del cuello
- Prurito al sudar
- Intolerancia a la lana y solventes lipídicos
- Acentuación perifolicular
- Intolerancia a alimentos
- Curso influenciado por factores ambientales, emocionales
- Dermografismo blanco. Fenómeno blanco demorado con agentes colinérgicos

Debe presentar tres o más características mayores y, además, tres o más características menores.

Etiología. Debe considerarse el factor genético pues, al menos en las dos terceras partes de los casos, existe una predisposición familiar, por lo que es probable que exista una herencia de tipo poligénico. Existen anomalías del sistema inmune que aumentan la susceptibilidad a infecciones virales y fúngicas y también una anergia a los test intradérmicos, debido a una alteración funcional de las células T. En un 80% de los pacientes está elevada la IgE debido a un aumento de la producción de IL-4 por las células Th2, que estimula su síntesis, y por la disminución de la producción de interferón gamma por las Th1, que la frena. Se ha descrito, además, una positividad de las pruebas cutáneas inmediatas a alergenos ambientales, aunque su relevancia clínica es difícil de establecer. La disfunción beta adrenérgica también ha sido demostrada, aunque se desconoce si las alteraciones halladas son primitivas o secundarias a la inflamación. Existen varios *síndromes* donde el eccema atópico es uno de sus componentes (angeítis de Churg-Strauss, síndrome de Netherton). Sin embargo, revisten mayor interés aquellos en los que van asociados a un defecto del quimiotactismo de los neutrófilos y, por ello, con infecciones frecuentes, como es el síndrome de Buckley, o bien una grave inmunodeficiencia sólo en varones en el síndrome de Wiskott-Aldrich.

Tratamiento. Es fundamental disminuir la sequedad de la piel, por lo que se usarán emolientes, aceites y cremas hidratantes. Para las lesiones agudas exudativas se aplicarán fomentos locales con sulfato de cobre al 1/1.000 en agua destilada o solución de Burow (acetato de aluminio a 1/40). Los corticoides tópicos "blandos" (hidrocortisona, mometasona) en forma de geles y lociones para las lesiones exudativas y en cremas o pomadas para las crónicas liquenificadas constituyen el pilar básico del tratamiento. Hoy en día se utilizan ya con éxito y con seguridad las cremas con tacrolimus al 0,03 o al 0,1% o de pimecrolimus al 1% en las

fases subagudas de la enfermedad, evitando y alargando de esta forma las recidivas. Otras medidas terapéuticas son los antihistamínicos para evitar el prurito y el control de las infecciones sobreañadidas. En los casos de evolución tórpida se han empleado la fototerapia, ciclosporina A y el interferón gamma.

Dermatitis de contacto. Es un eccema localizado, que aparece después de haber contactado con alguna sustancia que actúa de antígeno. Debe diferenciarse de la dermatitis irritativa, en la que ocurre la lesión en la mayor parte de personas al primer contacto. En el eccema de contacto, la lesión clínica queda localizada en la zona cutánea donde se ha producido la agresión y el tipo de respuesta corresponde a un mecanismo de inmunidad celular. En los niños son frecuentes las reacciones de contacto a diversos productos como jabones, colonias, etc.; que suelen ser reacciones irritativas, ya que el eccema de contacto genuino es infrecuente antes de los 6 años. En algún caso ha sido observado por sensibilización a los componentes del calzado. Un cuadro frecuente y que clínicamente puede semejar una dermatitis de contacto por calzado es la *dermatitis plantar juvenil*: aparece en la segunda infancia en forma de una piel de aspecto seco, apergaminado en el área plantar, sobre todo del primer dedo del pie, extendiéndose a menudo al resto de dedos y al dorso. Es un proceso crónico que suele responder a corticoides tópicos, producido probablemente por una obstrucción del ostium sudoríparo por efecto oclusivo mecánico del calzado, aunque casi la mitad de estos niños son de naturaleza atópica. También es frecuente en la constitución atópica la dermatosis de contacto por níquel (pendientes de bisutería).

Eccema seborreico. Se manifiesta por eritema y descamación grasa. Parece ir ligado a un condicionamiento genético; de hecho se presenta muy a menudo de forma familiar. En los lactantes suele iniciarse en los primeros días con la aparición de la *costra láctea*, en la que aparecen escamas adherentes en cuero cabelludo, debajo de las cuales hay eritema. A partir de estas lesiones se extiende el proceso a todo el contorno de la cara. Los pliegues suelen afectarse, produciendo *intertrigo*, especialmente en pliegues inguinocrurales, interglúteos y del cuello. Si el tratamiento no es precoz y eficaz la dermatosis puede extenderse y dar lugar a la *eritrodermia de Leiner* con eritrodermia y descamación. En la segunda infancia las manifestaciones cutáneas son: la *pitiriasis alba* (o dartros seborreico) de la cara y brazos: máculas hipocrómicas muy ligeramente descamativas y de configuración variable, localizadas en las mejillas fundamentalmente (no debe confundirse con la pitiriasis versicolor de bordes mejor definidos); la *blefaritis seborreica*, que surge en forma de eritema, descamación, adherencia de párpados y madarosis; la *pitiriasis seca del cuero cabelludo* con descamación clara o en ocasiones con escamas gruesas muy adherentes, formando placas, que reciben el nombre de falsa tiña amiantácea y la dermatitis retroauricular. Estos enfermos tienen tendencia a sufrir infecciones por gérmenes piógenos y *Candida*.

Tratamiento. En la costra láctea o la falsa tiña amiantácea consistirá en la aplicación en el cuero cabelludo de vaselina líquida para facilitar el desprendimiento de las escamas o la acción queratolítica del ácido salicílico del 2 al 4% con vaselina. Cremas emolientes o corticoides "blandos" solucionarán muchos casos de lesiones características en la cara, tórax y extremidades; inclusive pimecrolimus puede mejorar casos leves. También pueden asociarse lociones de corticoides hasta conseguir la remisión. En las formas generalizadas, bañar al niño con jabón de pH neutro y aplicar soluciones de ictiol al 2,5% o de permanganato potásico al 1/20.000. Conviene recordar que existen formas atípicas de eccema seborreico propias de algunas enfermedades graves sistémicas, como acrodermatitis enteropática, carencia de cinc, histiocitosis y SIDA.

Dermatitis del pañal. Es un proceso plurietiológico, puesto que en la zona del pañal pueden desarrollarse diversos estados patológicos con una sintomatología similar. Los niños con eccema atópico o seborreico tienen una especial propensión a desarrollarlo y una buena parte será eccema seborreico o irritativo. Resulta decisiva para su aparición la hiperhidratación del estrato córneo de la piel producida por la orina y heces retenidas. La ureasa procedente de las bacterias intestinales, especialmente *Proteus*, *Bacilus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*, actúa sobre

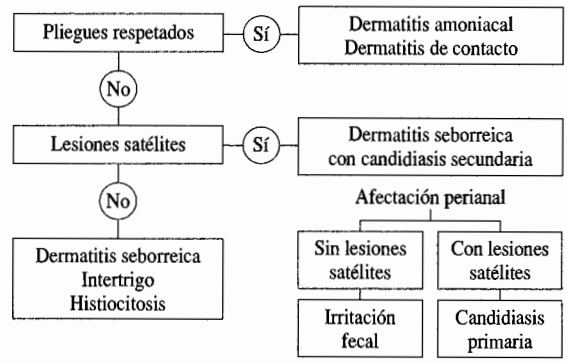


Figura 26.2.1. Esquema para el diagnóstico diferencial de la dermatitis del área del pañal.

la urea contenida en la orina e incrementa la producción de amoníaco, que eleva el pH, lo que contribuye aún más a la alteración de la barrera epidérmica y a la activación de enzimas contenidas en las heces, como lipasas y proteinasas, que empeoran la lesión inicial (Fig. 26.2.1). La acción local sobre la piel alterada de agentes irritantes químicos, como jabones y detergentes, la oclusión producida por los pañales o bragas de plástico y el efecto mecánico de la fricción son los factores desencadenantes. Las lesiones que se producen sobre la piel favorecen la sobreinfección, generalmente por *C. albicans*, que encuentra en el ambiente húmedo un medio adecuado para su crecimiento.

Las lesiones se localizan en hipogastrio, genitales externos, parte superior de muslos y nalgas, comenzando con eritema, que puede evolucionar hacia la formación de vesículas y pequeñas erosiones; otras veces aparecen pápulas y descamación. Debe establecerse un cuidadoso *diagnóstico diferencial*: en el eccema del pañal simple pueden faltar lesiones de tipo seborreico en otras localizaciones, así como atópicas; el eccema de contacto suele presentar también lesiones en otras áreas expuestas; en niños con propensión a psoriasis se desarrolla un cuadro clínico formado por lesiones eritematosas recubiertas por escamas psoriasiformes (psoriasis del área del pañal).

Profilaxis. Higiene adecuada, evitar la humedad, la oclusión y la fricción, por lo cual, si se utilizan pañales desechables, su empleo ha de ser correcto y, en caso de ser reutilizables, deberán ser adecuadamente lavados y aclarados, para que no queden restos de detergente ni de otros productos orgánicos.

Tratamiento. Son útiles las mismas medidas citadas anteriormente y, en los casos más intensos, puede aplicarse pasta al agua con óxido de cinc y talco al 5% cada uno de ellos, así como un corticoide tópico de baja potencia, dos veces al día durante un corto período de tiempo. Cuando existe una infección sobreañadida por hongos o impetiginización es necesario utilizar asociaciones de corticoides con antimicóticos e incluso con antibióticos.

Psoriasis. No es excepcional en la infancia; de hecho el primer brote puede darse en esta época de la vida y, generalmente, aparece como una erupción generalizada de pequeños elementos eritemo-escamosos (*psoriasis guttata*) que se asocia a una infección estreptocócica del tracto respiratorio superior, por lo que suele responder bien a la penicilina. Puede también comenzar el cuadro por lesiones localizadas o por afección del cuero cabelludo o la cara. Es excepcional en los primeros meses de vida y cuando se presenta suele localizarse en el área del pañal (*napkin-psoriasis*).

Tratamiento. En los casos localizados pueden utilizarse cremas de corticoides y análogos de la vitamina D (calcitriol, calcipotriol), éste último a menudo asociado a corticoides. En los más graves o generalizados hay que utilizar queratolíticos y PUVA o ensayar los retinoides orales, controlando su posible incidencia sobre la edad ósea.

Enfermedades ampollosas

Eritema polimorfo. Es una dermatosis ampollosa que puede ser desencadenada por medicamentos (EP sintomático), aparecer tras un herpes labial, de forma idiopática o por una enfermedad vírica o bacteriana.

En el primer caso se inicia con artralgias, febrícula, malestar general o angina. Las lesiones son pápulo-habonosas, eritematosas, bien limitadas y su centro puede deprimirse o aparecer una ampolla (véase Fig. 6 en Lámina de color XVII). Las reactivaciones de las placas originan figuras anulares (herpes iris o lesión en diana). Las lesiones mucosas son erosivas, redondeadas u ovales. Una característica importante son sus recidivas. La evolución es rápida, curando en unos 15 días. Se localiza en dorso y palmas de las manos, muñecas, antebrazos, alrededor de nariz y boca, dorso de los pies y rodillas, y la disposición es simétrica.

Tratamiento. Son aconsejables los corticoides tópicos y generales y los antihistamínicos.

Una variedad grave es el *síndrome de Stevens-Johnson o ectodermosis pluriorificial*, que se presenta en niños o jóvenes, comenzando con sintomatología gripal, seguida de la aparición de lesiones de eritema polimorfo de predominio ampolloso con contenido serohemático (véase Fig. 8 en Lámina de color XVII). Hay lesión mucosa intensa, profunda y destructiva severa con estomatitis, recubrimiento blancuzco de la lengua, secreción nasal mucopurulenta y conjuntivitis que a veces origina queratitis severa. Puede presentarse uveítis. Las lesiones oculares son las más graves. Hay afectación de mucosas anogenitales. Las mucosas respiratorias y digestivas suelen complicarse, originando bronquitis, neumonías y hemorragias digestivas. Hay afectación renal con albuminuria y cilindruria. En raros casos se observa síndrome meníngeo o encefalitis. El proceso dura unas tres semanas, pudiendo fallecer el enfermo por cualquiera de estas complicaciones. Son graves las cicatrices de ojos y boca. El proceso no recidiva. La etiología es desconocida, si bien algunos procesos infecciosos (virus herpéticos, entre otros) y medicamentos pueden dar lugar a síndromes similares (hidantoínas, sulfamidas).

Tratamiento. Corticoterapia sistémica. Sintomático.

Enfermedades ampollosas de base inmunológica. Son raras en el niño las enfermedades ampollosas por depósitos de inmunocomplejos en la zona de la membrana basal (MB). El cuadro más clásico es la *dermatitis herpetiforme o enfermedad de Duhring* (depósitos granulares de IgA en MB), que se presenta en forma de placas eritematosas de superficie microvesicular, muy pruriginosas. Se asocia con frecuencia a intolerancia al gluten y un elevado porcentaje de casos presentan positividad al HLA B8 y DR3. En su tratamiento, además de las sulfonas, debe prescribirse dieta exenta de gluten. Una variedad en este cuadro es la denominada *dermatitis IgA lineal o dermatitis bullosa crónica benigna de la infancia*, donde los depósitos de IgA en MB son de tipo lineal. Clínicamente se caracteriza por una erupción generalizada monomorfa de ampollas tensas, aisladas o agrupadas en rosetas, fundamentalmente en cara, región periaxilar, parte inferior del tronco, pelvis y muslos. No se asocia a enteropatía sensible al gluten, ni presenta positividad valorable al HLA B8. Tiene tendencia a la curación espontánea en 2-3 años y se trata con sulfonas asociadas a corticoides. Son excepcionales los pénfigos en la infancia.

Acropustulosis infantil. Es un proceso caracterizado por brotes de lesiones vesiculopustulosas, pruriginosas, de partes acras en el lactante. Histológicamente, es una lesión intraepidérmica con inmunofluorescencia directa y cultivos negativos. Responde a la sulfona y tiende a la curación espontánea en 2-3 años. Este cuadro debe diferenciarse de la *Pustulosis neonatal transitoria*, que se presenta en el neonato en forma de varias pústulas centrípetas, superficiales y estériles, que involucionan espontáneamente en pocos días y pueden dejar una pequeña pigmentación melánica residual (*melanosis pustular neonatal transitoria*). Hoy día se consideran estos cuadros como variantes vesicopustulosas del eritema tóxico neonatal. Las formas extensas deben diferenciarse de la candidiasis cutánea neonatal. Otras afecciones están citadas en el capítulo 6.2.

Colagenosis. Las enfermedades adquiridas del tejido conectivo, generalmente de mecanismo inmunológico, presentan alteraciones cutáneas, a menudo características. Son expuestas en los capítulos 4.12 a 4.17.

Angeítis. La *panarteritis nudosa* es revisada también en el capítulo 4.17, así como otras angeítis (Wegener, Churg-Strauss). En el grupo de las *arteriolitis alérgicas* se incluyen una serie de cuadros clínicos, englobados con el nombre de angeítis leucocitoclásticas, cuyos síntomas tienen en común el presentar una clínica de tipo variado en forma de eritemas de tipo polimorfo, máculas purpúricas, ampollas o nódulos de pequeño tamaño. La *púrpura reumática de Schönlein-Henoch*, el *trisíndrome de Gougerot* y el *eritema elevatum et diutinum* constituyen variantes de este grupo. Excepto la púrpura de Schönlein-Henoch (véase cap. 18.13), los demás cuadros de vasculitis son muy raros en la infancia. La *parapsoriasis varioliforme aguda o pitiriasis liquenoide aguda* (*enfermedad de Mucha-Habermann*) es una angeítis cutánea de curso agudo, que se presenta como una erupción en forma de pápulas y vesículas purpúricas, de aspecto varioliforme, que evolucionan a costra. Suele haber poca afección del estado general y la evolución es favorable en pocas semanas. Se ha descrito una variedad crónica de este proceso. La *parapsoriasis en gotas* (*pitiriasis liquenoide crónica*) es una forma monosintomática y crónica de angeítis cutánea; se presenta en forma de máculas y pápulas de pequeño tamaño y color marronáceo, que pueden estar recubiertas de una pequeña escama adherente. Posiblemente está relacionada con algún proceso infeccioso, pues mejora o cura con tetraciclinas o sulfonas.

El *eritema nudoso* (véase cap. 8.3) se inicia con sintomatología general: fiebre, artralgias con tumefacción articular y la aparición de nódulos localizados en cara anterior de las piernas. Los nódulos tienen coloración roja y, si son muy extensos, pueden confluir formando placas. Estos nódulos evolucionan adquiriendo una coloración que recuerda la de los hematomas (aspecto contusiforme). Suelen desaparecer en el transcurso de tres a seis semanas. Existen dos tipos de eritema nudoso: el idiopático y el sintomático. En el segundo la causa debe buscarse en tuberculosis, infecciones por estreptococo, sarcoidosis, infecciones víricas, micoplasmas y medicamentos, fundamentalmente.

DERMATOSIS DE CAUSA FÍSICA

Frío. Además de las congelaciones (véanse caps. 17.13 y 25.14), puede originar en niños lo que se conoce con el nombre de *induratio congelativa submentalis*, induración que aparece en lactantes a nivel del mentón después de un paseo en días fríos, tratándose en realidad de una paniculitis; se resuelve espontáneamente en unos tres días. La hipotermia se considera una posible causa de la esteatonecrosis del RN.

Fotodermatosis. La radiación lumínica origina lesiones de tipo fototóxico, es decir, reacciones de mayor intensidad que la obtenida habitualmente y se deben a la presencia de alguna sustancia que actúa de fotocatalizador. Son conocidas diversas sustancias vegetales, como las furocumarinas y algunas colonias que las contienen. Al aplicar la colonia sobre la piel del niño y exponerlo al sol aparecen unas lesiones eritematosas formando regueros que, posteriormente, se pigmentan (*dermatitis berlocque*). Algunos medicamentos pueden dar también respuestas de este tipo, como ciertos colorantes, sacarina, tetraciclinas, fenotiazinas, etc. Otras veces aparece una verdadera *fotoalergia*, existiendo en estos casos una sustancia que actúa de fotoalergeno como antihistamínicos, sulfamidas, blancóforos, algunos aceites antisolares, etc. La lesión es en este caso de tipo eccematoso y aparece en las zonas donde se ha aplicado la sustancia y actuado la luz; y, si la administración fue por vía general, abarca el área cutánea expuesta al sol, pudiendo extenderse más allá de ésta. La *erupción polimorfa lumínica* es debida a una sensibilidad anormalmente aumentada a las radiaciones solares. Se presenta en forma de placas eritematosas, papulosas, eccematosas o de tipo prurigo (*summer prurigo* o *hydroa estivalis*) en las zonas expuestas al sol. La urticaria solar es rara y suele hacer su aparición en la adolescencia; se manifiesta por brotes de urticaria en las zonas expuestas al sol, pudiendo a veces sobrepasarlas. Debe diferenciarse de la protoporfiria eritropoyética (véase cap. 12.10). El estudio de las *fotodermatosis* (Cuadro 26.2.6) comprende una serie de exploraciones necesarias para llegar a su diagnóstico: pruebas de sensibilidad a la luz, fotopacht, fotoprovocación, determinación de porfirinas y estudio histológico. La adecuada protección de la luz mediante filtros solares y el uso de antimaláricos pueden ayudar al tratamiento de la mayoría de los casos, además de suprimir el factor fotosensibilizante.

Cuadro 26.2.6. Fotodermatosis (anormal respuesta cutánea al espectro lumínico)

Respuesta anormal aislada a los rayos UV	*Radiaciones entre 280-320 nm* • Erupción polimorfa lumínica • Hydroa vacciniforme • Xeroderma pigmentoso *Radiaciones superiores a 320 nm* • Urticaria solar • Protoporfiria eritropoyética • Enfermedad de Hartnup • Síndrome de Cockayne
Respuesta anormal a rayos UV, junto con sustancias fotoactivas	*Locales* • Perfumes (berlocque) • Jabón (salicilanilidas halogenadas) • Furocumarinas (lima, higos, chirivía, perejil) *Generales* • Tetraciclinas. Sulfamidas • Barbitúricos. Fenotiacinas
Afecciones agravadas por radiaciones UV	Pelagra Lupus eritematoso

Hydroa vacciniforme. Se caracteriza por la presencia de lesiones pápulo-vesiculosas en cara, dorso de la nariz y mejillas, que tienden a umbilicarse y transformarse en pústulas, dejando una cicatriz. De causa desconocida, comienza ya desde la infancia y debe ser diferenciada de la protoporfiria eritropoyética mediante la determinación de la excreción de porfirinas (véase cap. 12.10). Se diferencia de la erupción polimorfa lumínica, porque en ésta las lesiones son más polimorfas y las vesículas no dejan cicatriz. Se aconseja fotoprotección.

Xeroderma pigmentosum. Es una enfermedad rara de carácter AR, caracterizada por una sensibilidad exagerada a la luz, debida a un defecto en el mecanismo de reparación del ADN celular dañado por la radiación ultravioleta, lo que da lugar a una fotosensibilidad cutánea precoz con desarrollo de neoplasias cutáneas a edades precoces. Empieza en el lactante con lesiones en partes descubiertas, típicas de una quemadura solar y frente a exposiciones mínimas. Progresivamente, la piel va sufriendo una degeneración con aparición de queratomas, pigmentaciones, acromías, telangiectasias y, ya en edades tempranas, carcinomas espinocelulares y melanomas. Puede asociarse a encefalopatía (véase cap. 23.24). No existe tratamiento, sólo una adecuada protección a la luz y el tratamiento de las neoplasias y queratomas cuando hacen su aparición.

Otros cuadros de origen genético asociados a fotosensibilidad son: *enfermedad de Hartnup* (erupción pelagroide, alteraciones neurológicas, aminoaciduria); *síndrome de Bloom* (poiquilodermia, enanismo, manchas café con leche, clino y sindactilia, criptorquidia, alteraciones cromosómicas y predisposición al desarrollo de neoplasias); *síndrome de Cockayne* (eritema facial, telangiectasias, poiquilodermia, enanismo, perfil de pájaro y facies tipo Mickey Mouse) (véase cap. 3.10).

GENODERMATOSIS

Se distinguen varios grupos de procesos dermatológicos genéticos:

Discromías

Son las alteraciones del color normal de la piel, pudiendo ser por defecto (acromías o hipocromías) o por aumento de pigmento (hipercromías), congénitas o adquiridas.

Hipocromías congénitas. Son hipomelanosis que afectan a la piel, pelos y ojos. El *albinismo* comprende la ausencia de pigmento en la piel y ojos por déficit total de tirosinasa o disminución de su actividad. No se tolera el sol, que causa con facilidad eritemas y ampollas, evolucionando a atrofias cutáneas precozmente con aparición de queratomas, telangiectasias y epiteliomas. Se acompaña de fotofobia, *nistagmus* y otras malformaciones: sordera, idiocia, etc. En el *albinismo parcial* son característicos los mechones triangulares acrómicos en los cabellos (piebaldismo), de carácter familiar, en la línea media o laterales. Puede haber máculas acrómicas en cara, línea media ventral, antebrazos y piernas. En el *síndrome de Chediak-Higashi* se asocia un albinismo cutáneo y piloso u ocular con corpúsculos de inclusión leucocitarios. *Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada:* cursa con alopecia, uveítis bilateral, poliosis, vitíligo localizado en párpados y cejas y sordera. *Síndrome de Waardenburg-Klein:* de herencia AD, se caracteriza por sordera congénita, *dystopia cantorum,* raíz nasal ancha, frente hipocrómica y heterocromía del iris. La *esclerosis tuberosa* (enfermedad de Pringle-Bourneville) se describe en el capítulo 23.24 (véanse Figs. 7, 8 y 12 en Lámina de color XV).

Nevus acrómico: constituye una mácula acrómica localizada, congénita, situada habitualmente en el tronco y de contornos irregulares, persistiendo toda la vida. *Nevus anémico:* se presenta como una mácula hipocrómica de tono marfileño, en los primeros meses de vida, debida a un defecto de irrigación localizado de la piel y se diferencia del nevus acrómico en no ser completamente acrómico, sino que su superficie es de una tonalidad cérea o marfileña; es algo variable en su forma y localización y presenta una ligera hiperemia perilesional. Otros cuadros congénitos cursan con máculas acrómicas, como la *incontinentia pigmenti*, variedad acrómica de la enfermedad de Ito, la fenilcetonuria no tratada, o con albinismo parcial (síndromes de Tietz, Ziprkowski, Alezzandrini). Otras hipocromías congénitas o adquiridas de distribución lineal (síndrome de Conradi-Hünermann, poroqueratosis, liquen plano, psoriasis, liquen estriado) suelen seguir las líneas de Blaschko.

Hipercromías congénitas. Comprenden: melanosis neurocutánea, con aparición de *nevus* pigmentarios asociados a melanosis intracraneana con hidrocefalia, epilepsia y desarrollo de melanomas intracraneales y cutáneos. *Neurofibromatosis de Recklinghausen* (véanse cap. 23.24 y Fig. 10 en Lámina de color XV). *Síndrome de Albright:* su sintomatología cutánea más característica es una o varias máculas "café con leche" de gran tamaño, irregulares y asimétricas, que se localizan, generalmente, en el tronco, nuca, región glútea o muslos. Se asocia a displasia ósea y alteraciones endocrinas. Recientemente ha sido descrita la *facomatosis del pigmento vascular*, caracterizada por un *nevus flameus* de gran tamaño, *nevus* melanocítico de diversos tipos (verrucoso, anémico, spilus), hipercromía óculo-cutánea y alteraciones neurológicas, síntomas algunos de ellos similares a los que presenta el síndrome de Sturge-Weber.

Incontinentia pigmenti: afecta sólo al sexo femenino, empezando en los primeros meses de la vida, con lesiones vesiculosas o ampollosas sobre base eritematosa, localizadas en tronco y extremidades, que aparecen y desaparecen durante meses; en una segunda fase sobre las zonas afectadas previamente se desarrollan formaciones verrucosas; en una tercera fase aparecen máculas pigmentarias reticulares o "en salpicadura", de color pardo amarronado o achocolatado (véase Fig. 6 en Lámina de color XV); hacia los 10 años desaparecen completamente, quedando prácticamente libre de lesiones el enfermo. Los estadios pueden presentarse casi simultáneamente y a veces van asociados con trastornos oculares, dentales, óseos y neurológicos.

Acantosis nigricans juvenil: con herencia dominante, afecta a diversos pliegues cutáneos (ingles, axilas y nuca); la lesión dermatológica consiste en pigmentación y engrosamiento de estos pliegues. En muchos casos se acompaña de idiocia, epilepsia, endocrinopatías, tumores (tumor de Wilms), malformaciones óseas y cardíacas. En casos avanzados pueden llegar a formarse lesiones francamente verrucoides. Debe diferenciarse de la pseudoacantosis nigricans propia de pacientes obesos y que desaparece con el adelgazamiento. *Síndrome de Peutz-Jeghers:* asocia una lentiginosis perioral con poliposis intestinal (véase cap. 3.10). *Ocronosis:* defecto del metabolismo de la fenilalanina con depósitos de ácido homogentísico (véase cap. 12.5).

Hipocromías adquiridas. Interesa especialmente el *vitíligo*. Puede aparecer a cualquier edad y se caracteriza por la presencia de máculas hipocrómicas, bien delimitadas, simétricas, que afectan a la cara, cuello, manos, antebrazos y genitales. Suelen comenzar en áreas perioriificiales. Al crecer las placas suelen confluir. Los pelos también pueden afectarse e incluso las pestañas. La etiología es desconocida.

Tratamiento. Consiste en la administración con precaución, por vía oral o local, de psoralenos, seguida de la exposición a la luz ultravio-

Cuadro 26.2.7. Principales ictiosis. Características clínicas

	Ictiosis vulgar	*Ictiosis ligada al X*	*Eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa (EICA)*	*Feto arlequín*	*Ictiosis laminar*	*Eritrodermia ictiosiforme congénita*
Herencia	AD	AR	AD	AR	AR, AD (rara)	AR
Edad de aparición	1-4 años	Lactante	Poco después del nacimiento	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento
Etiopatogenia	Defecto en la síntesis de proteínas córneas (filagrina y profilagrina)	Déficit de sulfatasa esteroide	Anomalías en la composición de polipéptidos de queratina	Expresividad máxima de la EICA	Aumento de esteroles y ceramidas en los corneocitos Hiperqueratosis. Acantosis. Mutación del gen transglutaminidasa a veces	Aumento de alcanos. Error del metabolismo lipídico. Menor hiperqueratosis, más acantosis. Epidermopoyesis acelerada
Lesión cutánea	Escama pequeña y clara	Escama grande y oscura (*nigricans*)	Ampollas. Estrías verrucosas	Escamas en coraza	Escama grande gruesa y de bordes elevados	Eritrodermia, escama fina y pequeña
Afectación de pliegues	No	Sí	Preferentemente	Sí	Sí	Sí
Afectación palmoplantar	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Asociaciones	Hiperqueratosis folicular, atopia	Cataratas, embriotoxon, hipogonadismo, criptorquidia	Onicopatía, infecciones		Ectropión ocasional bebé colodión, hiperpirexia	Eritrodermia, bebé colodión

Cuadro 26.2.8. Queratodermias palmoplantares. Características fundamentales

	Herencia	*Edad de aparición*	*Clínica*	*Asociaciones*
Tilosis (Unna-Thost)	AD	Primeros meses	Difusa, eritemas	Ataxia de Friedreich
Progresiva	AD	Infancia	Difusa, progresiva	Hiperhidrosis
Mutilante (Vohwinkel)	AD	Infancia	Difusa, estrellada	Bridas anulares constrictivas, alopecia, sordera, carcinoma bronquial
Punctata (Buschke-Fisher)	AD	Pubertad	Papulosa, translúcida	Displasia ósea
Asociada a carcinoma de esófago (Howel-Evans)	AD	Infancia Pubertad	Difusa	Carcinoma de esófago
Síndrome de Papillon-Lefèvre	AR	Infancia	Difusa, eritema	Periodontosis. Hiperhidrosis. Caries dental
Mal de Meleda	AR	Congénita	Difusa, eritema	Lesiones en codos y rodillas

leta tipo A (PUVA), o bien con fricciones de solución de clobetasol al 0,05%. Suele mejorar, pero difícilmente curar. También se ha mostrado útil la fenilalanina oral (2 g/día) y tópica al 10% con khellina al 3%. Algún caso aislado se ha pigmentado con tacrolimus tópico al 0,1%.

Aplasias y displasias

Son una serie de síndromes con el dato común de una falta parcial o total de uno o varios componentes cutáneos. La mayoría de ellos se asocian a otras alteraciones del desarrollo. *Aplasia cutis:* es una falta congénita y circunscrita de piel, habitualmente en el cuero cabelludo (occipucio), que erróneamente suele atribuirse al traumatismo del parto. Se distinguen varios tipos y formas dependiendo de su extensión y grado de compromiso local. La aplasia cutis suele formar parte de varios síndromes polimalformativos. *Hipoplasia dérmica focal* (síndrome de Goltz): asociación de áreas de hipoplasia dérmica (lesiones eritematosas, laxas, herniarias y deprimidas de cara y extremidades), con displasias óseas (ausencia de falanges, metacarpianos o metatarsianos), dentarias (hipoplasia del esmalte) y defectos oculares, entre otros.

Displasia ectodérmica hidrótica. Enfermedad rara, que asocia alopecia total, distrofias ungueales y queratodermia palmoplantar. *Displasia ectodérmica anhidrótica:* ausencia parcial de glándulas sudoríparas, sebáceas y salivales, anomalías dentales e hipotricosis, motivando hipohidrosis o anhidrosis (crisis febriles, sobre todo en verano, piel lisa, seca y plegada, de aspecto. senilizado, sequedad de mucosas, infecciones del aparato respiratorio alto); es muy característica la presencia de caninos cónicos, hipotricosis de cuero cabelludo y, en ocasiones, distrofias ungueales.

Síndrome uña-rótula. Combina defectos ungueales (anoniquia e hiponiquia radial) y ausencia o hipoplasia de rótulas. *Progeria (Gilford):* falta de desarrollo corporal con aparición precoz de signos de senectud. *Acrogeria (Gottron):* desaparición progresiva del tejido celular subcutáneo con adelgazamiento de la piel de partes acras, acompañada de osteoporosis y onicogrifosis. *Síndrome de Berardinelli-Seip:* lipodistrofia con otras anomalías (véase cap. 3.10). *Queratosis pilar descalvante (síndrome de Siemens):* aplasia o hipoplasia de glándulas sebáceas, con hipotricosis importante e hiperqueratosis folicular de las áreas afectas (cuero cabelludo y cejas).

Trastornos de la queratinización

Constituyen un grupo de genodermatosis donde el trastorno básico es un defecto de la queratinización. Las más frecuentes son las ictiosis, cuyo común denominador es la presencia de escamas comparadas a las de los peces, de ahí su nombre. También se incluyen las queratodermias palmoplantares, poroqueratosis y disqueratosis.

Ictiosis. Son trastornos graves de la queratinización que cursan con piel de aspecto de pez o reptil. Se reconocen varios cuadros clínicos de variable expresividad y a menudo asociados a otros defectos internos. Suelen ser trastornos enzimáticos hereditarios, congénitos o no. Se distinguen cuatro grupos principales resumidos en el Cuadro 26.2.7. Recientemente se han descrito cuadros de ictiosis asociados a trastornos del metabolismo lipídico, como en la ictiosis ligada al X y el síndrome de Dorfman-Chanarin.

Queratodermias palmoplantares. Comprenden alteraciones localizadas de la queratogénesis, de carácter congénito y hereditario, que afectan a palmas y plantas y otras áreas de roce (codos, rodillas). Suelen asociarse a otros trastornos de la queratinización (ictiosis, disqueratosis), malformaciones pilosas, óseas o dentarias, o a neoplasias. Según su patrón de presentación pueden ser difusas, estriadas o punctatas (Cuadro 26.2.8).

Cuadro 26.2.9. Epidermólisis ampollosas (EA)

	EA simple	*EA simple palmo-plantar*	*EA distrófica dominante*	*EA distrófica recesiva polidisplásica*
Herencia	AD	AD	AD	AR
Ampolla	Capa basal y suprabasal	Subgranulosa	Subepidérmica	Subepidérmica
Edad de aparición	Primer año	Párvulo	RN o lactante	Nacimiento
Localización	Piel	Palmoplantar	Piel y mucosas	Piel y mucosas
Afectación de pelo y uñas	No	No	No	Onicólisis y anoniquia
Cicatrices, mutilaciones	No	No	Sí	Sí
Retraso del desarrollo	No	No	Sí	Sí
Otros	Pigmentación residual	Más frecuente en varones	Forma albopapuloide	Forma vegetante. Forma letal de Herlitz

Poroqueratosis. Se trata de un grupo de procesos con aparición de chapetas queratósicas, pigmentadas, redondeadas, de pequeño tamaño, que se distinguen según sea una (poroqueratosis de Mibelli) o varias lesiones, ya sean palmoplantares (poroqueratosis de Mantoux) o de disposición lineal (poroqueratosis de Freud). Algunas formas son familiares o bien pueden activarse por la exposición solar (poroqueratosis actínica).

Enfermedad de Darier. Es una disqueratosis, manifiesta desde la infancia, con herencia AD. Se inicia con la aparición sobre las zonas seborreicas (surcos nasogenianos, frente, cuello, cuero cabelludo, parte superior del tórax y genitales) de lesiones papulosas recubiertas con una escamocostra que, al desprenderla, deja una depresión. Por confluencia se forman placas exudativas y malolientes y adoptan un aspecto grisáceo, como sucio. En las manos pueden apreciarse unas lesiones queratósicas a modo de verrugas (acroqueratosis verruciforme de Hopf) y en las uñas se produce un desprendimiento distal de la lámina ungueal en forma de Y. También puede afectar a mucosas, incluso la esofágica, y a menudo presentan episodios de fotosensibilidad en verano.

El *pénfigo benigno familiar (Hayley-Hayley)* es otro tipo de disqueratosis, clínica e histológicamente muy semejante a la enfermedad de Darier con fisuración intraepidérmica suprabasal, como ocurre en el grupo de los pénfigos. Es una enfermedad AD. Se presenta en forma de placas exudativas, fisuradas de los grandes pliegues cutáneos que empeoran (se sobreinfectan) en verano. A menudo se confunde con un intertrigo candidiásico. Sobre dichas placas pueden visualizarse pequeñas vesículas. Aparece a partir de la pubertad.

Disqueratosis congénita tipo Zinsser-Cole-Engman. Puede ser considerada como manifestación monosintomática cutánea de la pancitopenia de Fanconi con leucoplasias, atrofia ungueal y pigmentación reticulada de la piel (véase cap. 18.6).

Tratamiento en los trastornos congénitos de la queratinización. Paliativamente se utilizan queratolíticos locales (ácido salicílico, urea), emolientes (preparados de avena, aceites de baño), retinoides tópicos y baños hipertónicos y, por vía oral, vitamina A a dosis elevadas y derivados aromáticos del ácido retinoico (acitretino). Siempre se tendrá en cuenta que su efecto es pasajero y pueden producir alteraciones de las enzimas hepáticas, elevación de triglicéridos y colesterol, trastornos de los núcleos de osificación y son teratogénicos.

Conectivopatías congénitas

El *síndrome de Ehlers-Danlos* o cutis hiperelástico se manifiesta por hiperelasticidad cutánea o hiperlaxitud articular, fundamentalmente. Ha sido tratado en el capítulo 3.10.

Pseudoxantoma elástico: es otro trastorno hereditario importante, en este caso del tejido elástico de la piel, capa elástica arterial y membrana de Bruch del ojo. Se conocen 5 variantes, dos dominantes, dos recesivas y una esporádica, según predomine la sintomatología cutánea, articular, ocular o combinaciones de ellas. A partir de la época escolar aparecen unas pequeñas pápulas amarillentas, que confluyen de forma reticular en cuello, axilas, región periumbilical y pubis. Son asintomáticas. Sirven de marcador cutáneo en las posibles e importantes alteraciones sistémicas: en el ojo es característica la aparición de estrías angioides, correspondientes a la rotura de la membrana elástica de Bruch, así como posibles hemorragias retinianas que pueden llevar a la ceguera del paciente; en el sistema vascular se pueden presentar hipertensión, ateroesclerosis precoz, afectación valvular cardíaca y hemorragias internas.

Cutis laxa: es un trastorno generalizado en todo el tejido conjuntivo caracterizado por una gran laxitud de toda la piel. La piel cuelga formando pliegues, adoptando, en general, el paciente un aspecto muy senilizado (facies de sabueso); la dermocalasia cubre los ojos y los genitales. Se acompaña de hernias, diverticulosis, prolapsos, enfisema pulmonar, estenosis pulmonar, aneurismas, afonía. Existe una forma congénita y otra adquirida y, asimismo, variantes circunscritas (blefarocalasia).

Síndrome de Werner: es un estado esclerodermiforme en partes acras por atrofia del tejido celular graso subcutáneo a este nivel que se asocia a diabetes mellitus tipo I, cataratas, enanismo, infantilismo y, muchas veces, alopecia y canicie precoz (véase cap. 3.10).

Epidermólisis ampollosas

Es un grupo de enfermedades genéticamente determinadas caracterizadas por la erupción de ampollas en piel y, en algunas formas, también en mucosas, de aparición espontánea o al mínimo traumatismo (véase Fig. 9 en Lámina de color XVII). La evolución de las mismas produce cicatrices con quistes de milium y, en ocasiones, importantes retracciones. Según el tipo de herencia y el nivel histológico donde se produce la ampolla se reconocen diferentes variantes clínicas (Cuadro 26.2.9). Las formas recesivas, presentes ya desde el nacimiento, donde al propio tiempo la ampolla es más profunda (nivel subepidérmico), se traducen con una expresividad clínica más importante (en piel, mucosas y anejos cutáneos) y grave, dejando importantes secuelas. Concretamente la epidermólisis ampollosa distrófica recesiva constituye la forma más grave y es debida a un defecto de las fibrillas de anclaje de la membrana basal epidérmica, formadas por colágeno tipo VII. Los análisis del ligamiento genético han demostrado alteraciones en el gen que codifica el colágeno VII (gen COL 7 A-1). El defecto puede ser detectado en la vida prenatal.

Tratamiento. Consiste en evitar traumatismos y sobreinfección de las lesiones, pincelaciones con solución de glutaraldehído al 5-10%, aplicación de apósitos no adherentes, reconstrucción plástica funcional en los casos y circunstancias precisas, vitamina E oral (de dudosa eficacia), corticoterapia general (formas muy graves) y difenilhidantoína (2,5 mg/kg/día). La respuesta es muy variable.

Diagnóstico diferencial. Debe ser establecido con otras dermatosis vesículo-ampollosas sin base genética demostrable, desde infecciones (varicela bullosa, penfigoide estafilocócico, pénfigo luético) hasta diversas variantes del eritema polimorfo o multiforme, pasando por la necrólisis epidérmica tóxica (Lyell) (véase Fig. 10 en Lámina de color XVIII), la dermatitis herpetiforme de Dühring (curable con sulfonas y dieta carente de gluten), la conocida acrodermatitis enteropática (cede con la administración de cinc), el raro penfigoide ampolloso, en donde la inmunofluorescencia puede mostrar en la membrana basal depósitos de IgG y complemento (C3) y el pénfigo (vulgar y foliáceo).

TUMORES CUTÁNEOS

La gran mayoría de tumores cutáneos en el niño son de naturaleza benigna y constituyen hamartomas o malformaciones de diverso origen

(epitelial, melanocítico o mesenquimatoso). Suelen presentarse en forma de varias lesiones (*nevus* melanocíticos) con una clínica característica, o bien como una lesión solitaria, típica o no. El inicio de estas lesiones puede ser no tumoral (*nevus* organoide, angioma), o incluso inflamatorio (pilomatrixoma). El diagnóstico definitivo es histológico en todos los casos y, por lo general, el tratamiento es quirúrgico. Los tumores malignos son raros y, en todo caso, suelen aparecer sobre lesiones previas (*xeroderma pigmentosum, nevus* melanocítico congénito).

Tumores benignos de origen epidérmico

Quistes. El quiste de milium y el quiste epidermoide tienen la misma histología; su pared está formada por todas las capas de la epidermis desde su parte más externa (capa basal) a la más interna (capa córnea), que segrega queratina al interior del quiste; se diferencian en el tamaño. Los *quistes de milium* son, en cambio, fisiológicos en la cara de los RN y pueden aparecer sobre las cicatrices de porfíricos y de pacientes afectos de epidermólisis ampollosas. Los *quistes epidermoides* pueden ser familiares, formar parte del síndrome del *nevus basocelular* y del síndrome de Gardner o bien ser adquiridos (postraumáticos, en cicatrices quirúrgicas). El quiste dermoide se desarrolla a partir de restos disembrioplásicos en áreas de hendiduras embrionarias (es característico el de la cola de la ceja).

Nevus epidérmico o verrugoso. Son hiperplasias epidérmicas localizadas, de disposición lineal, del polo cefálico (véase Fig. 1 en Lámina de color XVIII) o el tronco. En el momento del nacimiento son poco perceptibles, pero se van desarrollando lentamente durante el transcurso de la infancia, hasta adquirir un aspecto francamente verrugoso hacia la pubertad. Son variantes clínicas: la forma sistematizada unilateral (ictiosis hystrix); el *nevus epidérmico* verrucoso inflamatorio lineal (NEVIL) de aparición tardía, carácter inflamatorio y evolución pasajera; el nevus *blanco* esponjoso, que corresponde a la localización mucosa del nevus epidérmico y el nevus *comedoniano*, de configuración lineal o en placas.

Queratosis seborreica. Aunque es un tumor benigno por hiperplasia y acantosis de la piel del adulto, se han descrito casos familiares y de aparición congénita.

Tumores del folículo pilosebáceo

Quiste triquilémico. Mal llamado *quiste sebáceo*, se forma a partir de la vaina externa del folículo piloso, por tanto su pared tendrá las características histológicas de esta estructura, y por ello podrá diferenciarse, mediante biopsia, del quiste epidermoide. Suelen localizarse en la cara. La sebocistomatosis es un proceso que se hereda en dominancia, aparece en varones jóvenes y se presenta con múltiples quistes en la espalda de contenido aceitoso, que se sobreinfectan con facilidad.

Nevus organoide o nevus sebáceo de Jadassohn. Es una hiperplasia tumoral de la que participan todas las estructuras del folículo pilosebáceo y la propia epidermis; se presenta desde el nacimiento como una placa alopécica amarillenta, habitualmente en cuero cabelludo (fase I), que se va sobreelevando para adoptar un aspecto semejante al de la piel de la naranja (fase II). En la edad adulta este tumor puede desarrollar, a su vez, otros tumores benignos de origen epitelial y epiteliomas (fase III). Existen casos de distribución extensa en cabeza (véase Fig. 2 en Lámina de color XVIII) que se asocian a lesiones oculares (coloboma), alteraciones de los huesos del cráneo, atrofia cortical, epilepsia y retraso mental, constituyendo el síndrome del *nevus organoide* o síndrome de Solomon.

Adenoma sebáceo. Es un tumor muy raro, que no debe confundirse con los mal llamados "adenomas sebáceos" de la esclerosis tuberosa, que en realidad corresponden a angiofibromas.

Pilomatrixoma (epitelioma calcificado de Malherbe). Se presenta habitualmente como un tumor único de la parte superior del cuerpo, en niños o adolescentes (véase Fig. 3 en Lámina XVIII). Es una lesión de aspecto pseudoquístico, más palpable que visible, y puede comenzar con fenómenos inflamatorios, especialmente los raros casos de lesiones múltiples y crecer rápidamente al principio. Es un tumor benigno, que a menudo se calcifica u osifica.

Tricoepiteliona. Es otro tumor malformativo del folículo piloso, que se presenta de forma familiar (herencia AD), con múltiples pápulas tumorales confluentes centrofaciales que se desarrollan especialmente en la pubertad.

Tumores de las glándulas sudoríparas

Son muy raros en la infancia. El siringocistoadenoma papilífero es único, habitualmente en cuero cabelludo, más frecuente en las mujeres, que aparece sobre un nevus organoide o bien desde el nacimiento para desarrollarse en la pubertad.

Tumores malignos de origen epitelial

Los epiteliomas basocelular y espinocelular, o mejor denominados respectivamente carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas, son excepcionales en la infancia y, en todo caso, aparecen sobre lesiones previas o estados patológicos considerados precancerosos (xeroderma pigmentosum, albinismo, epidermodisplasia verruciforme, radiodermitis crónica o radionecrosis, quemaduras térmicas). Uno de estos procesos de especial interés es el síndrome del nevus basocelular (síndrome de Gorlin y Goltz), enfermedad hereditaria AD, que constituye un síndrome genopolidisplásico (véase cap. 3.10).

Tumores benignos de origen melanocítico

Nevus melanocíticos congénitos. Constituyen defectos del desarrollo por corresponder a proliferaciones difusas o tumorales de melanocitos que, en su migración, en fase embrionaria, desde la cresta neural a la capa basal de la epidermis, no alcanzan su objetivo. Se presentan desde el nacimiento y tienen una tonalidad azulada. Las formas difusas tienen aspecto macular en áreas electivas: la mancha mongólica en región lumbosacra, el nevus de Ota en región ocular (unilateral) y el nevus de Ito en la región acromio-deltoidea; el primero de ellos es frecuente y desaparece espontáneamente en poco tiempo; los nevus de Ota e Ito son más frecuentes en Japón y persisten toda la vida. La forma tumoral es el nevus azul, frecuente, y en el que excepcionalmente se ha descrito la transformación en melanoma maligno.

Otros nevus melanocíticos congénitos. Incluyen las *manchas café con leche*: una o varias lesiones de esta coloración, constituyen un marcador de varias enfermedades malformativas (neurofibromatosis de Recklinghausen, síndrome de Albright (véase Fig. 4 en Lámina de color XVIII), esclerosis tuberosa, síndrome de Werner, enanismo de Silver, síndrome de Watson). El *nevus neurofibromatoso* se presenta como un tumor melánico más o menos pigmentado en partes acras o en cuero cabelludo. El *nevus pigmentado* congénito (véase Fig. 5 en Lámina de color XVIII) es una lesión maculopapulosa, de tamaño variable, coloración marrón más o menos intensa y bordes bien definidos. Los *nevus pigmentados gigantes* (véase Fig. 6 en Lámina de color XVIII) son formas muy extensas de *nevus pigmentado congénito*, abarcando áreas concretas cutáneas (*nevus en calzón, nevus en esclavina*).

Nevus melanocíticos adquiridos. En la infancia tienen interés. *Efélides o pecas:* máculas pigmentarias distribuidas por las zonas expuestas a la luz y frecuentes en niños de piel clara o pelirrojos. No tienen trascendencia patológica, a excepción de las que aparecen en el *xeroderma pigmentosum*. Se ha descrito con las siglas de síndrome NAME la asociación de efélides, mixoma atrial y neurofibromas mixoides. *Lentigos:* máculas pigmentadas cutáneas o cutáneo-mucosas no cambiantes con la exposición solar y que corresponden a proliferaciones de melanocitos en las crestas interpapilares de la capa basal de la epidermis; el término de lentiginosis se reserva para aquellos de distribución característica (centrofacial) en los que hay que investigar anomalías asociadas (véase cap. 3.10). LAMB es un acrónimo para designar el síndrome que asocia lentigos, mixoma auricular y *blue nevus* (nevus azul).

Nevus pigmentados. Son los típicamente denominados nevus o *pecas*, es decir, máculas o pápulas de pequeño tamaño, marrones o negras, de coloración uniforme y bordes redondeados, regulares o irregulares en partes acras. Clínicamente se distinguen formas de mayor tamaño (verrucoides o polipoides), formas pilosas y formas hipocromas (adulto). Un

Cuadro 26.2.10. Angiomas congénitos

	Hemangiomas capilares o angioblastomas (angiomas verdaderos)	*Malformaciones vasculares o angiomas planos (falsos angiomas)*
Origen	Células angioblásticas jóvenes, inmaduras	Células maduras (hamartomas vasculares)
Clínica	Tuberosos, cavernosos, tuberocavernosos	Usualmente planos
Color	Rojo fresa	Rojo azulado
Inicio	Poco después del nacimiento	Presentes en el momento de nacer
Crecimiento	Rápido, pero involucionan espontáneamente	Lento y progresivo. No involucionan
Tratamiento	Curan solos u obedecen a diversos tratamientos (quirúrgico, corticoterapia)	No curan. Mejora su aspecto con laserterapia

tipo evolutivo peculiar es el llamado *nevus de Sutton, halo nevus* o vitíligo perinévico (véase Fig. 7 en Lámina de color XVIII); consiste en la aparición en uno o varios nevus pigmentados (habitualmente en la espalda) rodeados de un halo acrómico que lentamente evoluciona a *hipocromía del nevus*, con desaparición posterior del mismo; finalmente, también desaparece la mácula acrómica residual. Este fenómeno ocurre en varios años y parece ser debido a la existencia de anticuerpos antimelanina en estos pacientes aunque ello no supone una disminución a padecer melanoma.

Potencial maligno de los nevus pigmentados adquiridos. Es discutible; se aconseja la extirpación de las lesiones de partes acras, zonas de roce o en áreas difícilmente controlables y, por supuesto, todos aquellos *nevus* que presenten signos de sospecha fundada de tránsito a melanoma maligno: crecimiento rápido, cambios de forma, de color, bordes irregulares con escotadura o sangrantes. Los *nevus displásicos* presentan un halo rojo-marronáceo que los rodea y una pápula hipocrómica central (imagen en "huevo frito"), en los que se ha demostrado un potencial maligno valorable para indicar su extirpación en todos los casos. Es de utilidad aplicar la regla ABCD, es decir, asimetría, bordes irregulares, colores varios y diámetro aumentado (algunos añaden la E de evolutivo) aunque hoy se dispone de la fotografía digital computarizada (Mole-Max), que permite realizar un control morfológico muy sutil para predecir la evolución de los *nevus displásicos* y aconsejar su extirpación precoz. Esta tecnología resulta especialmente interesante en el diagnóstico precoz del melanoma maligno en pacientes afectos de múltiples nevus displásicos y melanoma familiar (BK-mole syndrome).

El *nevus de Spitz (melanoma juvenil)* es un tumor benigno, aunque en su cuadro histológico se aprecian caracteres celulares atípicos. Se trata de una lesión habitualmente única, que suele presentarse en la cara de niños escolares. Es un tumor pequeño, semejante a un *nevus pigmentado*, de color marrón-negruzco o rosado (en este caso puede confundirse con un botón de Oriente). La extirpación quirúrgica es resolutiva y permite confirmar el diagnóstico.

Melanoma maligno

Es muy raro en la infancia. Se distinguen cuatro tipos de melanoma maligno (MM) que, de peor a mejor pronóstico, son: el melanoma nodular, el melanoma de extensión superficial, el melanoma acral y el melanoma sobre lentigo maligno (este último no se presenta nunca en la infancia). El MM es un tumor muy maligno, con pronta recidiva local y metástasis ganglionares y, finalmente, viscerales. Las lesiones de peor pronóstico son las de nuca, cuello y parte posterior y superior de la espalda y brazos. Su riesgo pronóstico se determina también según la profundidad histológica (en mm) del tumor. El tratamiento es quirúrgico, junto con citostáticos e inmunoterapia (véase cap. 19.3). Es muy raro en la infancia aunque se ha descrito algún caso excepcional congénito.

Tumores benignos de origen mesenquimatoso

Las distintas estructuras dérmicas o hipodérmicas dan lugar a diferentes tumoraciones cutáneas malformativas (congénitas) o adquiridas. Las más relevantes, desde el punto de vista dermatológico y pediátrico, son:

Tumores conjuntivos y fibroblásticos. Comprenden las displasias névicas conjuntivas: defectos estructurales de los diferentes elementos del tejido conjuntivo que se presentan en forma de pápulas, placas o nódulos sobreelevados, difusos, del color de la piel normal, en tronco o raíz de extremidades. Los *nevus elásticos* son lesiones semejantes de disposición zoniforme y origen congénito. En el síndrome de dermatofibrosis lenticular diseminada con *osteopoiquilia* se asocian pápulas y placas, diseminadas, del color de la piel normal, a un moteado de las epífisis y metáfisis de los huesos largos. La *peau de chagrin* es una placa de estas características, que se presenta en la esclerosis tuberosa a partir de la pubertad. El *quiste mucoide* es un tumor redondeado semiblando, translúcido, de aspecto quístico, periarticular, de los dedos (mal llamado quiste sinovial) que, al exprimirlo, emana un líquido viscoso y amarillo; también se presenta en los labios, siendo debido a una degeneración mucoide localizada del colágeno (posible origen traumático). Los *queloides y cicatrices hipertróficas* constituyen diferentes grados de un mismo proceso: una respuesta excesiva reparadora del tejido conectivo a un daño tisular previo (quirúrgico o traumático). Son frecuentes en el área preesternal. No deben extirparse, porque recidivarían de nuevo, pero pueden tratarse con corticoides intralesionales y parches de silicona.

Fibromatosis juveniles. Son tumores, nódulos o placas difusas habitualmente de los dedos, benignos, pero altamente recidivantes, formados por una proliferación muy activa de fibroblastos. Existen varias formas clínicas: la forma digital infantil recidivante, la forma palmo-plantar crónica, la forma congénita generalizada, muy rara, con afección subcutánea y visceral de mal pronóstico: otra variante es el hamartoma fibroso de la infancia, congénito y de carácter difuso en cuello, tronco y grandes pliegues cutáneos, que hay que diferenciar por su localización y carácter, también neonatal, del miofibroma solitario, de curso benigno autoinvolutivo.

Tumores vasculares

Se denominan hemangiomas los tumores formados por vasos sanguíneos y pueden ser congénitos o adquiridos (postraumáticos). Los congénitos se dividen en dos grandes grupos (Cuadro 26.2.10).

Hemangiomas capilares o inmaduros (anteriormente denominados nevus en fresa o angiomas tuberosos). *Constituyen neoformaciones vasculares,* son lesiones autolimitadas, apenas visibles en el momento de nacer, pero que se van desarrollando en el transcurso del primer año (véase Fig. 8 en Lámina de color XVIII). A partir de entonces tienden a decrecer paulatinamente hasta desaparecer en el párvulo, excepto los de áreas declives. Como complicaciones pueden presentar hemorragias o ulceraciones postraumáticas, sobreinfección y, excepcionalmente, malignización. Raramente pueden asociarse a angiomas viscerales (parótida, intestino), a osteólisis (síndrome de Gorham) o a plaquetopenia y hemorragias en casos de angiomas gigantes que secuestran plaquetas (síndrome de Kasabach-Merritt). La mayoría involucionan espontáneamente.

Hemangiomas maduros o malformaciones vasculares ("angiomas planos"). Se presentan como lesiones localizadas (*nevus flameus* o la mancha salmón de la nuca del RN), o bien formando parte de síndromes complejos como la angiomatosis encefalotrigeminal (síndrome de Sturge-Weber, véase Fig. 9 en Lámina de color XV) y otras expuestas a propósito de la patología vascular, como malformaciones de la fosa posterior (síndrome de Dandy-Walker), lo mismo que las angiomatosis difusas (véase cap. 17.13). Los angiomas planos responden a tratamiento con láser de colorante pulsado.

Los *angioqueratomas* son lesiones de tipo angiomatoso, únicas o múltiples, con hiperqueratosis local en cada lesión. En el niño pueden presentarse las formas congénitas de extremidades y disposición metamérica (angioqueratoma neviforme), la forma solitaria (angioqueratoma de Mibelli) y, a partir de la pubertad, los angioqueratomas múltiples de la enfermedad de Anderson-Fabry (angioqueratoma *corporis diffusum*), trastorno del metabolismo de las ceramidas. *Angiectasias* es el término genérico utilizado para definir a las varias formas clínicas de dilataciones vasculares adquiridas. Han sido tratadas en el capítulo 17.13, así como las fístulas arteriovenosas.

El *granuloma telangiectásico* (botriomicoma, granuloma piógeno) es un tumor frecuente, blando, de crecimiento rápido, características inflamatorias y fácilmente sangrante. Se localiza habitualmente en los dedos y es de probable origen postraumático. El *hamartoma angiomatoso* sudoríparo consiste en una placa dura congénita a la que se asocia un angioma profundo con una hiperplasia de glándulas sudoríparas ecrinas, que da lugar a una hiperhidrosis cutánea localizada al área de la lesión. Es poco frecuente. La patología de los linfáticos (linfangioma) puede consultarse en el capítulo 17.13.

Otros tumores benignos de origen mesenquimatoso. Interesa mencionar las siguientes entidades: el *leiomioma* es un tumor derivado de las estructuras musculares de la piel: músculo erector del pelo (el más frecuente y, a veces, de origen familiar), músculos dartoicos de genitales y de areolas mamarias, muy raros, y túnica muscular vascular (angioleiomiomas), excepcionales en la infancia; estas lesiones se presentan como una o varias pápulas agrupadas en placa, del color de la piel normal, asintomáticas, excepto la última variedad. Suele asociarse a miomatosis uterina en las mujeres de la familia. Una variedad de conocimiento reciente es el *hamartoma de músculo liso*, que se presenta en forma de placa ligeramente hipercrómica y vellosa en el tronco. El *mioblastoma de células granulosas (tumor de Abrikossoff)* puede aparecer raramente en la infancia; es un tumor dérmico, solitario, indiferenciado, compuesto de células de posible origen muscular o nervioso, cuyo citoplasma presenta unas granulaciones características; su localización habitual es la lengua, aunque también puede hallarse en la piel. El *meningioma* es un tumor raro de adultos jóvenes o niños, que se localiza en cuero cabelludo o regiones paravertebrales del tronco; el aspecto clínico es semejante a un *nevus celular* (pápula semiblanda e hipocroma, de apariencia polipoidea) y el diagnóstico diferencial debe realizarse con el meningocele, de localización medial y cuya biopsia puede ser muy comprometida.

El *neuroma cutis* es raro en la infancia; se presenta como un tumor único de clínica no característica, pero doloroso. El *neuroma traumático* corresponde a una hiperplasia axonal de este origen y es más frecuente. La presencia de múltiples lesiones de esta índole en la mucosa oral (lengua) debe orientar al *síndrome de Sipple* (neuromas múltiples de mucosas, carcinoma de tiroides y feocromocitoma). El *neurofibroma* es un tumor, blando, subcutáneo, derivado de las células de Schwann. Puede aparecer como lesión solitaria o, habitualmente, en la neurofibromatosis.

Las *metaplasias cutáneas* incluyen tumores cutáneos de origen distinto a las estructuras normales de la piel. Son ejemplos el *osteoma cutis* y los depósitos de calcio, que se presentan en el pilomatrixoma, pseudoxantoma elástico y lesiones quísticas. En el niño interesa destacar la *calcinosis universal* y el nódulo de Winner, calcinosis idiopática que se presenta como un tumor único característico en la región facial. Los niños con síndrome de Down pueden presentar una curiosa forma miliar de *calcinosis cutis* de localización palmo-plantar. En este apartado cabe considerar también las exostosis y los osteocondromas subungueales.

Tumores malignos de origen mesenquimatoso. En el niño son poco frecuentes, pudiendo considerarse: el *leiomiosarcoma*, descrito alguna vez en período neonatal; deriva de estructuras musculares cutáneas y su asiento puede ser dérmico o hipodérmico, y el *angioendotelioma maligno*, que se presenta en tejidos blandos de extremidades o en el área paranasal y el *dermatofibrosarcoma protuberans* (tumor de Darier-Ferrand), que puede iniciarse en la infancia como un falso histiocitoma de evolución atrófica.

PROCESOS RETICULOPROLIFERATIVOS

Incluyen dos grandes grupos de enfermedades, las histiocitosis y las mastocitosis. Las *histiocitosis* son expuestas en el capítulo 19.10. Interesa comentar aquí algunos aspectos dermatológicos de las formas no X o no de Langerhans.

La *reticulohistiocitosis congénita* autoinvolutiva de Hashimoto-Pritzker, o forma tumoral congénita cutánea autocurable, presenta las características histológicas y ultraestructurales de las formas malignas de histiocitosis de células de Langerhans (HCL). La *histiocitosis cefálica infantil* y el histiocitoma eruptivo generalizado son erupciones de pequeñas pápulas eritematoamarillentas en la extremidad cefálica, y el primero de evolución autolimitada y sin compromiso visceral. El *histiocitoma nodular progresivo*, excepcional, presenta aparición progresiva en piel y mucosas de pápulas amarillentas y nódulos violáceos; no hay afectación general, pero tampoco existe involución de las lesiones; recientemente se ha descrito una forma familiar con depósitos locales de mucopolisacáridos. El *xantoma disseminatum* se trata de una xantomatosis normolipémica cutáneo-mucosa y visceral crónica, con varios puntos de conexión con las histiocitosis HCL (diabetes insípida, osteólisis); el 40% de los casos afecta a niños y se caracteriza por la presencia de xantomas de varios tipos (planos, nodulares, placas infiltradas); los hechos clínicos más característicos son la hiperpigmentación de las lesiones, su preferencia por afectar pliegues y su compromiso laringo-tráqueo-bronquial. El *xantogranuloma juvenil* es otra xantomatosis normolipémica autoinvolutiva infantil. Se presenta como una erupción, de instauración lenta, de múltiples xantomas tuberosos en tronco y cabeza, fundamentalmente. Afecta, sobre todo, al lactante e involuciona espontáneamente en 2-3 años. Normalmente no se acompaña de afectación sistémica, aunque raramente se han comunicado casos de compromiso ocular, pulmonar y pericárdico. No es infrecuente la presentación en forma de lesión única (normalmente facial) o incluso tumoral.

Histiocitosis malignas. Constituyen proliferaciones atípicas de células histiocitarias con carácter invasivo, aunque la mayoría de ellas finalmente se han reclasificado como verdaderos linfomas, como la *reticulosis medular histiocitaria* (Scott y Robb-Smith), que se presenta de forma aguda y mortal en pocos meses, con una proliferación atípica de células histiocitarias con importantes fenómenos de autocitofagia, invasiva para todos los órganos del sistema mononuclear fagocitario (SRE), afectando a la piel en el 13% de los casos, con presencia de lesiones pápulo-purpúricas y nódulo-necróticas, fundamentalmente. La *leucemia mielomonocítica* puede presentar lesiones pápulo-nodulares específicas o especialmente en el niño xantomas (xantoleucemia); en este caso se asocia en el 50% de los pacientes a manchas café con leche. El *linfoma histiocítico verdadero*, variedad tumoral, es excepcional en la infancia. Las *histiocitosis malignas familiares* van asociadas a menudo a déficit inmunitarios. En este contexto cabe recordar el síndrome de Ommen, que cursa con eritrodermia, alopecia, diarrea, hepatoesplenomegalia, grandes adenopatías, infecciones de repetición y eosinofilia (véase cap. 19.10).

Mastocitosis. Constituyen un grupo de procesos patológicos consecutivos a una proliferación de mastocitos, predominantemente en piel pero, asimismo, posible a nivel de la casi totalidad de órganos o tejidos. Son proliferaciones reactivas de las células cebadas. Muchos de estos casos aparecen antes de los 2 años, incluso en el RN, mientras otros lo hacen antes de la pubertad. Entre las mastocitosis cutáneas, benignas, se distingue una forma aislada, el *mastocitoma*, que tiende a la involución espontánea en varios meses y un tipo generalizado, la urticaria pigmentosa, que tiende a la curación en la adolescencia. El mastocitoma es una lesión tumoral infiltrada, eritematosa, de 1 a 5 cm de diámetro.

La *urticaria pigmentosa* (véase Fig. 9 en Lámina de color XVIII) constituye una erupción máculo-papular, marronácea, de instauración lenta en tronco y extremidades, pruriginosa, con posible transformación vesículo-ampollosa. El frote suave de las lesiones provoca el patognomónico *signo de Darier*: urticariación y aparición de un halo eritematoso perilesional. Son frecuentes el dermografismo en piel sana y episodios de sofoco o *flushing*: enrojecimiento facial y torácico superior de duración inferior a 30 minutos. La ingesta de codeína, ácido acetil salicí-

lico, queso o plátanos, los cambios de temperatura, ejercicios físicos y el empleo de ciertos anestésicos, exacerban la sintomatología.

La rara *mastocitosis cutánea* difusa afecta a toda la piel, predomina en pliegues, produce un intenso prurito y puede convertirse en una mastocitosis sistémica. Puede presentar afectación multivisceral, siendo los huesos largos y aparato digestivo los órganos más frecuentemente implicados; se manifiesta por signos generales (fiebre, taquicardia, hipotensión, cefalea, trastornos digestivos), lo que ensombrece el pronóstico. Otra forma excepcional en la infancia es la *mastocitosis maligna* (leucemia de mastocitos), consecutiva a la afectación del tejido hematopoyético y reticuloendotelial; puede seguir a cualquier tipo de mastocitosis; su evolución es fatal.

Tratamiento. Considerará evitar los factores activadores mastocitarios citados. Son de utilidad los antihistamínicos (hidroxicina, ciproheptadina) y el cromoglicato disódico puede resolver síntomas gastrointestinales e incluso sistémicos. La extirpación de lesiones cutáneas estará excepcionalmente indicada cuando hay acusados síntomas generales.

Dermatosis endocrino-metabólicas. En este apartado se consideran todos aquellos procesos de origen endocrinológico o metabólico del niño que producen manifestaciones cutáneas. Las principales han sido referidas en el Cuadro 26.2.3 y en los capítulos correspondientes de endocrinología y nutrición, incluidas las porfirias.

ENFERMEDADES DEL PELO

Hipertricosis. Constituye un motivo frecuente de consulta. Se presenta en forma generalizada o bien en algún área cutánea (hipertricosis nevoide), a veces asociada a la presencia de un *nevus pigmentario* (*nevus de Becker* y nevus pigmentado piloso). Puede presentarse en la infancia o en la pubertad. La cola de fauno es una hipertricosis localizada sobre la columna vertebral, en ocasiones asociada a una diastematomielia (véase cap. 23.22). La hipertricosis generalizada suele ser sintomática de enfermedades, como epidermólisis ampollosa, encefalitis vírica, lipodistrofias, dermatomiositis, malnutrición, anorexia nerviosa, acrodinia, endocrinopatías (véase cap. 13.16) y yatrogenia (hidantoínas, estreptomicina, corticoides, penicilamina, psoralenos, minoxidil). Existe una forma congénita (hipertricosis lanuginosa), de la que se conocen formas generalizadas y formas localizadas.

Alopecias. La falta de cabello puede ser congénita (atriquia) o adquirida. Las *alopecias congénitas y hereditarias* incluyen algunos cuadros raros, como la atriquia congénita (total o parcial), alopecia triangular temporal y la asociada a genodermatosis (progeria, displasia ectodérmica hidrótica, etc.). Las *alopecias adquiridas* pueden ser consecutivas a un proceso febril infeccioso, dando lugar a una caída masiva del cabello por coincidencia de un gran número de cabellos en fase telógena. La causa más frecuente de alopecia en la infancia es la *alopecia areata*. Es un cuadro muy frecuente, que afecta al pelo y a las uñas, dando lugar en éstas a una pérdida difusa de su brillo. Se caracteriza por una o varias placas de alopecia de presentación rápida, de diferentes tamaños, que puede afectar, además de al cuero cabelludo, a cualquier área pilosa del cuerpo. Se distinguen las formas localizadas (una o pocas placas) de las formas generalizadas (alopecia total o pelada del cuero cabelludo y alopecia universal de todo el pelo corporal). Algunas, especialmente de evolución tórpida, se relacionan con la constitución atópica. Las placas de alopecia son redondeadas, presentando en sus márgenes los llamados pelos peládicos o en "signo de admiración"; son pelos cortos de 5-6 mm de longitud, estrechos en su área proximal y más anchos en el extremo distal. Indican crecimiento de la placa, porque traducen el daño que produce, a nivel del bulbo piloso, el infiltrado crónico linfocitario peripilar. Por haberse demostrado depósitos de linfocitos CD4 en los folículos y por una serie de asociaciones frecuentes (enfermedades autoinmunes, atopia), se le supone una patogenia inmunológica.

Un tipo de alopecia debida al efecto de tracción autoprovocado es la *tricotilomanía*: suele presentarse en niños como consecuencia de un "tic nervioso" (costumbre de enrollarse el cabello) o, simplemente, como mecanismo de fijación; las placas de alopecia son irregulares y se observan cabellos cortos de distinto tamaño, longitud y dirección. Suele asociarse a tricofagia.

Existe una serie de *enfermedades y síndromes* en los que la alopecia constituye uno de los signos primordiales; además de los ya señalados a lo largo de este capítulo, se puede mencionar el síndrome tricorrinofalángico (alopecia, nariz piriforme, enanismo y acortamiento de metacarpianos y metatarsianos), la hipoplasia cartílago pelo (McKusick) y el síndrome de François-Hallerman-Streiff (alopecia sutural).

Displasias pilosas. Comprenden: *tricorrexis nodosa*, manifestada en forma de nódulos de fractura del tallo piloso e incide, sobre todo, en niños de color. En la forma proximal puede ser un signo de arginosuccinuria. El paciente, refiere la presencia de pequeñas bolitas en el pelo y que el pelo no crece (se fragmenta a nivel de los nódulos). La forma distal es más frecuente y se ve en personas de pelo largo. El *monilethrix* o alternancia rítmica de áreas de constricción del tallo piloso, con herencia AD, que se presenta en forma de pelos muy cortos de aspecto arrosariado, localizado especialmente en el área occipital; se acompaña de intensa hiperqueratosis folicular. Recientemente se conoce el defecto genético: una mutación en las queratinas hHb-1 y hHb-6 del córtex tipo II. La *tricorrexis invaginada* (pelo en bambú), donde el tallo piloso presenta formaciones nodulares proximales seguidas bruscamente de deformidad distal baloniforme (imagen semejante a las nudosidades de la caña de bambú); asociada a ictiosis lineal circunfleja y atopia, constituye el *síndrome de Netherton*. Los *pili torti* son pelos retorcidos sobre su propio eje, pudiendo dar lugar a rotura longitudinal del mismo (tricoptilosis) y cierto grado de hipotricosis localizada, como ocurre en el síndrome de Menkes. El *cabello lanoso* es una alteración congénita: es más delgado que el cabello normal, el corte es oval y su aspecto rizado, pigmentado u organoide, apareciendo de forma localizada (a veces asociado a nevus) o generalizada. La *tricotiodistrofia* se caracteriza por una hipertricosis displásica debida a déficit en aminoácidos azufrados, ictiosis y, en ocasiones, fotosensibilidad. El *pili annulatti* es un defecto alternante de la médula del pelo que da lugar a un aspecto anillado (como alfabeto morse) del cabello. Finalmente, el *cabello impeinable* (*pili canaliculi*) es un trastorno congénito (familiar o esporádico), aunque existen formas adquiridas, consistente en un cabello dispuesto en haces de pelos, irregulares en diferentes direcciones, que hacen imposible su peinado. El cabello tiene un aspecto seco y estropajoso. El microscopio electrónico de barrido muestra unas depresiones canaliformes a lo largo del tallo piloso. Mejora con la edad.

ENFERMEDADES DE LAS UÑAS

Sus trastornos pueden servir de signo guía para detectar una enfermedad o un síndrome o bien presentar sus propias alteraciones, como es el caso del *síndrome de las 20 uñas* (traquioniquia), en el que adoptan un aspecto seco, deslustrado y estriado; en la etiología de este síndrome se invoca atopia, alopecia areata y liquen plano. Las uñas se afectan de forma específica en multitud de procesos, la mayoría ya citados en este capítulo (síndrome uña-rótula, displasia ectodérmica hidrótica, alopecia areata, etc.). Las denominadas *líneas de Beau* corresponden a surcos transversales de las uñas por insuficiencia temporal de la matriz ungueal, consecuencia de procesos sistémicos que han incidido en la misma. La *uña incarnata* se debe a un crecimiento excesivo del pliegue ungueal lateral, que conlleva al enclavamiento de la uña con inflamación y dolor local, y la resolución es quirúrgica. La *melanoniquia* en banda corresponde a la presencia de un *nevus pigmentado* en la matriz ungueal. Aspecto similar se produce por hematoma traumático.

Las paroniquias (inflamación de todo el tejido que forma la uña) se deben, generalmente, a *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* (uña verde), *Proteus* y, sobre todo, a *Candida albicans*. Se manifiestan por edema y dolor de los pliegues ungueales con eritema. El drenaje local y la administración de antibióticos son suficientes para solucionar el cuadro. Las *paroniquias crónicas*, motivadas con gran frecuencia por la infestación por hongos, se inician con eritema, dolor y edema discreto, siguen un curso solapado hasta que se afecta la lámina ungueal, adquiriendo la uña una tonalidad oscura, al tiempo que sufre un engrosamiento. El

hallazgo del agente causante, bien por examen directo, bien por cultivo, dará la clave para el diagnóstico y el tratamiento.

La *paraqueratosis pustulosa* aparece en niños en forma de lesiones vesiculopustulosas en los márgenes ungueales sobre una piel eritematosa, que no tarda en recubrirse de escamas, la evolución conduce a trastornos de la lámina ungueal, deformándola. La enfermedad puede afectar a uno o varios dedos, es característica la recidiva, localizándose a veces, pero no siempre, en el mismo dedo. Como posibles etiologías, intervienen psoriasis y eccema.

Otros trastornos ungueales a recordar son el *síndrome de uñas amarillas* (asociado a linfedema y bronquiectasias) y los definidos por su mismo nombre: leuconiquia, anoniquia, microniquia, macroniquia, paquioniquia, onicogrifosis y onicólisis. El síndrome del mal *alineamiento de las primeras uñas de los pies* no es infrecuente, es un defecto congénito del alineamiento de los primeros dedos de los pies y da lugar a una peculiar forma de onicodistrofia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albisu Y. Dermatología pediátrica. Madrid: Ergon, 2005.
- Cruz M. Perspectivas en paidodermatología. En: Casanova M, Fernández Vozmediano JM. Tratamiento de las enfermedades dermatológicas en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs, 2002.
- Cruz M, Bosch J. Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs, 1998.
- Ferrando J, Casanova M, Corretger JM. Dermatología pediátrica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Ferrando J, Casanova M, Corretger JM. Dermatología pediátrica. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 92.
- Ferrando J, Escobar Sánchez CM. Manifestaciones cutáneas del síndrome de Down. En: Corretger JM et al. Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales. Barcelona: Masson, 2005.
- Ferrando J, Grimalt R. Atlas of diagnosis on Paediatric Trichology. Madrid: Ed. JMC, 2000.
- Fonseca Capdevila E. Dermatología Pediátrica. Madrid: Grupo Aula Médica, 1997-2001.
- García-Alix A, De Lulas-Laguna R, Quero Jiménez J. La piel como expresión de alteraciones neurológicas en el recién nacido. *An Pediatr* 2005; 62: 548-63.
- García Patos V. Hemangiomas. *Coloquios en Dermatología Pediátrica* 1998; 3: 4-8.
- Harper J, Oranje A, Prose N. Textbook of Pediatric Dermatology. 2ª ed. Londres: Blackwell Pub, 2006.
- Magaña M. Nevos melanocíticos en la infancia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000; 280-91.
- Mauleón-Fernández C, Hernanz-Hermosa JM, Campos Domínguez M et al. Dermatosis fotoagravadas y fotoinducidas frecuentes en la infancia. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 351-7.
- Sánchez Carpintero I, Redondo P. Tumores cutáneos en la infancia. En: Sierrasesúmaga L, Antillou-Klussmann F. Tratado de Oncología pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice-Hall, 2006. p. 197.
- Unamuno P, Peña C, Hernández A. Genodermatosis. Coloquios en Dermatología Pediátrica 1997; 2: 4-10.
- Zambrano A, López-Barrantes V, Torrelo A. Atlas de Dermatología Pediátrica. Barcelona: Ed. Médica Jims, 2004.

SECCIÓN 27. PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

27.1 Cuidados pre y postoperatorios

A. Albert, L. Morales-Fochs

Cuando es sometido a una operación quirúrgica, el paciente pediátrico requiere una atención especial dirigida, tanto a la enfermedad que motiva la intervención, como a las repercusiones fisiológicas y psicológicas que el acto quirúrgico en sí tiene sobre el niño. El tipo de cuidados necesarios en cada caso es muy variable, dependiendo de la edad del niño, de la gravedad de la afección y de la complejidad de la intervención. No precisarán los mismos cuidados un paciente oncológico, al que se practica una biopsia, que otro al cual se reseca la totalidad de la tumoración, o no necesita igual atención la infección de la herida quirúrgica en un RN que en un escolar. Sin embargo, teniendo en cuenta las características concretas de cada paciente, sí existen unos puntos comunes de atención pre y postoperatoria, que son tratados a continuación. Se parte de la premisa de que los resultados de la cirugía pediátrica son mejores en comparación con la cirugía general aplicada a los niños, tanto cuando se consideran de forma global como si se analizan los parámetros estadísticos en patologías concretas, como la misma apendicitis. Todo lo expuesto en el capítulo 1.1. sobre el niño enfermo en general es aplicable, tanto si es un proceso médico, como quirúrgico.

Consideraciones psicológicas. La noticia de que un niño debe ser intervenido es casi siempre recibida como un doloroso impacto por parte de la familia, creando una situación de ansiedad, que no desaparece hasta después del período postoperatorio. El niño vive este ambiente de ansiedad, que se agrava en el momento del ingreso hospitalario. En el postoperatorio el paciente pediátrico no siempre es capaz de comprender qué le sucede: con frecuencia se encontraba mejor en el momento del ingreso que después de la intervención. No es raro que los padres comenten a pediatras o cirujanos pediátricos que han observado un cambio en el carácter del niño después del tratamiento quirúrgico o la aparición de terrores nocturnos, enuresis o anorexia. Para minimizar la citada ansiedad, el niño y la familia deben ser preparados para aceptar la hospitalización, confiar en su médico y en el personal que le atienda y entender, dentro de sus posibilidades, el sentido del tratamiento quirúrgico, las limitaciones e incomodidades a que estará sometido en el postoperatorio y los posibles cambios anatómicos o funcionales derivados del tratamiento. La actuación médica partirá en este sentido de la idea de ofrecer al niño la realidad de lo que va a suceder, al menos todo lo que pueda entender y tolerar. Una charla tranquila, donde el médico exponga de forma directa y en lenguaje sencillo cuál es el problema quirúrgico, en qué consiste el tratamiento y cuáles son sus riesgos, al mismo tiempo que aliente a los padres y al niño a consultar sus dudas y temores, ayudará enormemente a que la familia colabore en el período de hospitalización. El tiempo dedicado a esta tarea será siempre bien empleado. El Cuadro 27.1.1 recuerda algunas normas para la preparación y atención de todo niño que deba ingresar en el hospital a fin de evitar esta eventualidad del llamado *maltrato institucional* (véase cap. 25.9). Como es sabido, existen unos *Derechos del niño hospitalizado*, aprobados por la Unión Europea.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

El niño que va a ser sometido a una anestesia general y a una intervención quirúrgica se beneficiará del conocimiento exhaustivo por parte del cirujano pediátrico, el anestesista y el pediatra, de todos aquellos datos que puedan modificar el curso del acto quirúrgico y del postoperatorio. Es obligada una *historia clínica completa* con especial atención a los datos detallados en el Cuadro 27.1.2. La *anamnesis* puede aportar datos preoperatorios que obliguen a tomar precauciones especiales (Cuadro 27.1.3). La exploración de corazón, pulmón y vías aéreas superiores debe ser cuidadosa. La presencia de orificios nasales pequeños y obstruidos por secreciones, dientes movibles, hipertrofia amigdaloadenoidea o retrognatia predisponen a la obstrucción de las vías aéreas superiores durante la sedación e inducción de la anestesia. Los *exámenes de laboratorio* en el paciente sin repercusión orgánica de su enfermedad y sin antecedentes patológicos pueden quedar limitados a un hemograma completo y pruebas de coagulación. Si la intervención propuesta es larga o compleja, o cuando existe una enfermedad sistémica, la radiografía de tórax, gasometría, electrolitos en sangre y BUN preoperatorios son datos importantes de referencia. El conocimiento del estado inmunológico siempre es útil para evaluar el riesgo de complicaciones postoperatorias y descartar cualquier cuadro de inmunodeficiencia, congénita o adquirida.

La *visita anestésica preoperatoria* cumple una doble función: el anestesista toma contacto con el niño y la familia, prestándoles apoyo y confianza; y puede indagar en este momento sobre datos de la historia como laringitis, broncoespasmo, respuesta anormal a los relajantes musculares por parte de algún familiar, tratamiento con corticoides, anticonvulsivantes o sedantes u otros fármacos que puedan alterar la respuesta a los agentes anestésicos (véase cap. 27.2).

PREPARACIÓN PREOPERATORIA

El paciente llegará al quirófano en las mejores condiciones permitidas por su estado clínico. En cirugía pediátrica son muy pocas las ocasiones en que el tratamiento quirúrgico debe ser cuestión de minutos. En la gran mayoría de los casos hay tiempo de practicar unos análisis bási-

Cuadro 27.1.1. Preparación y atención de los niños en su ingreso hospitalario

- Procurar al máximo el ingreso en un hospital pediátrico o en una unidad pediátrica de un hospital general
- Garantizar cuidados pediátricos especializados a todos los niveles diagnósticos y terapéuticos
- Ingreso con la madre, siempre que sea posible, en especial para los niños de 1 a 6 años
- Indicar que si la madre o familiar no pueden estar con él, serán representados por el pediatra
- Unificación previa de criterios y opiniones de padres y pediatras
- Indagar, si es posible, la opinión que tiene el paciente, anotando sus respuestas iniciales y sucesivas
- Explicarle por qué se tiene que hospitalizar y en qué consistirán los cuidados que va a recibir
- Asegurarle que el dolor será nulo o mínimo, si es factible
- Utilizar para esta explicación una entrevista con tiempo suficiente, apoyada en un folleto con fotografías y dibujos, que den una imagen real del hospital y no la que pueden tener deformada por los medios de difusión (TV y otros)
- Insisitir en que la madre y otros familiares estarán con él y que recibirán visitas de familiares, hermanos y amigos
- Asegurar que podrá tener sus juguetes preferidos y que seguirá las tareas escolares
- Mantener esta entrevista con el pediatra que le atenderá, o bien el anestesista y cirujano. En caso necesario se puede delegar en una persona debidamente adiestrada y para los niños más difíciles se solicitará la ayuda de psicólogo
- Contestar sus preguntas acerca de las técnicas que se deben aplicar para el diagnóstico o el tratamiento. En el momento de practicarlas se explicarán también someramente, aunque no sea solicitado, suprimiendo así el miedo a lo desconocido
- Explicar que tendrá televisión o similares, sala de juegos y escuela y que se pueden organizar fiestas

Cuadro 27.1.2. Datos de especial interés en la historia clínica preoperatoria

- Infección respiratoria de vías altas reciente o en curso
- Episodios previos de laringotraqueítis
- Antecedentes de asma bronquial
- Historia de cardiopatía
- Tendencia a hemorragias
- Transfusiones previas y posibles reacciones
- Hipersensibilidad y reacciones adversas a medicamentos
- Medicación que esté tomando en el momento de la intervención
- Tratamiento previo con corticoides
- Contacto con enfermedades exantemáticas o infecciones en general
- Pérdida reciente de peso
- Reacción emocional del niño a la intervención propuesta
- Última ingestión de alimentos antes de la intervención (en intervenciones urgentes)

cos y remontar el estado general del paciente, si es necesario. La eventual deshidratación es corregida mediante perfusión EV de líquidos adecuados, según el ionograma y el equilibrio ácido-básico, tratando también la acidosis, si la hubiese, con bicarbonato sódico (véase cap. 12.2). La hipertermia debe tratarse por medios físicos (baños o toallas mojadas) o farmacológicos (paracetamol) hasta alcanzar los 38,5-39 °C de temperatura central (rectal o esofágica). En el caso del *RN y del prematuro*, una vez bien ventilados, hidratados y corregida la acidosis, hay que prevenir o tratar la gran tendencia a la *hipotermia* durante el transporte y la intervención quirúrgica. Para ello, el transporte será efectuado en incubadora si es posible; el niño se mantendrá en ella hasta inmediatamente antes de la intervención. Cuando no se dispone de incubadora, o bien como forma de evitar la pérdida de calor durante el acto quirúrgico, puede envolverse la cabeza y las extremidades con algodón y papel de aluminio, dejando al descubierto la cara y el tórax (para monitorización anestésica), así como la zona operatoria. Para soslayar el problema de la hipotermia y, sobre todo, la inestabilidad hemodinámica que puede precipitar el traslado de un prematuro extremo, se tiende cada vez más a intervenir a estos niños en la propia unidad neonatal, sin moverlos de su cuna térmica (el quirófano "se traslada" a la UCI neonatal).

Aunque el niño ha de estar en ayunas para someterse a una anestesia general, es importante no interrumpir el aporte de líquidos más tiempo que el estrictamente necesario. No debe ingerir sólidos desde 6 horas antes de la intervención, pero puede tomar líquidos hasta 4 horas antes. En el RN o en el lactante pequeño el vaciamiento gástrico es bueno, incluso si la última toma fue administrada 4 horas antes de la anestesia. Si el cumplimiento de este horario no permite mantener una buena hidratación, es precisa la perfusión de líquidos EV en la habitual solución isotónica de glucosa con electrolitos.

Preparación preoperatoria específica. Algunas intervenciones concretas la requieren, como ocurre para la cirugía del colon y colonoscopia: un lavado intestinal anterógrado la víspera de la intervención, o bien una dieta especial sin residuos y enemas de limpieza cada 8 horas, durante las 48 horas previas a la intervención. Las quemaduras que van a ser injertadas se limpian de *detritus* y de restos de crema con la aplicación de apósitos estériles impregnados en suero salino durante 24 horas. A veces son necesarias tracciones de las extremidades como preparación a ciertas intervenciones ortopédicas.

Profilaxis antibiótica preoperatoria. Ha sido bien demostrado que desciende el porcentaje de infecciones quirúrgicas si en el momento de la exposición a la contaminación (el acto quirúrgico) existe un nivel terapéutico de antibióticos en sangre. Para la administración de antibióticos preoperatorios se utiliza la vía intravenosa. Es conveniente que la medicación haya sido recibida, como máximo, una hora antes de la intervención, pudiendo incluso mantenerse durante la misma. De esta forma es mayor la concentración en el momento más adecuado. No en todas las intervenciones está indicada la profilaxis antibiótica preoperatoria, sino sólo en aquéllas en las que la infección ya existe, en las que tienen mayor riesgo de infección y en las que, a pesar de tener un riesgo bajo, debido a la naturaleza de la operación, una infección sería muy grave. Entre las primeras hay que citar la apendicitis aguda perforada, las fracturas

Cuadro 27.1.3. Ejemplos de antecedentes patológicos apreciados en la exploración clínica preoperatoria, con expresión de las posibles actuaciones

Antecedentes	*Actuación*
Efectos adversos de una medicación habitual trivial o sintomática	No olvidar, por ejemplo, la hipopotasemia debida a laxantes, que se debe corregir. Igualmente se anotará si el paciente recibe hipnóticos, anticonceptivos o analgésicos, con posibles riesgos en el curso postoperatorio
Enfermedad crónica tratada	Si el plan medicamentoso es correcto: mantener o adaptar; si está mal realizado: corregir, instruir o actualizar (asma, insuficiencia suprarrenal)
Fármacos por vía local	No olvidar sus eventuales efectos adversos, por ejemplo, los colirios
Medicación previa	Mantener si es adecuada o modificar cuando sea preciso. A menudo hay que cambiar la vía de administración
Polifarmacoterapia	Debe ser limitada a lo indispensable, teniendo muy en cuenta las interrelaciones

complejas o abiertas y las heridas por mordedura, entre otras; en ellas el tratamiento antibiótico, indicado antes de la intervención, debe continuar en el postoperatorio. El segundo grupo incluye la cirugía del colon, la apendicitis aguda no perforada y las intervenciones urológicas con orina contaminada. Al tercer apartado corresponden las intervenciones de cirugía cardiovascular, neurocirugía y cirugía neonatal, así como la esplenectomía. La antibioterapia profiláctica debe ir dirigida contra los microorganismos infectantes más frecuentes, si bien no es necesario incluir medicamentos activos contra cada uno de los posibles microorganismos patógenos.

Para más datos, véase el capítulo 5.3 de Profilaxis antiinfecciosa.

CUIDADOS POSTOPERATORIOS HABITUALES

La mayor parte de los pacientes quirúrgicos pediátricos abandonan la sala de reanimación en condiciones hemodinámicas, respiratorias y metabólicas buenas y estables. Estos niños requieren unos controles y tratamientos de soporte mínimos o moderados, dependiendo, sobre todo, de la intervención practicada y de la profilaxis de las posibles complicaciones. Después de la intervención está indicado el *control* frecuente de las constantes vitales, horario durante las primeras 4 horas, y cada 2, 4 y 6 horas posteriormente. Más datos son aportados en el capítulo 27.2 de Anestesia.

Nutrición. Se mantiene la perfusión EV de suero glucosalino isotónico hasta asegurar una *ingesta oral* suficiente o mientras no sea necesario administrar medicación intravenosa, según el estado nutritivo-metabólico. La ingesta oral postanestésica puede iniciarse a las 4-6 horas de la intervención, si ésta ha sido extraabdominal (a las 4 horas en el RN y lactante menor de 3 meses). En la cirugía abdominal hay un íleo paralítico secundario, que obliga a un ayuno más prolongado, aproximadamente de 24 horas si no hay sutura intestinal, y de 72 o más horas cuando se ha practicado una anastomosis. En cualquier caso, la presencia de un abdomen blando, no distendido y con ruidos intestinales a la auscultación, anuncia la reanudación del tránsito digestivo. La *realimentación* comienza con agua, seguida de líquidos azucarados, siendo luego progresiva en consistencia, calidad y cantidad.

Cuidados generales. El niño postoperado es muchas veces portador de sondas (nasogástrica, vesical, de nefrostomía, de gastrostomía), drenajes, férulas de yeso y apósitos: todos estos materiales deben ser cuidados y manejados por personal entrenado; deben ser retirados tan pronto como lo permita la evolución del paciente, para evitar el reposo en cama prolongado. El cirujano revisará las heridas quirúrgicas en busca de posibles signos de infección.

Medicación. Estos niños prácticamente siempre requieren analgésicos y, en algunos casos, antibióticos. El dolor tiene, ante todo, un origen por lesión tisular y un componente psicoemocional. Aparece en todas

Cuadro 27.1.4. Orientación de la analgesia postoperatoria en pediatría

Dolor	*Fármaco*	*Dosis*	*Vía*
Leve	Paracetamol	40 mg x kg/día en 4 dosis	Oral-rectal
	Ibuprofeno	5-10 mg x kg/dosis (4-6 dosis)	Oral
	Codeína	1-3 mg x kg/día en 3 dosis	Oral
Moderado	Ibuprofeno	10 mg x kg/dosis (4-6 dosis)	Oral
	Metamizol	20 mg x kg/dosis en 3 dosis	IM-EV
	Tramadol	1-1,5 mg x kg/dosis (cada 8-12 h)	IM-EV
Intenso	Fentanilo	2 µg x kg/hora (máx: 4 µg x kg/h)	EV
	Morfina	0,1-0,2 mg x kg/día, cada 4 h, en 20 min	IM-EV

las edades, incluso en el RN, pero su expresión es diferente, lo que obliga a una valoración objetiva (véase cap. 27.4). El *tratamiento analgésico* adecuado depende de la intensidad del dolor, que se puede valorar de la siguiente manera: a) *dolor leve:* en cirugía menor y en cirugía periférica (quiste cola ceja, sindactilia, fimosis, hernia umbilical e inguinal, etc.) y a las 48-72 horas de cirugía mayor; b) *dolor moderado:* en cirugía abdominal infraumbilical, ginecológica, ortopédica, etc. (reflujo vesicoureteral, hipospadias, criptorquidia, apendicectomía); c) *dolor intenso:* en cirugía del hemiabdomen superior, torácica, lumbar (colostomías, anastomosis intestinales, laparotomías, tumores, nefrectomías). El Cuadro 27.1.4 detalla el tratamiento analgésico aconsejado en cada caso. En el capítulo 27.4 se puede consultar la dosificación y características farmacológicas de los analgésicos opiáceos, que deben ser manejados con menos restricciones. Los bloqueos locorregionales (véase cap. 27.2) son una modalidad de analgesia postoperatoria muy efectiva y muy útil en cirugía pediátrica, tanto en cirugía mayor, como en procedimientos menores.

Tratamiento antibiótico en el postoperatorio. Quedará reservado para los pacientes de cirugía "contaminada" (intervenciones urológicas o digestivas sin salida de material fecal), cirugía "sucia" (presencia de pus, materia fecal o heridas abiertas), o como profilaxis en los casos de riesgo comentados (cirugía cardiovascular, neurocirugía, cirugía neonatal y paciente inmunodeprimido). En lo posible estará guiado según el antibiograma; en su ausencia debe cubrir los gérmenes patógenos que con mayor frecuencia contaminan el proceso patológico en cuestión.

Otras medicaciones. Muy raramente son necesarias: en los pacientes que hayan recibido o reciban tratamiento con corticoides, es aconsejable una pauta de protección corticoidea, que cubra las necesidades extraordinarias debidas a la agresión quirúrgica; los niños que reciban medicación habitual por diversos motivos (anticonvulsivantes, tratamientos hormonales sustitutivos, insulina, etc.) deben mantenerla, adecuando la dosis y la vía de administración a las limitaciones impuestas por la anestesia y el mismo acto quirúrgico.

Cuidados postoperatorios especiales. Los pacientes quirúrgicos pediátricos que de forma previa, durante la intervención o al finalizar ésta, presentan una situación hemodinámica, respiratoria o metabólica deficiente o inestable, tendrán una monitorización muy completa (Cuadro 27.1.5) y serán atendidos en una UCI pediátrica o neonatal. Los elementos necesarios de dicha unidad son: a) personal de enfermería especializado en la asistencia de pacientes pediátricos graves; b) sistemas de monitorización y alarma para control continuo de las constantes vitales; c) equipos de reanimación y de ventilación asistida; d) disponibilidad de especialistas en cuidados intensivos, anestesistas y cirujanos; e) laboratorio permanente para determinaciones hematológicas, pH y gases sanguíneos. Se trata de ofrecer así la máxima vigilancia y los mejores cuidados al paciente con un trastorno agudo y temporal respiratorio, cardiovascular, renal, neurológico o metabólico, que ponen su vida en grave peligro. La valoración del paciente a su llegada a la UCI consistirá en la obtención de información sobre el curso operatorio, evaluación neurológica, respiratoria, hemodinámica y metabólica. Para ello, se controlarán las constantes vitales y se efectuará un balance hídrico, ionograma, gasometría, de diuresis, de salidas por los drenajes y, en caso de inestabilidad hemodinámica, también de presión venosa central. El tratamiento intensivo irá dirigido al mantenimiento de la función respiratoria, a conseguir la estabilidad hemodinámica y a corregir los trastornos de la homeostasis y metabólicos, que constituyen la respuesta biológica a la agresión quirúrgica.

Cuadro 27.1.5. Monitorización operatoria según el riesgo anestésico

ASA I-II (normalidad o alteración sistémica leve)
- Frecuencia cardíaca y trazado ECG
- Tensión arterial incruenta
- Oximetría de pulso capilar
- Capnografía de CO_2 espirado (opcional)
- Temperatura (según edad)

ASA III-IV (alteración grave o de riesgo vital inmediato)
- Todas las de ASA I-II
- Presión venosa central
- Diuresis (sondaje vesical)
- Sonda nasogástrica (según enfermedad)
- Tensión arterial cruenta
- Temperatura central (esofágica o rectal)

ASA V (paciente moribundo sometido a intervención desesperada)
- Huelga prácticamente cualquier cuidado adicional

Cuadro 27.1.6. Composición electrolítica aproximada de las secreciones digestivas (mEq/L)

	Sodio	*Potasio*	*Cloro*
Jugo gástrico	60	10	80
Yeyuno	110	5	100
Íleon	130	10	120
Bilis	150	5	100
Jugo pancreático*	140	5	80

*El jugo pancreático es muy rico en bicarbonato sódico.

PECULIARIDADES DEL NIÑO POSTOPERADO GRAVE

En parte son propias de la agresión quirúrgica y otras están en relación con el tipo de intervención.

Respuesta endocrina. La agresión quirúrgica produce, a nivel hipotálamo-hipofisario, aumento de la secreción de ACTH (independiente de la tasa de cortisol), de la betaendorfina, de la GH (disminuyendo la insulina) y la ADH (con la consecuente oliguria). La médula suprarrenal libera grandes cantidades de catecolaminas; en la corteza el cortisol es estimulado por la ACTH, aumentando también la aldosterona. El páncreas disminuye la secreción de insulina y aumenta la de glucagón. En consecuencia, existirá tendencia a la oliguria con retención de Na^+ y pérdida de K^+, balance nitrogenado negativo, hiperglucemia y aumento de los ácidos grasos libres.

Aspectos metabólicos. Hay que tener en cuenta los líquidos administrados durante la intervención, las pérdidas por sondas, drenajes, vómitos, ileostomías o colostomías, la retención de líquido en el espacio extracelular en forma de edema de la zona quirúrgica o colecciones líquidas intracavitarias (ascitis, derrame pleural), y las pérdidas hemáticas sufridas en la intervención. En el RN (sobre todo el prematuro) sometido a laparotomía es importante la pérdida de agua por evaporación durante la exposición de las asas intestinales, en relación con el tiempo de intervención. La composición electrolítica de las secreciones digestivas, que pueden perderse en el paciente intervenido, está detallada en el Cuadro 27.1.6. Estas pérdidas deben reponerse con idéntico volumen de suero salino que contenga una concentración similar de iones.

Nutrición. El niño postoperado tiene unos *requerimientos calóricos* claramente más altos que un niño sano de su misma edad y peso. Si bien es cierto que permanecer encamado supone un ahorro de energía, los

pacientes quirúrgicos suelen presentar, de entrada, un cierto déficit nutricional en relación con la enfermedad base, que probablemente los ha mantenido en ayunas o insuficientemente alimentados durante varios días. El aumento del metabolismo necesario para cicatrizar las heridas y luchar contra la infección supone un incremento del 10 al 25% sobre sus necesidades calóricas calculadas. Todo esto significa que el paciente quirúrgico tiene una gran tendencia a la desnutrición. Teniendo en cuenta que con frecuencia el estado del paciente no permitirá su normal alimentación durante varios días, la desnutrición va a ser cada vez mayor, con deterioro del estado general, de la respuesta inmunológica, retraso de la cicatrización que favorece la eventración, etc. Para evaluar las necesidades calóricas de cada niño en concreto y diseñar un plan de nutrición puede ser de utilidad responder a estas preguntas: ¿Cuáles son las necesidades calóricas basales de este paciente concreto? ¿Es adecuada la termorregulación del niño? ¿Ha sufrido o sufrirá episodios de enfriamiento que agraven el gasto metabólico? ¿Cuáles son sus requerimientos energéticos para el crecimiento y desarrollo? ¿Coexisten factores especiales, como infección o trauma, que produzcan un estado hipermetabólico? ¿Existe ya un déficit energético? ¿Será difícil o imposible la nutrición adecuada de este niño como consecuencia de la intervención o el tratamiento a que sea sometido? ¿Cuánto tiempo durará el estado de alimentación insuficiente?

Cuando la correcta alimentación oral es imposible y lo va a seguir siendo durante cierto tiempo (más o menos largo dependiendo de las condiciones del paciente), es necesario recurrir a la *alimentación enteral o parenteral*. La enteral, ya sea por sonda nasogástrica o por gastro o yeyunostomía, a débito continuo o en emboladas, es la de elección por ser la más fisiológica. Es versátil, pudiéndose utilizar dietas normales trituradas para administración intragástrica, o dietas elementales cuyos componentes predigeridos requieren un mínimo gasto de energía para su absorción. Si esta modalidad de alimentación no cubre por completo las necesidades calóricas del niño (ejemplo, el síndrome de intestino corto), puede administrarse simultáneamente nutrición parenteral intravenosa. Por último, si no hay posibilidad de alimentación enteral, la nutrición parenteral total salvará la vida del paciente, nutriéndole por un período de tiempo casi indefinido a cambio de una tasa no despreciable de complicaciones. El capítulo 11.8 ofrece más datos sobre las diferentes modalidades de alimentación enteral y parenteral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alexander F, Magnuson D, DiFiore J et al. Specialty versus generalist care of children with appendicitis: An outcome comparison. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1510-3.
- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349: 2117-27.
- Cruz M, Peire MA. Tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Barcelona: Espaxs, 1999. p. 64.
- Geiger JD, Drongowski RA, Coran AC. The market for pediatric surgeons: an updated survey of recent graduates. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 397-405.
- Kokoska ER, Minkes RK, Silen ML et al. Effect of pediatric surgical practice on the treatment of children with appendicitis. *Pediatrics* 2001; 107: 1298-301.
- Morales L, Albert A. Cuidados pre y postoperatorios. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2022 (con más citas bibliográficas de años previos).
- Porras Hernández JD et al. Principios de profilaxis antimicrobiana en cirugía pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999; 56: 340-52.
- Rice HE et al. Fluid therapy for the pediatric surgical patient. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 719-27.
- Silvente C et al. Reducción de la ansiedad en la antesala del quirófano en pacientes pediátricos. *Cir Pediatr* 2000; 13: 30-4.
- Surgical Advisory Panel. Guidelines for referral to pediatric surgical specialties. *Pediatrics* 2002; 110: 187-91.
- Tam PKH. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño. *Arch Dis Child* 2000; 892: 240-3.
- Tovar JA. Logros en cirugía pediátrica. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 25-9.
- WHO. Pocket book of Hospital care for Children. Ginebra: OMS, 2005.

27.2 Anestesia pediátrica

M.A. Nalda, B. de José María Galve

El primer caso de anestesia pediátrica descrito detalladamente es el de Jack, un niño negro de 8 años al que el Dr. Crawford W. Long administró éter para amputarle un dedo del pie. Sucedía el 3 de julio de 1842, el pequeño era esclavo y pertenecía a Mrs. Hemphill, de Jackson, Georgia.

Es razonable considerar que la anestesia pediátrica representa un capítulo especializado dentro del conjunto de la anestesiología; en ella, prácticamente, todo es diferente, el tamaño de los pacientes, el del material que se maneja, las variaciones en la actividad de los fármacos y en sus posologías, las modificaciones del riesgo anestésico en relación con lo establecido para los adultos, la disminución de la tolerancia a los errores de técnica y, en fin, diversos condicionantes de todo tipo que requieren un anestesiólogo dedicado totalmente a ella. Incluso actualmente no parece correcto hablar en términos generales de "anestesia pediátrica" al existir diferencias ostensibles de la anestesia en los distintos períodos de la edad pediátrica. No obstante, será globalmente aquí dirigida más a los pediatras que a los anestesiólogos. Los libros dedicados a la anestesia pediátrica comienzan recordando que "el niño no es un adulto reducido de tamaño" y continúan dedicándose a estudiar la anatomía y la fisiología del niño, sus diferencias con las del adulto, y las formas en las que el RN evoluciona hacia lactante, niño, adolescente y, finalmente, consigue ser adulto. En esta obra, parece innecesario repetir datos o situaciones relacionadas con todo ello (véase cap. 1.1), pasando directamente a exponer lo que de realmente importante debe conocerse de la anestesia pediátrica.

El acto anestésico, globalmente considerado, es similar en cirugía pediátrica que en pacientes quirúrgicos de cualquier otra edad, sexo o condición, es decir, se inicia con el estudio preoperatorio del paciente y se continúa estableciendo el grado de riesgo y la medicación preanestésica (premedicación), para seleccionar la técnica anestésica adecuada en cada caso. Si la técnica empleada es de anestesia general, se realizarán sucesivamente la inducción anestésica, el mantenimiento de la anestesia, la educción, o despertar de la anestesia, la recuperación postanestésica y, cuando sea necesario, la reanimación prolongada tras el acto anestésico-quirúrgico. Si se decide recurrir a una técnica local o locorregional, ésta actualmente se realiza, en la mayoría de niños y hasta aproximadamente la adolescencia, asociada a una anestesia general ligera o sedación profunda (con el paciente en ventilación espontánea). Por lo tanto, la secuencia habitual de una anestesia locorregional es: premedicación e inducción de la anestesia, realización del bloqueo locorregional, valoración de su eficacia y de la profundidad analgésica, cirugía, educción de la anestesia tras finalizar la cirugía y control de la recuperación motora y sensitiva en el postoperatorio. Este mismo orden expositivo es seguido aquí, considerando a los pacientes pediátricos en un grupo único, pues las marcadas diferencias entre neonatos, lactantes y niños, desde el punto de vista de este capítulo atienden más a variaciones en los quehaceres técnicos, en las posologías y en los cuidados, que a diferencias abismales entre ellos.

CUIDADOS PREANESTÉSICOS

La colaboración anestesiólogo-pediatra resulta imprescindible pues, cuando el anestesiólogo conoce a su futuro paciente, el pediatra suele ser ya amigo suyo de toda la vida e informa de todo aquello que el pequeño

no puede explicar o que sus padres, incluso, no saben transmitir. Es necesaria una especial atención a cualquier tipo de alteración morfológica visible o no visible (malformaciones congénitas), a las posibles oscilaciones de la temperatura, a la tolerancia a la alimentación normal, a las alteraciones del sueño o del humor, al estado de hidratación, a la forma en que realiza la respiración y a todos y cada uno de los detalles que, aun pareciendo nimios, pueden aportar información valorable. Entre ellos destacan por su importancia: posibles anestesias anteriores y reacción del pequeño a ellas, hipersensibilidades o alergias conocidas, medicaciones anteriores o actuales, patología previa o aguda intercurrente, tendencia al vómito y antecedentes familiares de hipertermia maligna. Toda esta información se completará con una exploración en especial de la permeabilidad de la vía aérea (fosas nasales, lengua, boca) y de la situación de la red venosa superficial. La primera resulta imprescindible para la ventilación y posible intubación traqueal, y la segunda para contar con una vena del máximo calibre posible para el aporte de líquidos y fármacos. Si se va a realizar una técnica loco-regional, deberá examinarse cuidadosamente la zona prevista para el abordaje cutáneo de la raíz o plexo a bloquear. En cuanto a exámenes de laboratorio, en sangre interesan fundamentalmente hemoglobina, hematocrito, ionograma, parámetros de la coagulación (plaquetas, tiempo de cefalina) y situación ácido-básica. Habitualmente no se realizan exámenes de orina preoperatorios de forma rutinaria pero en algunas circunstancias puede ser útil conocer la diuresis y la densidad. Otros dependerán de la orientación diagnóstica y gravedad del proceso a tratar.

Premedicación

Tras el análisis y la valoración ponderada de todos los datos clínicos y analíticos acabados de mencionar, el anestesiólogo está en condiciones de establecer la técnica anestésica que considera idónea para el paciente, y, en razón de ella, la medicación preanestésica más adecuada. Para algunos la premedicación en los RN y en los lactantes sería innecesaria, o al menos no indispensable, por su aparente indiferencia ante la perístasis y su ausencia de angustia. Actualmente la mayoría no piensa así; quizá puedan omitirse algunos de los fármacos (tranquilizantes, barbitúricos), pero otros siguen resultando muy aconsejables. En la cada vez más frecuente cirugía ambulatoria, las normas y pautas estandarizadas son diferentes de las establecidas para los niños hospitalizados.

Objetivos. Al indicar una premedicación el anestesiólogo pretende controlar o modular diversas situaciones indeseables en estos momentos, en primer lugar, el hipermetabolismo basal; en segundo, la hiperparasimpaticotonía (para controlar las secreciones del árbol tráqueo-bronquial y la estimulación colinérgica producida por ciertos agentes anestésicos); en tercero, la angustia o el terror ante la operación; en cuarto, si lo hay, el dolor pre-operatorio; en quinto, la posible hiperemesis post-anestésico-quirúrgica. La consecuencia es actuar, llegado el momento de la inducción anestésica, sobre un pequeño tranquilo, hiposecretante y cooperador, protegido frente a los posibles efectos indeseables de algunos agentes o técnicas anestésicas. La cooperación puede resultar excelente, cuando en la visita pre-anestésica, el anestesiólogo ha sido capaz de ganarse su confianza, y normalmente es tanto mejor cuanto más elevado sea el nivel de educación y cultura del paciente. Algunos autores consideran muy útil la presencia de los padres durante la inducción.

Método. Diversos fármacos han sido propuestos para la premedicación: a) anticolinérgicos: atropina, escopolamina, glicopirrolato; b) benzodiazepinas: diazepam, lorazepam, flunitrazepam, midazolam, temazepam; c) dietazinas: fenergán; d) barbitúricos: tiopental sódico, metohexital sódico; e) hipnóticos: tricloroetilfosfato, gamma hidroxibutirato sódico (gamma OH); f) disociativos: ketamina; g) analgésicos: morfina, meperidina, metadona, pentazocina, buprenorfina, nalbufina, fentanilo, alfentanilo; h) neuropléjicos: clorpromacina; i) neurolépticos: haloperidol, droperidol. De todos estos ansiolíticos, el utilizado más frecuentemente hoy en día es el midazolam. De entre los anticolinérgicos, la atropina es la más habitual en nuestro medio.

La posología y vías de administración varían adaptándose al peso y a la edad, pudiendo utilizarse para la mayoría de estos fármacos de forma indistinta las vías oral o intramuscular, e incluso en algunos casos (barbitúricos, midazolam o ketamina), las vías rectal o nasal. Nunca debe recurrirse a la vía IM si no se conoce el pH de la solución a inyectar para garantizar la tolerancia tisular a dicha solución. El momento de administrar la premedicación estará en razón de la vía elegida y de la hora exacta prevista para realizar la técnica anestésica, de forma que puedan aprovecharse al máximo sus efectos beneficiosos. Dependiendo del agente utilizado, una vez administrada la medicación, el paciente debe permanecer bajo vigilancia continua, realizada por personal capacitado para ello, pues en ciertos casos pueden presentarse incidentes que no entrañan riesgo suplementario si están bajo control: depresión ventilatoria, convulsiones, eritema intenso, prurito, efectos paradójicos con agitación.

ANESTESIA GENERAL

Las técnicas de anestesia general que combinan la administración EV de fármacos con la inhalación de gases o vapores anestésicos vehiculados en oxígeno proporcionan una gran seguridad, estabilidad del paciente y recuperación sumamente correcta y satisfactoria cuando todo se hace adecuadamente.

Inducción anestésica

Una de las condiciones que debe reunir es la comodidad y satisfacción para el paciente, sea bebé o anciano. Parece obvio que la vía EV es electiva, si el vaso ha sido previamente canalizado o, en niños colaboradores, si la red venosa superficial es fácilmente abordable, o la premedicación ha producido una auténtica anestesia basal. Sea cual fuere el caso, en apenas unos segundos y sin sentir ninguna molestia ni dolor, el despierto pasará a dormido de forma inmejorable. Para facilitar la punción venosa se utiliza actualmente una mezcla eutéctica que contiene lidocaína y prilocaína (EMLA), la cual se aplica en forma de crema sobre la zona a puncionar, manteniéndose cubierta con un apósito durante al menos 60 minutos antes de intentar el abordaje venoso. Éste resulta indoloro a consecuencia de la analgesia producida por esta mixtura. Sin embargo, cuando no se dispone de un acceso venoso con facilidad, la alternativa a la inducción endovenosa en niños es la inducción inhalatoria con mascarilla facial. Actualmente se utiliza muy frecuentemente en todas las edades, pues los anestésicos inhalatorios modernos presentan unas características fisicoquímicas que permiten una inducción muy rápida, bastante suave y casi sin repercusión hemodinámica ni irritación de la vía aérea. De todas formas, puesto que los anestésicos halogenados inhalatorios tienen todavía, por nuevos que sean, algún olor no muy agradable, conviene explicarle previamente al niño (si nos entiende) cómo vamos a realizar la inducción. Existen dos formas de realizar la inducción inhalatoria. A los niños colaboradores se les da una mezcla de oxígeno con óxido nitroso al 70% para inhalar a través de una mascarilla facial y posteriormente se administran concentraciones crecientes del halogenado hasta alcanzar la inconsciencia. Si el niño no puede colaborar o es muy pequeño, habitualmente se utilizan concentraciones máximas del halogenado desde el principio; el paciente puede entonces agitarse pero ello acelera la inducción por aumento de la frecuencia y amplitud de la ventilación con lo que se consigue alcanzar la inconsciencia en muy pocas respiraciones. Aunque esta agitación pueda parecer algo desagradable a los no iniciados en la anestesiología, el paciente no tiene recuerdo y siempre es mucho mejor tolerado que múltiples intentos de venoclisis fallidos con el paciente totalmente despierto.

Inducción por vía EV. Se utilizan fundamentalmente uno u otro de los siguientes agentes: a) barbitúricos: tiopental sódico, metohexital sódico; b) disociativos: ketamina; c) ultracortos: etomidato, propofol; d) hipnóticos: gamma-OH; e) benzodiazepinas: midazolam. Las posologías dependen de la edad y condición particular del pequeño paciente (véase cap. 22.12) pudiendo también influir en ellas el tipo de agentes empleados para la premedicación.

Inducción por vía inhalatoria. Se emplean mascarillas y circuitos adecuados, que permiten administrar mezclas de gases y vapores anestésicos perfectamente prefijadas por el anestesiólogo, que producen inconsciencia al cabo de unos minutos de ser inhaladas. Sólo si se conoce la téc-

nica, puede recurrirse también a mascarillas sin circuito, sobre las que el anestesiólogo hace gotear un agente anestésico volátil, que se vehicula en el aire ambiente. Es la vieja técnica del "goteo abierto", que conserva validez en manos expertas. Los agentes que se pueden utilizar para estas modalidades de inducción son: 1) gases: oxígeno, protóxido de nitrógeno, ciclopropano; 2) líquidos volátiles en goteo abierto: éter, tricloroetileno; 3) líquidos volátiles administrables con vaporizador: halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano. Cada uno de estos agentes inhalatorios tiene unas propiedades concretas que los hacen más o menos adecuados para su utilización en pediatría, y en la actualidad lo más frecuentemente utilizado es una mezcla de oxígeno con o sin óxido nitroso y sevoflurano.

Sea una u otra la modalidad utilizada para la inducción, se considera que ésta concluye cuando el paciente está inconsciente, desaparecen los reflejos palpebral y el corneal, se hace perezoso el fotomotor, y la ventilación es rítmica, profunda y tranquila. Si se ha de realizar intubación traqueal, hasta hace muy poco tiempo era obligado utilizar tubos desprovistos de neumotaponamiento, de modelos especiales (Oxford, Cole, Jackson-Rees) de calibre seleccionado según la fórmula de Pennington, o a cualquiera de las argucias prácticas habituales (distancia nariz-trago, grosor del dedo meñique, etc.), recurriendo al taponamiento orofaríngeo, cuando fuere necesario, para conseguir una mayor hermeticidad o aislamiento de la vía aérea. Esto sigue siendo una recomendación válida para pacientes menores de 6 años que han de permanecer intubados en la unidad de cuidados intensivos durante un tiempo más o menos prolongado. Sin embargo, es un concepto actualmente en controversia en el resto de procedimientos anestésicos en los no se prevea que el paciente pueda requerir intubación postoperatoria. Por un lado, no está tan claro que la ausencia de balón o neumotaponamiento proteja totalmente frente a la formación de edema, pues se han descrito estenosis traqueales secundarias a la intubación prolongada, tanto con tubos con o sin balón, comprobándose además que la fuga aérea alrededor del tubo no protege contra el edema de la mucosa. Por otro lado, esta fuga aérea alrededor del tubo sin balón altera la capnografía, dificulta algunas modalidades de ventilación y, potencialmente, contamina el ambiente. Puesto que hoy en día existen tubos pediátricos con balones adecuados (de baja presión y alto volumen), la tendencia es a individualizar en cada caso, utilizando aquel tubo que se pueda introducir de forma atraumática en la vía aérea y que, a la vez, permita ventilar adecuadamente al paciente.

La *intubación traqueal* se puede conseguir en ocasiones en los lactantes con concentraciones elevadas de sevoflurano, pero en otras ocasiones, con la inducción EV o en los niños más mayores, para realizar una intubación traqueal correcta, rápida y atraumática, se administrará un agente relajante muscular vía EV. Existen dos tipos de relajantes musculares: los despolarizantes, como la succinilcolina y el mivacurio, y los no despolarizantes, como el vecuronio, atracurio, rocuronio y cis-atracurio. Los relajantes despolarizantes tienen una acción rápida y fugaz pero hay que tener en cuenta que, en los primeros 6 meses de vida, las tasas de pseudocolinesterasa (enzima que los metaboliza) son aproximadamente un 50% menores que en los adultos, por lo que su acción puede ser más prolongada. Además, la succinilcolina se asocia a la aparición de bradiarritmias graves y puede desencadenar el síndrome de hipertermia maligna, por lo que en la actualidad su uso en pediatría está restringido exclusivamente a las intubaciones de secuencia rápida. Los relajantes no despolarizantes se utilizan actualmente para la intubación traqueal en pediatría, atendiendo a la posología propia de cada uno de ellos para la edad del paciente. La posición correcta de la cabeza es muy importante, así como utilizar un laringoscopio con la espátula adecuada, utilizar fiadores flexibles sólo en los casos estrictamente necesarios, no tantear, presionar ni traumatizar la laringe y recurrir a las pinzas de Magill, si fuese necesario, para conducir el tubo de forma correcta e introducirlo suavemente a través de las cuerdas vocales. Tampoco es buena una hiperextensión cervical forzada, especialmente en niños con laxitud ligamentosa, como los pacientes afectos de síndrome de Down, habida cuenta del riesgo de luxación atlanto-axoidea y sus eventuales secuelas neurológicas. Sea la vía nasal o la oral la utilizada para introducir el tubo traqueal, éste debe fijarse perfectamente para evitar extubaciones o malposiciones, controlando frecuentemente su posición traqueal correcta y la adecuada ventilación de ambos campos pulmonares. Cuando la intubación sea selectiva deberá, asimismo, controlarse periódicamente la situación correcta del tubo. En un intento de evitar los posibles riesgos de la intubación traqueal, cada vez es más general el empleo de la máscara laríngea de Brain.

Período de mantenimiento de la anestesia

Se inicia una vez terminada la inducción y concluye tras finalizar el acto quirúrgico. A semejanza de lo dicho para la inducción, puede realizarse por vía EV o por inhalatoria, actuándose habitualmente como ya se expuso con la combinación de ambas vías en una auténtica anestesia balanceada. Lo más razonable parece ser aprovechar al máximo las propiedades o virtudes de los distintos productos utilizables en anestesiología, asociándolos juiciosamente en pro de una menor toxicidad, de una más rápida eliminación y de una facilitación sinérgica de la acción de los otros fármacos asociados. Así se reducirá ostensiblemente la posología global, permitiendo una mejor recuperación post-anestésica. Normalmente, durante el período de mantenimiento el niño inhala mezclas de oxígeno y protóxido de nitrógeno, con una discreta adición de vapor de un agente volátil, actualmente sevoflurano o isoflurano, lo cual garantiza la correcta oxigenación, la hipnosis y un discreto grado de analgesia. Simultáneamente, por vía EV y en razón de la edad, peso y condición del paciente, así como los requerimientos del tipo de cirugía a realizar, queda asegurada la analgesia, con fentanilo o alfentanilo o remifentanilo, la protección neurovegetativa y la profilaxis del vómito post-anestésico cuando se requiera con dehidrobenzoperidol u ondansetrón, y la perfecta relajación muscular, cuando es necesaria, con uno de los curarizantes no despolarizantes, que se han citado anteriormente. En algunas ocasiones se pueden utilizar las reinyecciones de gamma hidroxibutirato sódico, como hipnótico excelente, asociado a fentanilo o alfentanilo, o la ketamina como hipnótico-analgésico, pese a sus potenciales riesgos sobre el psiquismo en el post-anestésico inmediato. Sin embargo, habitualmente la analgesia se realiza con un narcótico (fentanilo o remifentanilo) y, siempre que sea posible, con un bloqueo anestésico locorregional. La mejor profilaxis de los vómitos post-anestésicos radica en evitar las situaciones intra-anestésicas de acidosis, auténticas responsables de dicha emesis y de que fracasen ciertos antieméticos en pacientes incorrectamente ventilados o perfundidos con soluciones inadecuadas.

En esta fase del acto anestésico dos condicionantes técnicos tienen una gran importancia. Por una parte, la modalidad ventilatoria. Por otra, el tipo de circuito anestésico utilizado. La ventilación puede mantenerse durante el acto quirúrgico de forma espontánea, siempre que sea sobradamente suficiente para evitar peligrosísimas situaciones de hipercarbia y el campo quirúrgico no se sitúe en abdomen o en tórax, territorios ambos en los que resulta aconsejable continuar la curarización tras la dosis de intubación traqueal con un agente miorrelajante no despolarizante (cis-atracurio, rocuronio, atracurio o vecuronio). En este caso es obligado mantener al paciente en ventilación mecánica en tanto en cuanto persista la acción del curarizante.

El tipo de *circuito anestésico* utilizable tiene gran importancia en pacientes con ventilación espontánea, a los que se debe evitar cualquier gasto energético de origen ventilatorio y, como se acaba de decir, todo tipo de alteración ácido-básica consecuente a ventilación incorrecta o insuficiente siendo habitual, para ello, recurrir a circuitos abiertos. El paciente no debe encontrar ningún tipo de resistencia ni a la inspiración ni para la espiración, teniendo garantizado un aporte gaseoso suficiente y una espiración al exterior del circuito con salida total del aire espirado que asegure la no retención de CO_2. Diversos autores han descrito circuitos, que llevan su nombre, o válvulas que garantizan aporte suficiente con inspiración fácil y salida con espiración sin obstáculos: circuito de Magill o el de Stephens, el sistema en T de Ayre, el circuito de Jackson-Rees, el coaxial de Bain-Mapleson D, la válvula de Stephen-Slater, la de Dighby-Leigh, la de Frumin, la de Ruben, la T de Sommer, etc. Sin embargo, siempre que se disponga de un respirador pediátrico adecuado, en ventilación controlada actualmente se utilizan muy frecuentemente los circuitos semicerrados o cerrados con absorción y, más recientemente, los circuitos de bajos flujos.

Cuando el paciente es ventilado mecánicamente, el intercambio gaseoso y la ventilación óptima están asegurados por el propio ventilador o respirador. El *respirador* debe ser cuidadosamente seleccionado, pues no

todos los que se ofertan como ventiladores pediátricos son, en realidad, capaces ni adecuados para ventilar correctamente a ciertos RN o lactantes de bajo peso con volúmenes corrientes muy ajustados. En ocasiones, incluso estos pacientes requieren ser ventilados por presión controlada en lugar de volumen controlado. Habitualmente, la ventilación óptima para cada paciente pediátrico se establece y regula mediante *nomogramas*, como los de Herzog o Radford: dan los valores del volumen corriente y frecuencia óptimos en razón de la propia condición del paciente e incluso, más modernamente, el de Johnsson los establece en razón del tipo de circuito a utilizar.

Educción

Llegado el final del acto quirúrgico, el anestesiólogo debe, gracias a su conocimiento de la técnica quirúrgica empleada y de la duración de todos y cada uno de sus tiempos, ser capaz de conseguir que su pequeño paciente recupere la consciencia en el mínimo tiempo posible, o permanezca semiinconsciente con sedación profunda e incluso ventilación mecánica, si el tipo de intervención, su gravedad y trascendencia, así lo aconsejen. En condiciones de bajo riesgo, el paciente despierta en apenas unos minutos, pues la biotransformación y eliminación de los agentes anestésicos administrados deben haberse ya realizado, si todo se hizo correctamente durante la inducción y el mantenimiento. Si, por una u otra causa, persisten acciones indeseables de algunos agentes (depresión ventilatoria, curarización, hipotensión, hipnosis), existe la posibilidad de emplear antídotos para revertirlos, si se considera pertinente. Una vez despierto el paciente, se le trasladará a una *sala de despertar o recuperación postanestésica* del propio área quirúrgica, donde el niño permanecerá el tiempo necesario para controlar que tenga una adecuada analgesia y hasta que los ciclos metabólicos se completen y desaparezca, si existe, algún efecto no deseado farmacológico. El anestesiólogo pautará la analgesia postoperatoria, la fluidoterapia y el momento de reanudar la alimentación enteral, que deberá ser lo más precoz posible. Si la gravedad de la situación lo requiriese, se trasladará al paciente a la UCI pediátrica para recibir allí las medidas terapéuticas adecuadas.

ANESTESIA LOCORREGIONAL

Hoy representa un porcentaje importante del total de actos anestésicos pediátricos. Se requiere una gran experiencia en este tipo de técnicas; un adecuado conocimiento de la farmacología y farmacodinamia de los agentes anestésicos locales en los niños; tener presente que las referencias anatómicas sufren importantes variaciones del adulto al niño, y conocer las características propias de la edad y desarrollo mental del presunto paciente. En la mayoría de pacientes, antes de la adolescencia será necesario asociar la técnica locorregional con una buena hipnosis o con anestesia general ligera. Aunque en estas circunstancias pueden sumarse los inconvenientes potenciales de ambas técnicas, actualmente se considera este riesgo menor que el de realizar determinados bloqueos locorregionales con el niño despierto. De todas formas, el grado de hipnosis o anestesia general necesarios, puede variar levemente según la edad del paciente. Así, la *asociación anestesia general ligera-anestesia locorregional* resulta imprescindible en los niños pequeños cuya colaboración es imposible, en tanto que en niños mayorcitos (habitualmente mayores de 10-12 años), con los que el anestesiólogo puede establecer un buen contacto previo en la visita pre-anestésica, no suele ser necesaria, bastando con una hipnosis adecuada para evitar cansancio o tensión psicológica innecesaria al paciente.

Agentes anestésicos locales. Son habitualmente empleados en pediatría: lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína y, recientemente, levobupivacaína.

Técnicas. Las más frecuentemente utilizadas son: bloqueos caudales, bloqueos intradurales y bloqueos peridurales, todos ellos realizables en inyección única o en dosis fraccionadas, utilizando técnicas continuas con cateterización y bloqueos nerviosos periféricos, que pueden realizarse a nivel de plexos, bloqueo de plexo braquial o plexo lumbosacro, o de ramos nerviosos terminales, cubital, radial y mediano, en el miembro superior, o femoral, cutáneo-femoral lateral, obturador, ciático y tibial, en el miembro inferior, sin olvidar los intercostales, los bloqueos interpleurales, el bloqueo de los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico y el de los nervios peneanos, cada vez más utilizado para intervenciones de circuncisión. Son menos frecuentes las técnicas de anestesia locorregional EV, realizables en las extremidades, por considerar que sus riesgos pueden, incluso, superar los beneficios que se pretenden obtener con ellas. Las técnicas citadas, sobre todo las continuas, realizadas mediante cateterización epidural a nivel lumbar o torácico, o en técnicas interpleurales, son muy útiles para evitar el dolor post-operatorio que, por otra parte, se controla muy bien en casos de inyección única, ya que la analgesia persiste durante períodos de tiempo que oscilan entre las 6 horas y las 24 horas tras el final de la cirugía.

La anestesia locorregional ha encontrado un amplio protagonismo en la *cirugía ambulatoria*. Cuando se trata de niños afectados por dolor crónico, generalmente, consecuente a procesos malignos, cabe recurrir a bloqueos continuos realizados a través del catéter epidural, axilar (plexo braquial) o interpleural. Pueden emplearse también los agentes anestésicos locales para realizar bloqueos simpáticos, del ganglio celíaco, del espláncnico o del estrellado. Incluso en casos muy complejos, se utilizan técnicas de neurólisis realizadas con fenol en solución acuosa al 5 o al 10%, o con alcohol absoluto, aunque el riesgo de afectación de la motricidad, de dolores neuríticos y de incontinencia de esfínteres, las reserve para situaciones muy específicas con mínima y breve esperanza de vida.

CONTROL DEL PACIENTE

El anestesiólogo-reanimador es el responsable de mantener al paciente anestesiado en un equilibrio biológico que se asemeje, tanto cuanto sea posible, a sus condiciones normales de homeostasis. Esta situación hizo que Collins le considerase el "internista del quirófano". La época heroica en que el cirujano tenía que preocuparse prácticamente de todo lo que sucedía dentro del quirófano pasó a la historia. Actualmente una de las obligaciones del anestesiólogo es garantizarle la seguridad de "su" paciente y asegurarle unas condiciones óptimas para el desarrollo de su quehacer quirúrgico, sin ningún tipo de preocupación o desatención sobreañadida. En este apartado es preciso abordar los aspectos considerados fundamentales para este correcto control: el mantenimiento de la volemia y del equilibrio hidroelectrolítico, el control de la temperatura, y la monitorización inteligente.

Volemia y equilibrio hidroelectrolítico

El anestesiólogo debe disponer, como mínimo, de una vía venosa periférica canalizada con una cánula adecuada de un material inerte, teflón o silicona y perfectamente expedita. En intervenciones de riesgo elevado, tras la pérdida de consciencia será asegurada además, una vía central: cava superior, abordada percutáneamente vía yugular interna o, en su defecto, yugular externa o, finalmente, subclavia o femoral. En razón de la edad y condición del paciente, se perfunden soluciones hidroelectrolíticas poliiónicas (Ringer lactato, suero fisiológico, suero glucosalino 1/5), administradas mediante sistemas de microgoteo o jeringas de infusión continua, para ajustar exactamente el aporte a las demandas calculadas. Éstas deben tener en cuenta las necesidades fisiológicas de mantenimiento, el reemplazamiento de las pérdidas intraanestésico-quirúrgicas, y, quizá con un máximo nivel de importancia, la exacta reposición de las pérdidas sanguíneas, que deberán calcularse rigurosamente para garantizar la más correcta y adecuada de las compensaciones. Entre otras posibilidades, cabe recurrir a la normativa que con esta finalidad estableció Furman en la que, conociendo el peso del niño y su tasa de hematocrito se calcula: *volemia:* 80 mL/kg en lactante y niño pequeño; 65 mL/kg en el niño mayor de 10 años. *Masa globular:* volemia x hematocrito. Masa globular para un hematocrito del 30%: volemia x 0,30. *Pérdida globular aceptable:* diferencia entre las dos precedentes. *Pérdida sanguínea aceptable:* pérdida globular aceptable x 3. *Necesidades líquidas estimadas:* a) para una intervención de riesgo bajo/medio: en lactantes o menores de 10 años, 4 mL/kg/h; en RN y mayores de 10 años, 2,5 mL/kg/h; b) para una intervención toracoabdominal o abdominoperineal: + 6 mL/kg/h; si, además, hay peritonitis

grave: + 8 mL/kg/h; c) para el déficit por el ayuno preoperatorio: 4 mL/kg/número de horas de ayuno. Se considera que el 50% del déficit calculado debe administrarse en la primera hora de intervención y el 25%/hora, en las dos siguientes. Por lo que respecta a las pérdidas sanguíneas se administrarán, en primer lugar, coloides o albúmina humana al 5% y, a partir de la pérdida máxima admisible se transfundirá sangre total o concentrado de hematíes, sin olvidar que cada mL de hematíes/kg hace subir el valor hematocrito en un 1%.

Control de la temperatura

Considerando que los RN son homeotermos, sea cual fuere su peso, que su relación superficie corporal/volumen es 2,5 veces mayor que en los adultos, y su metabolismo basal mucho más activo, pues aumenta el consumo de oxígeno para mantener su temperatura, resultan unas pérdidas calóricas por radiación y por convección que tienen mayor significación cuanto menor sea el paciente. Amén de todo ello, el acto anestésico quirúrgico, la temperatura de la sala de operaciones, la apertura de cavidades orgánicas, la administración EV de líquidos no calentados, la ventilación con gases frescos y un sin fin de pequeños detalles sobreañadidos, contribuyen a la hipotermia del pequeño paciente, de forma incluso importante. Si bien es cierto que en algunos enfermos adultos interesa la hipotermia para garantizar el buen resultado de la cirugía, sucede prácticamente lo contrario en anestesia pediátrica. En ella la instauración del descenso térmico va a facilitar la regurgitación y neumoaspiración, favorecer la aparición de atelectasias y, sobre todo prolongar el tiempo necesario para la educción anestésica, provocando en ocasiones quemaduras cutáneas por contacto con elementos calentadores no forzosamente muy calientes. Contra esta peligrosa situación de *hipotermia* y sus consecuencias, hay que luchar a nivel de prevención. Para ello es preciso un control estricto y continuo de la temperatura (véase más adelante) y una serie de medidas como: colocar al pequeño en mesas autocalentables; cubrirle o envolverle en mantas térmicas (ya sean de agua o de aire) o, en su defecto, cubrirle con paños o sábanas aluminizadas; mantener el quirófano caliente; disponer de sueros y líquidos calentados, gases anestésicos calientes y humidificados correctamente. Estas medidas se deben mantener durante todo el procedimiento, así como en la sala de despertar y durante el transporte. No debe olvidarse que la temperatura en estos pacientes desciende fácil y rápidamente, pero aumenta de forma lenta.

También se debe considerar la posibilidad de que aparezca *hipertermia*, que no por infrecuente es de menor gravedad. En el niño sometido a anestesia y cirugía, puede elevarse la temperatura por dos tipos de problemas: 1) los más frecuentes en la práctica diaria son los ajenos al niño, consecuentes a exceso de celo en el mantenimiento de su temperatura, que consigue un calentamiento que sobrepasa lo deseable; utilización de circuitos cerrados con absorción en los que se responsabiliza a la cal sodada de dicha absorción; empleo de humidificadores/calentadores de los gases inhalados con un reglaje incorrecto del calentamiento de la mezcla; excesivo calor ambiental en el quirófano, etc.; 2) otros factores, mucho más graves, son propios de una situación patológica predisponente-desencadenante propia del paciente. Hace años, tras otros agentes, otras técnicas anestésicas y otro nivel de conocimientos, era el *síndrome de palidez-hipertermia* (síndrome de Ombredanne) el que aparecía de tarde en tarde, suponiendo el *exitus* del paciente. Hoy, ya liberados de aquél, preocupa otro cuadro no menos grave, la *hipertermia maligna*, de patogenia yatrogénico/técnica como el anterior, pero que, reconocido y diagnosticado adecuadamente, tiene tratamiento eficaz (dantrolene). Para lograr una solución satisfactoria y *restitutio ad integrum*, es necesario utilizar técnicas no propicias a desencadenar el síndrome y, si se desencadena el cuadro clínico, detener la intervención quirúrgica, administrar dantrolene y realizar tratamiento sintomático (véase cap. 5.1). Es una entidad muy poco frecuente pero todavía con una elevada mortalidad.

Monitorización

La necesidad de tener bajo control absoluto a los pacientes pediátricos obliga a conocer el máximo número posible de cifras, parámetros o imágenes que, tras un análisis instantáneo, informarán de lo que está pasando en la fisiología o en la patología transitoria del enfermo. La solución tecnológica que permitió "pasar de la carreta al automóvil turbopropulsado", ha posibilitado dejar de lado la palpación del pulso o la auscultación cardiopulmonar para contar con datos electrónicos proporcionados por termistores, tiristores y microchips, que permiten controlar veraz, eficaz e instantáneamente, en la práctica diaria, todo lo controlable en la actual medicina.

Monitorización circulatoria. Los valores de las presiones arteriales sistólica, diastólica y media, pueden controlarse de forma incruenta y automatizada mediante Doppler, oscilometría o, en ciertas intervenciones de alto riesgo, recurriendo a la vía cruenta con registro continuo. Cuando la situación lo aconseja, puede cateterizarse la arteria pulmonar, consiguiendo información de presiones y gasto cardíaco. La frecuencia y morfología de la onda pulsátil, así como las presiones venosas centrales, completan la monitorización circulatoria. El control ECG es continuo desde el mismo inicio de la inducción anestésica hasta el final de la recuperación post-educción.

Monitorización ventilatoria. Dos importantes parámetros se controlan mediante ella: la saturación arterial de oxígeno, mediante pulsioximetría, y la presión parcial espiratoria final de carbónico por capnografía. Resultan también muy útiles los controles de las presiones transcutáneas de oxígeno y de anhídrido carbónico. Datos tales como frecuencia ventilatoria, el volumen minuto o el volumen corriente son, asimismo, controlados. Cuando interesa conocer la situación del estado ácido-básico del paciente, normalmente es aprovechada la vía arterial para controlar las presiones arteriales cruentas, aunque ello no excluye el empleo de capilares correctamente manejados, cuando no se disponga de esta vía arterial.

Monitorización neurofisiológica. Normalmente se controla el EEG, sobre todo en cierto tipo de cirugía, en tanto que otros autores son partidarios del reoencefalograma; en ocasiones son útiles los potenciales evocados y, en algunos de cirugía aórtica o medular, se monitorizan los PESS o motores con la idea, por ejemplo, de evitar o prevenir posibles paraplejías post-quirúrgicas. El control del grado de curarización es ya habitual y la neuroestimulación, capaz de detectar una relajación muscular persistente o un deficiente antidotismo del curarizante empleado, no debe faltar en ningún quirófano. El control de la profundidad de la anestesia puede hacerse mediante EEG o reoencefalograma y, más modernamente, controlando la motilidad o contractilidad del tercio superior del esófago. Aunque no es una técnica rutinaria, se están empezando a realizar estudios con el llamado índice biespectral para conocer el grado de hipnosis del paciente en cada momento.

Monitorización de la temperatura. Las temperaturas central y periférica pueden medirse mediante termistores de distintas formas utilizables por vías esofágica, rectal, axilar, timpánica o superficial. Se tendrán en cuenta las diferencias térmicas existentes entre unas zonas y otras o entre temperaturas centrales y periféricas aunque, sea cual fuere la situación, estas diferencias no suelen sobrepasar los ± 0,40 °C (véase cap. 5.1). Para evitar datos que falseen la realidad es aconsejable comprobar frecuentemente la correcta calibración de la unidad que mide la temperatura.

Todos y cada uno de los monitores utilizados habitualmente y que capten datos de vital importancia deben ser programados para que se disparen sus alarmas óptico-acústicas si se producen oscilaciones no permisibles del parámetro monitorizado. La máxima importancia y atención a estas alarmas es extensible a aquéllas situadas en aparatos distintos de los monitores, por ejemplo, el respirador o la máquina de anestesia. El control continuo de la fracción inspirada de oxígeno parece fundamental y, tras él, los que miden las concentraciones de gases o vapores anestésicos, frecuencias y volúmenes ventilatorios. Los avances en la espectrometría de masas quizá hagan posible su abaratamiento y multiplicar su difusión, representando un notable avance en las actuales posibilidades de monitorización intra-anestésico-quirúrgica. En situaciones muy específicas, la monitorización puede ampliar sus controles a la medición de la presión intracraneal, o de presiones y flujos necesarios por la propia especificidad del caso y sus particularidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Society of Anesthesiology. Practice advisory for the prevention of perioperative peripheral neuropathies. *Anesthesiology* 2000; 92: 1168-82.
- Badgwll J. Clinical pediatric anesthesia. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997.
- Berde C. Local anesthetics in infants and children: un update. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 387-93.
- Bhutada A et al. Randomised controlled trial of thiopental for intubation in neonates. *Arch Dis Child* 2000; 82: 34-7.
- Bösenberg A. Pediatric regional anesthesia update. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 398-402.
- Bray RJ. Sedation of children for magnetic resonance imaging. *Arch Dis Child* 2000; 82: 150-3.
- Cote CJ et al. The practice of anesthesia for infants and children. 3ª ed. Nueva York: WB Saunders, 2001.
- Cruz-Hernández M. Sueño y esperanza de una Medicina sin dolor. Barcelona: Real Academia de Medicina de Cataluña, 1998.
- Cruz-Hernández M. Fundamentos actuales de la terapéutica del dolor en Pediatría. *Bol Pediatr* 1999; 39: 186-96.
- Curatolo M et al. A direct search procedure to optimize combinations of epidural bupicaine, fentanyl, and clonidine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 325-7.
- Fine GF, Borland LM. The future of the cuffed endotraqueal tube. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 38-42.
- James I. Cuffed tubes in children. Editorial. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 259-63.
- Kain ZN. Parenteral presence and a sedative premedicant for children undergoing surgery. *Anesthesiology* 2000; 92: 939-46.
- Lerman J. Inhalational anesthetics. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 380-3.
- Ljungman G et al. El uso de midazolam intranasal reduce la ansiedad frente a las intervenciones en los niños. *Pediatrics* (ed esp) 2000; 49: 17-22.
- Nalda MA. Anestesia pediátrica. En: Cruz M. Tratado de pediatría. Madrid: Ergon, 2001 (con más bibliografía anterior).
- Nalda MA. La anestesiología y sus protagonistas. Barcelona: Real Academia de Medicina de Cataluña, 2006.
- Pérez Gallardo A. Avances en anestesia pediátrica. Barcelona: Edika Med, 2000.

27.3 Cirugía ambulatoria

C. Aguilar, L. Morales-Fochs

La cirugía ambulatoria existe desde que hizo su aparición la cirugía, pero la cirugía mayor ambulatoria (CMA), como sistema funcional organizado, nació a mitad del siglo XX en el Reino Unido por iniciativa del Sistema Público de Salud, con la intención de disminuir sus largas listas de espera quirúrgicas y adecuar, de forma más racional, el binomio demanda de asistencia-recursos sanitarios disponibles. Ya habían existido en este mismo país experiencias importantes como la desarrollada por Nicoll quien, en 1909, informó de que durante el período de 1899 a 1908 habían sido intervenidos 8.988 pacientes pediátricos sin ingreso hospitalario en el *Glasgow Royal Hospital for Sick Children*. En 1985, el *Royal College of Surgeons*, del Reino Unido, publicó unas recomendaciones para la práctica de la cirugía ambulatoria y un listado de procedimientos quirúrgicos que podrían realizarse ambulatoriamente. La CMA nace en 1986 con la publicación, de Davis, con este título expreso. En España este tipo de cirugía inició su desarrollo a partir de los años 1990. El Ministerio de Sanidad publicó, en 1992, la "Guía de Organización y Funcionamiento de la CMA" y la Sociedad Catalana de Cirugía creó, en 1993, una comisión para la elaboración de pautas.

La CMA es un óptimo modelo organizativo de asistencia quirúrgica multidisciplinaria que permite tratar a pacientes bien seleccionados, de una forma selectiva, segura y eficiente, sin necesidad de contar con una cama de hospitalización tradicional. El objetivo de la unidad de CMA es tratar de dar respuesta a las necesidades de cada paciente, según su proceso asistencial, de forma rápida, continuada y adecuada, simplificando procesos diagnósticos y terapéuticos, incrementar la actividad productiva y favorecer una atención más personalizada y una mayor satisfacción del paciente. En el caso de los niños, las ventajas son superiores porque distorsionan al mínimo la vida familiar.

DEFINICIÓN

Cirugía mayor ambulatoria. Es la atención de los procedimientos quirúrgicos programados, indistintamente del tipo de anestesia, que requieren cuidados postoperatorios poco intensivos y de corta duración y que, tras la ausencia de complicaciones que motiven el ingreso, reciben el alta pocas horas después del procedimiento. Los pacientes que se benefician de la CMA pediátrica representan un alto porcentaje en la asistencia quirúrgica infantil. El niño es el paciente "ideal" de la CMA, porque suele ser un paciente sano, no tiene patologías asociadas, ni enfermedades sistémicas. Las técnicas quirúrgicas son sencillas y regladas; la recuperación es rápida, por lo que puede beneficiarse de las ventajas de ésta.

Ventajas. Mínima distorsión de la vida familiar (trabajo de los padres). Cambios mínimos en el estilo de vida de los niños. Disminución de los trastornos psicológicos. Disminución de la sensación de enfermedad con un retorno rápido a la actividad habitual. Atención más individualizada. Aumento del grado de satisfacción. Reducción de los costes sanitarios. Disminución de las listas de espera. Mayor distribución del número de camas. Disminución de las infecciones hospitalarias.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Selección de pacientes y condiciones socio-familiares

Como el niño es dado de alta de la unidad de CMA a las pocas horas del procedimiento quirúrgico para continuar la recuperación en su domicilio, es fundamental considerar el entorno sociofamiliar a la hora de seleccionar al paciente. Es imprescindible que los padres crean en el método y estén convencidos, tras una adecuada información, de que ésta es la mejor forma de tratar la patología del niño, y aceptarla voluntariamente. Cada niño ha de contar con la atención de un adulto responsable que ha de entender y asumir claramente las instrucciones postalta. El domicilio del niño debe reunir las condiciones básicas de higiene y salubridad, junto con un cierto grado de confort, necesarios para el momento del retorno en el postoperatorio inmediato. El tiempo para llegar desde su domicilio a la unidad o a un centro hospitalario no ha de superar, en un vehículo convencional, como norma general, los sesenta minutos. La familia del niño deberá disponer de un teléfono de contacto.

Son susceptibles de CMA los niños incluidos en los grados I y II (véase cap. 27.1) de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) y aquellos que, estando incluidos en el grado III, permanezcan estables al menos tres meses antes de la intervención propuesta; se debe tener muy en cuenta la relación riesgo-beneficio de la intervención. Nunca deben ser incluidos los grados IV y V. La edad no ha de ser factor excluyente desde el punto de vista cronológico sino fisiológico, pero no es aconsejable incluir en la CMA a los niños menores de seis meses o a los prematuros menores de un año. Los niños con déficit físico (sordera, sordomudez, ceguera) o con minusvalía psíquica (retraso mental no muy profundo), si no presentan otros déficit congénitos asociados (cardíacos, pulmonares) pueden, e incluso es recomendable, que sean incluidos dentro de la CMA, al reducir el tiempo de interrupción con su entorno familiar.

Selección de procedimientos quirúrgicos

Se ha de tener en cuenta una serie de consideraciones básicas con respecto a los procedimientos que se realicen en las unidades de CMA pediátricas:

Las intervenciones deben ser regladas y la patología benigna y no invasiva. El tiempo total de intervención no debe sobrepasar los 90 minutos en el caso de realizarse bajo anestesia general. Este tiempo puede ampliarse en caso de procedimientos desarrollados con anestesia locorregional. El riesgo de hemorragia debe ser mínimo. Sin laparotomías o toracotomías o afectación de órganos vitales. Los cuidados deben ser asequibles para ser controlados en su etapa preoperatoria y postoperatoria por los propios familiares del niño, siguiendo unas instrucciones concretas proporcionadas por el personal médico responsable de la unidad de CMA. El dolor postoperatorio debe ser moderado o mínimo, controlable sin necesidad de analgésicos por vía parenteral. Las complicaciones postoperatorias previstas deben ser mínimas.

CUIDADOS PREOPERATORIOS

Una vez comprobado que no existe contraindicación para la CMA, se realiza el estudio preoperatorio del niño. Es imprescindible explicar minuciosamente a los familiares la organización de la unidad de CMA donde ingresará su hijo, así como la especial atención que deberán poner en cumplir las instrucciones que se les entrega. Se informará de la imposibilidad de continuar con el procedimiento y anular la cirugía si el niño presenta fiebre, síntomas catarrales, trastornos digestivos, etc., que puedan ser el comienzo de un proceso infeccioso que se agrave con la cirugía. Se facilitará un teléfono de contacto para dudas preoperatorias y posibilidad de anulación anticipada en los casos descritos con anterioridad junto a una hoja informativa de la unidad y del programa, insistiendo en la higiene, el tiempo de ayuno y la medicación de los días anteriores, que se recordarán en la llamada telefónica del día anterior a la intervención.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Las técnicas quirúrgicas seleccionadas son de baja complejidad, para disminuir al mínimo las complicaciones previsibles y evitar una tasa indeseable de ingresos no programados. La diversidad de procedimientos que pueden realizarse en CMA pertenece a todas las especialidades quirúrgicas pediátricas (Cuadro 27.3.1).

TÉCNICA ANESTÉSICA

La anestesia pediátrica en CMA debe ser de inducción rápida, que aporte amnesia y analgesia intraoperatoria; el período de recuperación debe ser corto, con una buena analgesia postoperatoria y con mínimos efectos secundarios. Las dos técnicas anestésicas fundamentales son la anestesia inhalatoria y la intravenosa. La inhalatoria es la más extendida porque permite una inducción fácil y rápida y una recuperación corta. Se administra mediante mascarilla laríngea. La anestesia intravenosa tiene el inconveniente de la necesidad de un acceso venoso que puede ser difícil en ocasiones y siempre desagradable para el niño. La anestesia regional en pediatría se considera un complemento a la anestesia general que permite un efecto analgésico intraoperatorio (reduce los anestésicos y acelera el despertar) y postoperatorio (acorta el tiempo de estancia en la unidad), sin afectar al estado de conciencia ni al control respiratorio, siendo una técnica fácil y segura (véase cap. 27.2).

CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Hay dos fases de recuperación en el paciente ambulatorio durante el período postquirúrgico. La primera fase es la de recuperación y estabilización de los efectos de la anestesia, y la segunda es el tiempo de readaptación al ambiente o período pre-alta. Se deben evaluar en el postoperatorio inmediato la respiración, estabilidad hemodinámica, nivel de consciencia, coloración de la piel y nivel de actividad muscular voluntaria. Debe controlarse también la presencia de vómitos. La observación durante la segunda fase es fundamental para determinar si el niño puede ser dado de alta. El tiempo transcurrido entre el final de la anestesia y el alta, oscila entre las 3-4 horas. Los *criterios de alta* sin riesgo incluyen: signos vitales y nivel de consciencia normales para la edad y estado preoperatorio. Ausencia de distrés respiratorio o estridor. El niño traga, tose y muestra buena tolerancia a los líquidos. Diuresis normal. Ausencia de problemas anestésicos intraoperatorios serios, de hemorragia y de complicaciones inmediatas. Movimientos normales y deambulación, en niños mayores. Dolor leve o moderado controlable con una pauta domiciliaria. Aceptación por los padres de los cuidados en casa.

Hay que asegurarse de que la familia acepta el alta y entiende todas las instrucciones postoperatorias. Todos los niños, al ser dados de alta, abandonan el hospital con su correspondiente informe de alta, prescripción de la analgesia oral o rectal pautada para 48 horas y otras medicaciones que fueran necesarias, y recomendaciones o instrucciones postoperatorias por escrito, que varían según la técnica realizada. En ocasiones, la falta de cumplimiento del tratamiento es la causa de la aparición de dolor, por lo que es muy importante hacer énfasis en las instrucciones y recomendaciones planteadas en el momento del alta. Se proporciona un teléfono de contacto directo y permanente con la unidad quirúrgica de modo que, ante cualquier duda o en caso de presentar alguna complicación postoperatoria, tienen la posibilidad de contactar con el servicio de cirugía y de acudir al servicio de urgencias.

Seguimiento. Una vez el niño es dado de alta hospitalaria, es fundamental *conocer su evolución* en el domicilio y cómo afronta las alteraciones derivadas de la cirugía. En CMA se puede disponer de un servicio de hospitalización domiciliaria o la encuesta telefónica para ofrecer seguridad y confianza a la familia y que permiten conocer el grado de satisfacción y detectar precozmente cualquier complicación. La asistencia domiciliaria especializada no es estrictamente necesaria, siendo

Cuadro 27.3.1. Procedimientos en cirugía ambulatoria

Cirugía pediátrica
- Hernias umbilical, inguinal y epigástrica
- Hidrocele. Criptorquidia
- Biopsia muscular y de piel
- Extracción de cuerpo extraño
- Frenillo labial y lingual
- Apéndices preauriculares. Orejas procidentes
- Fimosis. Frenillo del pene. Meatotomía
- Resección de pequeños tumores
- Plastias. Revisión de cicatrices
- Lesiones cutáneas menores
- Quistes dermoides
- Retirada catéteres centrales

Otorrinolaringología
- Miringotomías. Drenajes
- Laringoscopias
- Adenoidectomía. Amigdalectomía
- Excisión de pólipos

Cirugía ortopédica y traumatología
- Artroscopia. Gangliones
- Extracción de osteosíntesis
- Dedo en resorte. Dedos accesorios
- Colocación de yesos

Oftalmología
- Estrabismo
- Quiste dermoide en cola de la ceja
- Patología del párpado y del conducto lacrimal
- Catarata congénita
- Glaucoma congénito (excepto trabeculectomías)
- Patología de la órbita (quistes, tumores, malformaciones vasculares, anoftalmía)

los contactos telefónicos la forma de seguimiento más ampliamente aceptada. La encuesta telefónica consta de un cuestionario de preguntas sobre la hemorragia, fiebre, dolor a nivel de la herida, náuseas, vómitos, alteración del estado general y otros comentarios libres. La frecuencia de los controles varía según los protocolos de cada unidad de CMA aunque, en general, se realizan a las 24 y 48 horas.

Las causas más frecuentes de ingreso imprevisto en niños son: complicaciones de la cirugía (hemorragia); náuseas o vómitos persistentes; dolor intenso no controlado; complicaciones respiratorias (laringoespasmo, estridor); somnolencia prolongada; hipertermia y solicitud de los padres.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lancaster K. Care of the paediatric patient in ambulatory surgery. *Nurs Clin North Am* 1997; 32: 441-56.
- Moral Iglesias L; Alonso González M. Impacto de la Cirugía Mayor Ambulatoria en España. Cirugía Mayor Ambulatoria. Manual Práctico. Barcelona: Doyma, 1999.
- Moro Blázquez B, Domingo Triado V. Criterios de alta en Cirugía Ambulatoria. En: Carrasco Jiménez MS. Anestesia para Cirugía Ambulatoria. Barcelona: Edika-Med, 1999. p. 219-38.
- Ramón Roca C. Mejora del proceso quirúrgico ambulatorio. *Cir May Amb* 2001; 6: 69-70.
- Simita I. The preoperative period and selection criteria in outpatient surgery. Madrid: Mapfre Medicina, 1997; 8 (Supl. II): 25-9.

27.4 Dolor: diagnóstico, prevención y tratamiento

M. Cruz-Hernández, O. Cruz-Martínez

El dolor infantil ha sido durante mucho tiempo un asunto ignorado o mal conocido. En el momento presente, destaca como uno de los principales síntomas. Una perspectiva histórica muestra una interpretación muy variable del dolor, comenzando por su valoración como guardián de la salud y, al mismo, tiempo la trascendencia de aliviarlo. Hipócrates y Galeno trataron sobre sus diversos tipos, a fin de adoptar los mejores remedios, incluidos los opiáceos, bien conocidos en la Antigüedad. En la Edad Media predomina la orientación teológica: el dolor, como la enfermedad, serían consecuencia de la culpa individual, una prueba divina y una clave para alcanzar el cielo, a pesar de la advertencia de San Agustín: se puede aceptar el dolor, pero nadie debe amarlo. Con el Renacimiento se busca un enfoque más humano y se indagan sus causas y tratamientos. Sin embargo, los testimonios contradictorios han sido continuos. Pascal y Montaigne consideran positivo el dolor, mientras Bacon y Descartes preconizan su erradicación. En el siglo XIX el Romanticismo incorpora otros puntos de vista. Es la era de la valoración literaria y artística del dolor: "el hombre es un aprendiz, el dolor su maestro" (A. de Musset). El dolor vendría a ser un estímulo poderoso para la creatividad (Schelling), un privilegio de las naturalezas superiores (Hegel) e incluso un regalo de los dioses (Hölderlin). Sin embargo, la infancia debería ser un paraíso perdido: época feliz sin dolor. Con el siglo XX avanzó definitivamente el estudio del dolor, pero no dejó de tener reparos filosóficos. Aldous Huxley recuerda "los peligros de un mundo sin dolor" y, para Max Scheler, "un mundo sin dolor instiga la ligereza metafísica". Estas cuestiones no deben ser olvidadas, para proceder con cierta cautela. Por ejemplo, el dolor de la madre durante el parto protegería al RN frente a este síntoma y sus consecuencias.

No hay que olvidar el impacto de las grandes transformaciones psicosociales del mundo occidental, cuando muchos piensan que "un minuto de dolor es tan largo como un día de felicidad". La realidad es que ahora se conocen mejor los mecanismos y causas del dolor, la manera de estudiarlo, de prevenirlo y tratarlo. De ahí los avances farmacológicos, los centros para su estudio, las unidades del dolor en muchos hospitales como rama de la especialidad de anestesia y reanimación, congresos, libros y revistas especializados.

DOLOR INFANTIL COMO MALTRATO

La historia del maltrato de los niños a lo largo de las épocas permite, en cierto modo, disculpar algunos errores médicos, paralelos también a los de la sociedad, cuando el dolor del niño era algo inevitable e incluso conveniente ("quien bien te quiere, te hará llorar"), aunque igualmente era cierto que "azote de madre, ni rompe hueso ni saca sangre" y "honran los azotes que los padres dan a los hijos" (Cervantes). Lazarillo de Tormes es un ejemplo del maltrato infantil hace 500 años. Todas las formas de abuso, desde el abandono y la lesión física, al daño psicológico y agresión sexual, las experimenta el pobre Lazarillo. Nuevos Lazarillos son hoy la legión de menores que sufren maltratos de todo tipo, a su vez escuela de violencia. En tal ambiente social, no resulta extraño que existiera un maltrato institucional, es decir, fuera de la familia. Hasta las instituciones dedicadas a la protección del niño han incurrido, no rara vez, en esta agresión, sea física o emocional, que generalmente procede, no de una actuación individual errónea sino, ante todo, de una inadecuada organización y legislación. Era común en la educación de los niños: "A los cinco años me pusieron mis padres la cartilla en la mano. Pagué con las nalgas el saber leer, y con muchos sopapos y palmetas el saber escribir", escribió Torres Villarroel (1693). No es imprescindible volver la vista tan lejos para recordar conductas equivocadas en escuelas, internados, inclusas, orfelinatos, y también en los hospitales. Los Derechos del Niño y del Niño hospitalizado obligan a eliminar los errores por defecto en la analgesia y anestesia del niño, un aspecto del maltrato institucional. La lucha contra esta situación empieza a ser más fácil y se difunden normas para la justa valoración del dolor, lo mismo que para atenuarlo o suprimirlo, recordando que lo mejor es la prevención.

DOLOR Y CULTURA

La experiencia clínica parece mostrar que la respuesta externa a los estímulos dolorosos es distinta, según los grupos étnicos o raciales. Se aprecia, por ejemplo, que los niños gitanos y norteafricanos expresan sus molestias de manera más aparatosa y emocional. Igual dicen en EE.UU. de los italoamericanos y puertorriqueños. En cambio, los africanos subsaharianos, los asiáticos y los norteeuropeos serían más moderados, cuando no impasibles. Que sea un aspecto determinado genéticamente, con reales diferencias biológicas étnicas, sólo es apoyado por algunos. La mayoría considera que hay tantas diferencias entre razas, como dentro de un mismo grupo étnico. En todo caso, serían debidas al modelo cultural, las enseñanzas recibidas sobre el dolor, su significado inmediato o lejano y la personalidad del enfermo: "el dolor a los malos desespera y a los buenos consuela". Hay otros factores, como el nivel social y la misma satisfacción con la asistencia sanitaria. Y lo mismo, si se analiza el grado de aceptación de los cuidados inmediatos: una enfermera agradable y eficiente disminuye las demandas de medicación analgésica.

Más importante es asumir que el dolor hasta ahora ha sido mal prevenido y peor tratado en los niños. Cuando se practica la analgesia, no rara vez las dosis son insuficientes: esto ocurriría en el 27% de los niños y sólo en el 3% de los adultos en las unidades de urgencias. Peor es aún en la Pediatría ambulatoria, sea el pediatra o los familiares quienes deciden. Friedlan (1997), en una UCI pediátrica, comprobó que sólo recibían analgésicos el 31% de los niños afectos de fracturas y el 26% de los quemados. Hay, además, un agravio comparativo: los niños reciben menos analgésicos que los adultos, a dosis insuficientes y, generalmente, de

Cuadro 27.4.1. Estructuras anatómicas implicadas en la sensibilidad dolorosa

Cerebro	Procesamiento de las informaciones relativas sobre: localización y características. Origen de las respuestas físicas, emocionales, inmunológicas, endocrinometabólicas, cardiocirculatorias Intervienen: áreas frontales (componente afectivo) y parieto-occipitales, lóbulo temporal (memoria del dolor), circunvoluciones postrolándicas, amígdala, núcleos talámicos: ventroposterolateral para el dolor agudo Tálamo medio, hipotálamo, sistema límbico para el dolor difuso lento
Médula espinal	Asta posterior ("compuerta del dolor"), fascículos ascendentes transmisores del dolor: 1. Neoespinotalámico, mielinizado, conexiona directamente con el núcleo ventroposterolateral del tálamo. Sinapsis con neuronas proyectadas en el córtex. 2. Paleoespinotalámico, amielínico, conecta con la formación reticular, la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo y el tálamo medio, llegando al sistema límbico y otras áreas cerebrales. También están en el asta posterior las fibras descendentes inhibidoras
Nivel periférico	Nociceptores polimodales, fibras sensitivas amielínicas C, fibras A δ, mecanorreceptores, terminaciones nerviosas libres. Nervios sensitivos que llegan a los ganglios raquídeos

forma tardía. Es posible aliviar el dolor en la edad pediátrica en la mayoría de los casos, pero no siempre se hace correctamente. Algunas notas positivas son la erradicación de enfermedades muy dolorosas, como el tétanos o la poliomielitis, lo mismo que la preferencia actual de administración de los fármacos por VO frente a la IM, tan prodigada antes. Se considera que los trabajos de Anand (1987-89) fueron el detonante para el comienzo de esta nueva era y terminar la situación previa de indiferencia médica frente al dolor del niño.

CRECIENTE INCIDENCIA DEL DOLOR

Destaca la importancia del dolor crónico. En el adulto lo padece alrededor de una tercera parte de la población y, en algunos estudios, hasta más del 80%. En las consultas de atención primaria se acerca al 10% y en los procesos oncológicos oscila entre el 20 y 90%, con un deficiente control (Cuadro 27.4.1). La repercusión socioeconómica es igualmente elevada, representando el 18% de las ventas farmacéuticas. Se acepta que el 20% de niños, uno de cada cinco, sufrirán, asimismo, dolor en relación con una enfermedad crónica. En el medio hospitalario, al menos el 50% sufrirán dolor. Afortunadamente, la etiología benigna es la dominante, pero no es desdeñable que un 20% de niños en edad escolar puedan manifestar cefalea, un 15%, dolor de piernas y un 10%, abdominalgia recidivante.

Estos datos, con ser importantes, sólo hacen referencia principal al dolor físico pero, como se sabe, existe el dolor debido al aislamiento y la soledad, a la incapacidad y a la invalidez, a las deformidades y a la fealdad, al temor al contagio, al hospital y al peligro de morir, miedo al dolor y a los métodos terapéuticos, y al médico. Es el dolor del alma asociado al del cuerpo. Si en otras épocas la pediatría ha estado desbordada por la importancia de la enorme mortalidad infantil infecciosa, y por los síntomas indicativos de un posible riesgo vital (fiebre, tos, cianosis, vómitos, diarrea, convulsiones), ahora debe pensar que entre los síntomas frecuentes está el dolor. Hay que prepararse para afrontarlo, no sólo como el grito de un órgano enfermo, o como un revulsivo que conduce al diagnóstico, sino como una agresión que, a su vez, puede ser responsable de graves daños.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS DEL DOLOR EN EL NIÑO

Dolor significa que el SNC ha percibido una agresión. No es exactamente igual que comportamiento por el dolor, es decir, el tipo de conducta ante el síndrome doloroso, empezando por el llanto. *Sufrimiento,* a su vez, sería la respuesta emocional elaborada en los centros cerebrales superiores. *Nocicepción* es la detección de una lesión orgánica o tisular transmitida al SNC por unas estructuras específicas que, en el niño, están en fase de desarrollo. Incluso el feto puede sufrir dolor. Interesa tenerlas presentes y saber su situación en los niveles fundamentales: cerebro, médula espinal y nervios periféricos (Cuadro 27.4.2).

Cuadro 27.4.2. Bioquímica del dolor: elementos básicos

Opiáceos	*Receptores*	*Ligandos*
	μ (μ1, μ2)	Betaendorfina Encefalina Morfina
	δ	(Met-leu) encefalina
	ε	Betaendorfina
	κ	Dinorfinas
Neuromediadores no opiáceos	Angiotensina. Bombesina. GABA Neurotensina. Noradrenalina Péptido Y. Serotonina. VIP, etc.	
Estímulos químicos (fibras C)	Ácido araquidónico. Bradicina. Calicreína. Histamina. Leucotrienos. Péptido P (fundamental a nivel medular). Prostaglandinas. Serotonina	

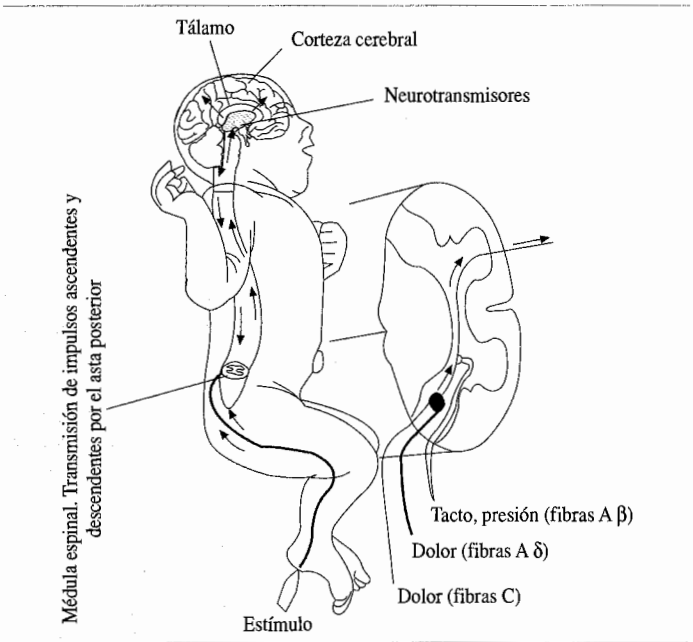


Figura 27.4.1. Producción de neurotransmisores por el estímulo doloroso en los nociceptores.

Estructuras y mecanismos periféricos

Las fibras amielínicas C (Fig. 27.4.1) realizan una conducción lenta y son receptivas para múltiples estímulos, incluidos los térmicos y químicos, como las diversas sustancias relacionadas con la inflamación y el dolor crónico. En cambio, las fibras A δ mielinizadas intervienen en la transmisión rápida de los estímulos responsables del dolor agudo, por estímulos mecánicos de umbral alto, dolor rápido o dolor primero, propagando el impulso nervioso de forma pulsátil, a diferencia de las anteriores, que lo hacen de manera continua, en ola. Cuando el dolor es agudo, como un traumatismo, se origina una inflamación, con la liberación en cascada de una serie de mediadores (leucotrienos, bradicinina). A través de ellos, se produce la activación de las células (leucocitos, macrófagos, mastocitos, plaquetas), que van a secretar nuevos mediadores, como citocinas, histamina, serotonina y prostaglandina E, ampliando la respuesta. Por ejemplo, las citocinas hacen que los fibroblastos sinteticen factor de crecimiento nervioso y neuropéptidos. Todos ellos alcanzan los nociceptores y ponen en marcha la respuesta dolorosa periférica. La conclusión práctica es evidente: si la inflamación es un mecanismo importante en el dolor, los fármacos antiinflamatorios tendrán un lugar destacado en el tratamiento analgésico.

Factores inhibidores. Como limitantes del dolor merecen especial atención los *opioides endógenos*, incluyendo (Cuadro 27.4.2): encefalinas (leuencefalina, metencefalina), derivados de la propiomelanocortina (betaendorfina, ACTH) y de la prodinorfina (dinorfinas A y B, neoendorfinas). Estas sustancias endógenas, además de sus interrelaciones con otras neurohormonas (inhiben la liberación de catecolaminas), producen analgesia directa al actuar sobre los receptores opiáceos (mu, kappa, sigma, delta), lo mismo que haría la morfina para los receptores μ. Se detectan en abundancia en las áreas anatómicas de particular interés en la modulación del dolor, como la sustancia gris que rodea el acueducto o los núcleos superficiales del asta posterior de la médula espinal. El estímulo de los receptores se traduce por analgesia pero, asimismo, en depresión respiratoria y estreñimiento, algunos de los efectos secundarios indeseables de los opiáceos. Existen otros *neuromediadores no opiáceos*, destacando como inhibidor el GABA, pero también intervienen la angiotensina, bombesina, VIP y, sobre todos ellos, el péptido P o la sustancia P (*substance pain*). Ésta quedaría activada en la médula espinal al recibir los estímulos dolorosos de tipo crónico (artritis, procesos inflamatorios). Se le da especial interés por los investigadores de nuevos fármacos contra el dolor, en cuanto podría ayudar a descubrir analgésicos que no modifiquen la capacidad sensorial.

Transmisión de la sensación dolorosa. Penetra por las fibras A delta (las A beta transmiten la sensación táctil y de presión) y C del nervio sensitivo hasta las neuronas de los ganglios raquídeos. Entra en el asta posterior de la médula y los fascículos espinotalámicos la conducen hasta llegar a los núcleos sensoriales del tálamo (diferentes según el tipo de dolor), de donde parten las radiaciones que terminarán en el córtex cerebral. Allí quedarán integradas en las áreas somatosensoriales S_1 y S_2, con una localización precisa para cada punto de partida del estímulo, de acuerdo con el conocido homúnculo sensorial, de tamaño proporcional al número de receptores en la región orgánica: grande para la cara, boca y manos; más pequeño para el tronco. Clínicamente es posible hoy su estudio con RM funcional y PET. El recuerdo y la afectividad del dolor tienen igualmente sus centros de integración en las áreas frontal y temporal, aunque no existe en el SNC un único y definido centro del dolor. En realidad, no hay una diferencia sustancial en la transmisión de las sensaciones placenteras y las dolorosas; la esencia está en la existencia de mecanismos moduladores, cuyo fracaso o insuficiencia hacen patente el dolor.

Respuesta moduladora descendente. Inicia sus impulsos también en la corteza cerebral, siguiendo por el mesencéfalo (sustancia gris periacueductal), para llegar a la médula espinal posterior. Existe, por tanto, una modulación corticofugal, una talamocortical, otra mesencefálica, una más medular (teoría de la puerta de entrada) y, finalmente, la periférica, es decir, donde se produce el estímulo nociceptivo. Los péptidos opioides endógenos y otros mediadores (5-hidroxitriptófano, GABA, noradrenalina, serotonina) producen el control de los estímulos. El conocimiento del SNA (noradrenérgico y serotoninérgico), así como de los receptores y los ligandos endógenos opioides, marca otro camino para la investigación de nuevos medicamentos contra el dolor. En el RN estas vías inhibidoras son muy inmaduras.

Situación en la edad pediátrica

Algunos de los elementos neuroanatómicos y fisiológicos relacionados con el dolor aparecen precozmente en el desarrollo intrauterino, aunque deberán ir madurando. En cuanto al *sistema ascendente*, los receptores cutáneos comienzan en la semana 6ª en la región perioral, a las 10 semanas son más evidentes y a los 4-5 meses de vida intrauterina, ocupan toda la superficie cutaneomucosa. Las fibras A delta están todavía poco mielinizadas, pero establecen actividad sináptica de manera rápida, antes que las fibras C. La conducción del estímulo sería más lenta, pero estaría compensada por la menor distancia existente entre las neuronas. Las del asta posterior de la médula maduran a partir del nacimiento, pero durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, ya comenzó la mielinización de los haces espinales. Receptores para la sustancia P han sido demostrados en fetos de 12-16 semanas en los ganglios raquídeos y la médula espinal, pero la noradrenalina y, sobre todo, la serotonina son bajas en el neonato. Hacia la semana 29 de vida intrauterina, los estímulos procedentes del tálamo llegan a la corteza cerebral. La maduración continuará hasta los 3 años de edad, por término medio, avanzando el desarrollo de los centros cerebrales y medulares implicados en el dolor.

La clínica pediátrica recuerda cómo los estímulos dolorosos pueden ser percibidos aunque falte el córtex, como en la anencefalia, donde se comprueban respuestas de evitación y retirada. No hay memoria lejana consciente del dolor para los 3 primeros años de vida, pero quedará una huella inconsciente, a veces sólo psicológica. En cuanto a la memoria próxima, su comprobación es una experiencia diaria en una consulta pediátrica. Parecen estar bien establecidas las reacciones del feto a los estímulos dolorosos o desagradables. A los 4 estadios normales (quieto dormido, activo, quieto despierto, activo despierto) se añade un quinto correspondiente al grito en el lactante. La ecografía muestra la reacción del feto a los estímulos fibroacústicos con boca abierta y movimientos respiratorios aumentados, entre otros (Gingras, 2005).

Referente al *sistema inhibidor o modulador*, en fetos de 12-14 semanas se detectan en la médula espinal péptidos opioides endógenos (encefalinas) y a las 15 semanas a nivel de la hipófisis. El CRF hipotalámico libera a este nivel betaendorfina a las 20 semanas. En el momento del nacimiento se produce una intensa liberación neonatal de péptidos opioides endógenos, posiblemente por el estrés del parto. Cuando existe un sufrimiento fetal previo, los niveles serán más altos y prolongados, sin normalización hacia el quinto día de la vida, como es lo habitual. Paralelamente se van desarrollando los receptores opioides antes del nacimiento, por eso la morfina también actúa en los prematuros, aunque predominan proporcionalmente los receptores μ_2 responsables de la depresión respiratoria, frente a los μ_1 para la acción analgésica. Descargas de catecolaminas a nivel medular se detectan desde la semana 35 de gestación. La separación del RN de su madre en el parto significa una hipoestimulación con descenso de la actividad de la NMDA (N-metil.D-aspartato). Cuando sufre un estímulo doloroso se produce un incremento de la relación NMDA/acidosis excitotóxica, lo que podría afectar a las neuronas en su fase de formación y emigración. Frente a esta situación de *hipoestímulo por la separación*, se produce un fenómeno aparentemente opuesto como es la *hiperestimulación por la agresión física*. De su balance, puede encontrarse la justificación de los comportamientos psicológicos lejanos, cuando el día de mañana el niño se enfrente al dolor o al estrés. Se han encontrado relación entre la anestesia de la madre en el parto y el mayor consumo de drogas en el adolescente y que la analgesia del RN evita reacciones lejanas anormales.

En consecuencia: por un lado, existe sustrato anatómico y bioquímico para la transmisión del estímulo doloroso; por otro, al ser los mecanismos moduladores insuficientes, las respuestas al dolor en el niño no estarían atenuadas, al contrario, aumentadas. Otra cosa es la manera de expresarlo por el neonato y lactante, que tampoco aquí son un adulto en miniatura. Por ejemplo, el reflejo cutáneo de flexión es más evidente en el RN y prematuro (Cuadro 27.4.3).

ETIOLOGÍA DEL DOLOR EN EL NIÑO

Interesa la distinción entre dolor agudo y crónico, entre otras razones por tener causas diferentes y distinto enfoque terapéutico.

Dolor agudo

Ejemplos destacados de dolor agudo en el niño son: otitis media, que padece alguna vez un 75% de los menores de 3 años; la infección de vías urinarias, en el 2-5%; el dolor por patología dentaria (caries, periodontitis) y, posiblemente, por la erupción fisiológica de los dientes; las heridas y traumatismos de todo tipo; las fracturas y quemaduras, donde alcanza la mayor intensidad; el dolor quirúrgico, ya que un 2% de los niños necesitaría intervención quirúrgica cada año; las técnicas diagnóstico-terapéuticas, desde la punción lumbar, ósea y pleural, hasta las inyecciones para la administración de fármacos o las obligadas vacunas. En las UCI el dolor es temible, ya que se suelen asociar los efectos de la misma patología (cirugía, traumatismos, quemaduras), con los procedimientos de diagnóstico y tratamiento necesarios, además de las condiciones ambien-

Cuadro 27.4.3. Bienestar y dolor en recién nacido y prematuro

Signos de bienestar	*Comportamiento.* Sueño tranquilo. Atento a los sonidos y voz. Succiona sin agitación. No se asusta al percibir la presencia de los cuidadores. *Expresión corporal.* Movimientos calmados. Manos abiertas. Ausencia de hipertonía. *Facies.* Mirada atenta. Sonrisa. Distensión
Signos de dolor	*Comportamiento.* Sueño agitado, despertándose a menudo (nocicepción). Indiferente a los estímulos. Postrado. Se agita ante el personal cuidador. Difícil de calmar *Expresión corporal.* Si domina la agitación: alterna movimientos de extensión y flexión. Reflejo de Moro exagerado. Manos cerradas continuamente. Hipertonía axial con tendencia al opistótonos. Cuando predomina la postración: actitud antiálgica con escasa motilidad *Facies.* Crispación. Fruncimiento de frente y párpados. Temblor y pliegues en el mentón. Contractura de la boca, con pinzamiento de los labios. Cianosis con el llanto, acompañado de lágrimas *Otros síntomas.* Palidez. Polipnea. Cianosis. Taquicardia (a veces bradicardia). Hipertensión arterial. Heces en chorro. Mala adaptación al respirador

Métodos de valoración (ejemplos): CRIES: *Crying Required oxygen to maintain saturation greater than 95% Increased vital signs Expression Sleepiness;* LIDS: *Liverpool Infant Distress Scale;* LLANTO: LLanto Actitud psicomotora Normo-respiración Tono muscular Observación facial; NFCS: *Neonatal Facial Coding System;* PAT: *Pain Assessment Tool;* PIPP: *Premature Infant Pain Profile; SUN: Scale for Use in Newborns.*

tales. Médicos y enfermeras que trabajan en estas unidades están, afortunadamente, entre los mejores conocedores de la analgesia pediátrica.

Dolor recurrente

Como procesos predominantes en la etiología del dolor recurrente, aunque no es fácil separar del crónico (véase cap. 15.15), se pueden citar la dismenorrea hasta en el 80% de las adolescentes; las cefaleas funcionales migrañosas o no, frente a las orgánicas, incluido el tumor cerebral y las meningitis; el dolor de piernas, catalogado con frecuencia a la ligera de "dolor de crecimiento" (10% de escolares); el dolor de tórax, muchas veces precordial y benigno, característico de la hipocondria; la fibromialgia, que representa el 7,5% de las consultas en las unidades de reumatología pediátrica; el frecuente síndrome del dolor abdominal recurrente del niño en edad escolar, casi siempre psicosomático, pero que obliga, como en todos los ejemplos mencionados, a un extenso diagnóstico diferencial, para descartar, entre otras posibilidades etiológicas, una intolerancia alimentaria o una gastritis por *Helicobacter pylori*; finalmente, el cólico del primer trimestre, muchas veces reflejo de la ansiedad familiar, pero en ocasiones originado por alergia y otras causas orgánicas.

Dolor crónico

Con frecuencia será un dolor profundo, frente al agudo, de predominio más superficial. Igualmente, suele estar peor localizado, con repercusiones psicológicas y síntomas autonómicos. Una gráfica mostrará en el dolor crónico que la molestia física tiende a disminuir, pero el componente emocional experimenta un progresivo aumento. La artritis idiopática juvenil y los tumores son ejemplos conocidos, pero se incluyen igualmente los procesos neurológicos, el dolor neuropático, el SIDA, las osteopatías, numerosos trastornos ortopédicos, intoxicaciones crónicas, hemopatías (hemofilia, anemias hemolíticas). En todos los casos suelen existir datos asociados y matices clínicos, que permiten su diferenciación, además de los facilitados por los antecedentes. Es muy importante el dolor neoplásico donde, no sólo influye la invasión por el tumor y la reacción orgánica frente a él, sino los efectos del tratamiento, como la neuropatía por vincristina o la mucositis.

DIAGNÓSTICO DEL DOLOR EN EL NIÑO

Hay que tener en cuenta, además de la maduración del SNC, el desarrollo cognitivo. En el niño menor de 7 años (fase prelógica o preoperacional), no pueden ser aplicables los conceptos aceptados en el adulto: el dolor es aquello que la persona refiere como tal y existe en tanto ella lo refiere, siendo siempre una experiencia subjetiva. Entre los 7 y 9 años se comprende la relación entre el dolor y la enfermedad causante, lo que asume de manera más clara hacia los 11 años de edad. A partir de los 12 años existe un pensamiento operacional formal. Por consiguiente, el adolescente comprende lo que es el dolor, explica su relación con el factor causal, por ejemplo, un traumatismo (aunque también puede ocultarlo, como en los casos no excepcionales hoy día de automaltrato), distingue su tipo y localización, e incluso establece la diferencia entre el dolor corporal y el psicológico, lo mismo que lo teme y puede sentirse atemorizado. Cuanto mayor sea el niño, más acentuado será el componente de ansiedad, con los matices impuestos por los factores constitucionales y educacionales, ya apuntados. El escolar entre los 7 y 10 años cuenta con el pensamiento operacional concreto, conoce y teme la enfermedad y sus consecuencias, hasta la muerte; percibe a veces el dolor como un castigo y distingue bien el dolor físico y su localización, del psicológico, como la pena por el fallecimiento de un familiar. Al comienzo de esta edad, hacia los 6 años, es frecuente el niño que exagera sus molestias (dolor de cabeza o de vientre) y que los padres se espanten y organicen la carrera hacia la consulta o al servicio de urgencias. Igualmente, el párvulo o preescolar pueden considerar el dolor como un castigo, siendo propensos a culpabilizar a otros, lo que les lleva incluso a golpear.

Dolor y llanto. No siempre se debe esperar la expresión verbal del dolor. El neonato, lactante y párvulo lo reflejarán ante todo con el llanto. Con alguna experiencia es posible diferenciar el llanto patológico, sea "cerebral" en un proceso de hipertensión intracraneal (el grito meníngeo), sea el quejido espiratorio de los procesos neumónicos, o el dolor paroxístico inconfundible de la invaginación intestinal. Suele ser fácil el reconocimiento, sin recurrir a los registros gráficos, de otros tipos de llanto parafisiológico: por hambre o llanto básico y el llanto por contrariedad, mojadura, sueño o frustración (llanto colérico). Tanto en unos casos como en otros, al principio es un acto reflejo, que obliga a los padres a intervenir para suprimirlo. En ocasiones esta actuación refuerza el lloro, de modo que pasa a ser un instrumento: el lactante llora para atraer la atención de los padres y, si son ansiosos, a su vez pondrán en marcha diversos comportamientos de evitación. En definitiva, se crea una conocida situación problemática o círculo vicioso, a partir de una reacción normal.

Expresión no verbal del dolor. Los niños expresan, asimismo, el dolor con la expresión facial, alteraciones de la conducta y la actitud corporal: se colocan, por ejemplo, en pseudoopistótonos cuando presentan adenitis cervicales, inmovilizan el brazo o las piernas por lesiones osteoarticulares, aparece contractura en flexión de la cadera en las inflamaciones coxofemorales, flexión de las piernas en la peritonitis y rigidez espinal en caso de meningitis, espondilitis o discitis (antiguamente, la temida poliomielitis). Algunas *alteraciones de conducta* pueden ser consecuencia, no de la enfermedad, sino del mismo dolor: desde la inapetencia, falta de comunicación, ausencia de sonrisa y pasividad en los juegos, hasta las alteraciones del sueño y la desconexión del ambiente, cuando se trata de dolor crónico o repetido en el lactante y niño pequeño, sobre todo. En la edad preescolar el dolor, si es prolongado o repetido, le hace comportarse como demasiado tranquilo, actitud de apego excesivo o, por el contrario, de rechazo, y a veces con una regresión o retroceso en las adquisiciones psicomotoras. A esa edad, a diferencia del lactante, hay recuerdo de las experiencias dolorosas. De ahí su negativa frecuente a entrar en la consulta del pediatra.

Hay *movimientos corporales* típicos cuando el lactante sufre un estímulo doloroso: entre los 6 y 12 meses se adelanta a protegerse; a los 3-6 meses se toca la zona dolorida; en el primer trimestre reacciona con un reflejo de retirada, que es difuso en el neonato. Se ha comprobado que el feto reacciona a los estímulos dolorosos con movimientos de retirada. El síndrome doloroso, con independencia de su causa, perturba la normal alimentación y, por tanto, puede alterar la nutrición, de tanta trascendencia en estas épocas de la vida, por su unión con el estado defensivo o inmunitario, e incluso con la analgesia. Varía, lógicamente, con la edad la reacción externa del paciente, de acuerdo con los citados niveles de maduración. El adolescente mostrará pocas respuestas motoras y vocales; en cambio, sufrirá una mayor ansiedad y tensión muscular. En el escolar

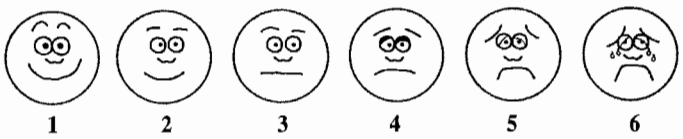


Figura 27.4.2. Ejemplo de valoración del dolor en el niño a partir de los 3 años de edad. Se empieza por explicar al pequeño que la cara 1 significa "muy contento o feliz porque no tiene dolor". 2: indica "un poquito de dolor". 3: "un poquito más". 4: "duele bastante. 5: "duele mucho". 6: "muchísimo dolor". Después el niño debe señalar la figura correspondiente al dolor que siente.

es frecuente una reacción muscular exagerada, como apretar los dientes y cerrar los ojos, mientras la frente está arrugada, todo el cuerpo rígido, los nudillos pálidos y cerrados los puños. Si se trata de una inyección u otro procedimiento diagnóstico-terapéutico, tendrá una conducta dilatoria (¡espera!). Reacciones aparatosas resultan más características del niño pequeño o párvulo: además del llanto con lágrimas y gritos, responde con pataleo y agitación de brazos. Casi siempre necesitará una sujeción firme; en caso contrario, alejará el estímulo doloroso (la inyección) antes de que llegue y, en cuanto sea posible, irá a los brazos de sus padres. En el lactante tiene interés especial *observar la cara*, que mostrará cejas unidas, dirigidas hacia abajo, boca abierta, ojos cerrados en los más pequeños y, en los mayores, abiertos. La respuesta corporal es más localizada en el lactante mayorcito pero, en el más pequeño, la reacción, como en el neonato, es generalizada, con agitación motora o rigidez en las cuatro extremidades.

Respuestas objetivas al dolor

Junto al llanto, actitud, facies y comportamiento general, incluyen: a) Indicadores clínicos de estímulo autonómico simpático, como palidez, sudoración en las palmas de las manos, dilatación de las pupilas (midriasis), tensión muscular, taquicardia, aumento de los movimientos respiratorios. b) Otros índices de simpaticotonía: aumento de la tensión arterial, elevación de la resistencia vascular pulmonar, tensión de oxígeno disminuida, con posible estudio de manera incruenta por vía transcutánea (pulsioximetría). c) Variaciones metabólicas en especial la hiperglucemia. d) Cambios hormonales como el descenso de insulina, pero elevación de endorfinas, cortisol, glucagón, catecolaminas y aldosterona. e) Modificaciones bioeléctricas: clínicamente en el ECG y en el EEG, aunque puede recurrirse a la RM funcional y la PET.

En la fase inicial del dolor dominan las respuestas simpáticas, que van cediendo en la fase de adaptación, si bien persisten más las endocrinometabólicas. En clínica no es necesario practicar tales determinaciones, pero interesa conocerlas para advertir que el dolor está produciendo una reacción de estrés, que puede originar diversos trastornos, entre ellos tal vez la mala respuesta a la misma enfermedad o a la intervención quirúrgica, un aumento de las complicaciones y una mayor sensibilidad posterior al dolor.

Valoración de la intensidad del dolor

En los escolares y adolescentes son útiles los mismos sistemas de información verbal aplicados en el adulto. Además de su valor diagnóstico, sirven como terapia inicial, porque "el mal crece al callar", mientras "dolor contado, medio curado". Para los lactantes ha sido difundida la escala sintomática CHEOPS (*Children's Hospital Eastern Ontario Pain Scale*) basada en: llanto o grito, facies, expresión verbal, posición de las piernas y espalda, y protección de la zona afectada. A partir de los 3 años es posible utilizar las *escalas de caras* (Bieri, Baker, Wong, Fig. 27.4.2) o las de fotografías (Oucher, Beyer). El niño señalará la que se parece más a lo que él siente, con todos los factores internos y externos que condicionan las respuestas a estas edades. Una escala de conducta, como la FLACC, puede aplicarse desde lactantes pequeños hasta niños de 7 años. Se han realizado modificaciones según la edad, incluso para prematuros (Cuadro 27.4.4). Continuamente se proponen nuevos métodos como el MIPS: *Modified Infant Pain Scale*.

Para niños mayores de 4 años sirve la prueba de fichas o tarjetas de color rojo (Hester). Cuatro fichas significan mucho dolor. Una ficha,

Cuadro 27.4.4. Puntuación o *score* de Amiel-Tison

Despierto en el momento del examen	*0*	*1*	*2*
1. Sueño en los 30' previos	No	Cortos períodos entre 5-10'	Sueño tranquilo > 10'
2. Expresión dolorosa	Marcada, permanente	Poco marcada, intermitente	Ausente
3. Llanto	Repetitivo, agudo	Normal, modulado	Ausente
4. Movimientos espontáneos	Agitación incesante	Agitación moderada	Normal
5. Excitabilidad	Temblor, mioclonías, reflejo de Moro espontáneo	Reactividad excesiva	Tranquilo
6. Manos contraídas	Muy marcada, global	Poco marcada, disociada	Ausente
7. Succión	Nula o anárquica	Discontinua, para y llora	Fuerte, rítmica
8. Tono muscular	Hipertonía (+++)	Hipertonía (-)	Normal
9. Consolable	No tras 2' de atenciones	Tranquilo con 1'	Tranquilo < 1'
10. Sociabilidad	Ausente	Difícil	Fácil, prolongada

"poco". En el test del dibujo (Eland) el niño pinta el lugar donde le duele en una silueta humana y, además, elige el color que representa más su dolor: a menudo el negro, y otros tres de color variable: rojo, verde, azul, por ejemplo. Pasados los 5 primeros años, cuando el niño cuenta bien hasta 100, son útiles las escalas numéricas o *termómetros del dolor*, que a veces completan las pruebas antes descritas: la escala puede ser vertical (suele ir de 0 a 100), siempre desde la ausencia de dolor en 0 al mayor dolor. Generalmente en la edad escolar, es útil una escala horizontal: va desde 0 (sin dolor) a 5 (dolor máximo), pasando por leve (1), moderado (2), bastante (3) y muy malo (4) o bien de 0 a 10. Todavía cabe citar el CCS (*Cartoon Conservation Scale*), el CPPI (*Children's Pain Perspectives Inventory*), modificaciones de los ya comentados antes, y los métodos mixtos, que unen los datos fisiológicos, con los subjetivos y de conducta (escala de Hannallan).

Dolor en niños con deficiencia mental. Es un grupo donde el riesgo de negligencia terapéutica es frecuente. La difícil valoración será basada ante todo en la conducta y en los signos directos debidos al dolor: protección espontánea, posición antiálgica, quejas, respuestas somáticas, lenguaje peculiar.

Niños procedentes de otros países. Si no hablan nuestro idioma, pueden constituir nuevos ejemplos del maltrato del dolor en Pediatría. Es conveniente conocer además la cultura o significado del dolor en su país de origen.

Dolor en neonatos. A lo ya expuesto y como expresión actual del interés por el estudio del dolor, se destacan las técnicas para su detección en prematuros. Se basan en los signos de bienestar (conducta, expresión corporal, facies) y en los datos de dolor, también a través del comportamiento, la facies y otros síntomas (Cuadro 27.4.3). En el primer mes de la vida y hasta los 3 meses de edad, se recomienda el *Score de Amiel-Tison*, que va de 0 (máximo dolor) a 20 (bienestar). Se resume en la Cuadro 27.4.4. Hay que insistir en la certeza creciente de trastornos del desarrollo y de la conducta neuropsíquica en neonatos, incluidos los pretérmino, sometidos a experiencias dolorosas. Otros test utilizados en el lactante son NAPI y NFCS, ya citados en el RN, *Clinical Scoring System, Modified Behavioral Pain Scale*, entre otros (para más datos, consultar bibliografía). Una sinopsis de los métodos de valoración del dolor aparece en los Cuadros 27.4.5 y 27.4.6. Como métodos más objetivos se pueden añadir a los citados: OPS (*Objetive Pain Scale*, que anota TA, grito, agitación, lenguaje, expresión no verbal), DEGR (*Douleur Échelle Gustave Roussy*), anotando la conducta expresiva de dolor, la ansiedad y alteraciones psicomotoras; OUCHER, una escala numérica del 0 al 100, cumplimentada a través de la identificación con 6 imágenes fotográficas de expresión facial más o menos dolorosa, con versiones dis-

Cuadro 27.4.5. Valoración del dolor en niños menores de 3 años

Aspectos somáticos predominantes	
• Intensidad	Observación. Informe familiar. Síntomas autonómicos (pulso, TA). Escalas (véase texto)
• Localización y características	Inspección. Exploración clínica. Informe de los padres y personal asistencial
• Duración	Informe familiar y de los cuidadores
Aspectos psicosociales	
• Actitud, afectación, calidad de vida	Inspección clínica. Informe familiar
• Ansiedad	Escalas. Observación. Síntomas autonómicos
• Depresión	Informe. Inspección
• Situación familiar (disrupción, estrés, interacciones)	Entrevista. Observación. Test (PSI: *Parenting Stress Index*)
• Trastornos de conducta	Informe familiar. Observación personal. Pruebas: CBCL (*Child Behavior Checklist*)

Cuadro 27.4.6. Valoración del dolor en niños mayores de 4 años

Edad preescolar (4, 5 y 6 años)	
Aspectos somáticos predominantes	
• Duración del dolor	Informe familiar y del niño. Observación clínica
• Intensidad	Anamnesis del paciente o familia. Escalas. Inspección clínica. Síntomas neurovegetativos
• Localización y características	Informe del niño y padres. Examen clínico. Test del dibujo (véase texto)
Aspectos psicosociales	
• Actitud, afectación, calidad de vida	Anamnesis directa y a través de los padres
• Ansiedad	Cuestionarios. Escalas. Test del dibujo
• Depresión	Como en el menor de 3 años
• Situación familiar	Informes. Observación. Dibujo dinámico
• Trastornos de conducta	Como en el menor de 3 años (véase Cuadro 27.4.5)
Edad escolar y adolescentes (más de 7 años)	
Aspectos somáticos predominantes	
• Duración	Diario del dolor. Informe del paciente y de la familia o cuidadores
• Intensidad	Informe verbal. Termómetros del dolor. Otros como en el preescolar
• Localización, características	Diario. Escalas. Informe del paciente y familia. Exploración clínica
Aspectos psicosociales	
• Actitud, afectación, calidad de vida	Entrevista. Cuestionarios
• Ansiedad	Cuestionario (STAI-C). Entrevista
• Depresión	Cuestionario (CDI). Entrevista
• Situación familiar	Índice de estrés (PSI). Interrogatorio. Observación
• Trastornos de conducta	Cuestionario (CBCL). Informes. Observación

tintas para caucásicos, hispanos y afroamericanos; APPT (*Adolescent Pediatric Pain*) con una lista descriptiva del dolor y datos diversos corporales; CAS (*Colored Analog Scale*), que muestra varios grabados de color variable, desde el rosa pálido (poco dolor) al rojo oscuro (mucho dolor); VAS (*Visual Analogue Scale*), en el que se marca la intensidad del dolor sobre una línea; COMFORT valora el estado de alerta, la agitación o calma, la respuesta respiratoria, movimientos, frecuencia cardíaca, TA, tono muscular y aspecto facial; LLANTO tiene en cuenta, en primer lugar, el tipo de llanto, seguido por la actitud psicomotora, la respiración, el tono muscular y, como siempre, la expresión facial.

Obviamente, todos los métodos deben ser integrados en el contexto de una anamnesis completa y de un examen clínico adecuado, además de las pruebas diagnósticas complementarias, indicadas en cada caso. Sólo en niños mayores se ocurrirá preguntar si el dolor de vientre es cólico, de puñalada o espasmódico; en los ojos, si es de clavo; en el pecho, opresivo o punta de costado; en la cabeza, pulsátil, penetrante, punzante, terebrante o sordo; en uretra, quemante o urente, adjetivos que en clínica general tienen algún valor diagnóstico y pronóstico, pero poco en pediatría. De igual manera, no se puede prescindir de una buena observación o vigilancia del niño, sea profesional o familiar. Con estas advertencias, los métodos indicados permiten conocer con certeza si el niño tiene dolor, sus características y su intensidad, a fin de proceder a controlarlo con medidas farmacológicas o de otro tipo.

PATOLOGÍA DEL DOLOR

Terminada la exploración clínica del dolor, pueden quedar patentes algunas situaciones específicas. Puede ser *poco o nulo* el dolor en las situaciones de analgesia, hipoalgesia, anestesia, hipoestesia. O, por el contrario, excesivo: hiperpatía (respuesta excesiva a todo estímulo), hiperalgesia (respuesta aumentada a un estímulo doloroso), disestesia (sensación anormal desagradable), parestesia (sensación anormal sensitiva de origen nervioso o muscular, como adormecimientos y hormigueo), hiperestesia (sensibilidad aumentada) e incluso alodinia (dolor con estímulos normales). No siempre parece existir un dolor proporcionado ante una lesión. En casos de *poca o nula sensibilidad al dolor*, cabe preguntarse si es por educación, ambiente familiar o entrenamiento, pero también si obedece a causas patológicas: por un lado, encefalopatías congénitas diversas, y las enfermedades que afectan a la médula y al sistema nervioso periférico y, por otro, a la histeria clásica, el síndrome de hiperactividad con déficit de atención y otros trastornos psíquicos, como la melancolía anestésica (algunos adolescentes sufren por su incapacidad para sufrir), la asimbolia del dolor (se percibe el dolor físico, pero falta el sufrimiento, la noción de peligro y el miedo), lo que es una situación normal en el párvulo; de ahí que sea la edad más propensa a los accidentes, excluidos los de circulación, que son un triste privilegio de adolescentes y jóvenes. Otras situaciones de poca sensibilidad al dolor comprenden: el heroísmo, el estoicismo y el misticismo, pero también el estupor traumático, el masoquismo, la acción de drogas (incluido el efecto analgésico del tabaco y la marihuana) y dos cuadros patológicos raros: *insensibilidad congénita al dolor,* clasificado actualmente entre las neuropatías hereditarias sensitivas, y la *disautonomía familiar* (enfermedad de Riley-Day).

Otros aspectos clínicos que se deben tener en cuenta derivan del punto más afectado en el sistema del dolor: si es periférico y visceral, o bien es un dolor central, producido por una lesión del SNC; radiculopático, debido a una lesión de las raíces nerviosas; neuropático, el que procede especialmente de la alteración de un nervio periférico, con su variante de causalgia, acompañada de hiperfunción simpática, trastornos vasomotores y alodinia; psicogénico o psicosomático, cuando se comprueba ausencia de alteraciones orgánicas.

Factores que modifican la manifestación de dolor

Dentro de los límites de la normalidad, hay diferencias individuales. Lo que se discute es el porqué. Además de la patología, la etnia y el nivel cultural y la edad, ya citados, influye el sexo: hay que contar con una mayor sensibilidad dolorosa en el hombre, aunque la mujer tenga más motivos para sufrir dolor, incluido el llamado por algunos dolor fisiológico, como en la menstruación o el parto. En último extremo, se puede recurrir al concepto de temperamento o vertiente funcional del tipo constitucional, concepto revalorizado con apoyos neurohormonales.

Niños vulnerables al dolor. Sin proporción entre la causa y las manifestaciones del síndrome doloroso, estos pacientes suelen mostrar una hipersensibilidad a las sensaciones corporales (amplificación somatosensitiva), incluidas las fisiológicas, y una hiperreactividad en la esfera afectiva. Por el padecimiento frecuente de dolor, estos niños sufren trastornos del comportamiento, disminuyen sus actividades físicas y bajan en el rendimiento escolar. Es un reto para la investigación sobre lo que debe ocurrir en la vía sensitiva ascendente (receptores periféricos, fibras centrípetas, hiperactividad de las neuronas del asta posterior) o en la vía descendente moduladora, para originar esta hipersensibilidad. El otro enfoque es si sucede así por factores externos condicionantes, como una excesiva estimulación de los receptores sensitivos por diferentes agresiones mecánicas, térmicas o químicas, especialmente cuando son precoces.

En muchos casos, el origen estará en el ambiente, al cual el niño siempre es sensible, empezando por el más próximo y principal: la familia.

No es raro comprobar una situación de imitación: el niño dice que le duele la cabeza, porque sabe que su madre o su abuelo lo padecen. En otras ocasiones se trata de una transmisión: los padres y otros familiares pasan al niño su ansiedad y temor y con ellos contagian su dolor, como sucede en la patología psicosomática. Entre el 15-20% de niños que son llevados a consulta más veces de lo necesario, son habituales estos *trastornos psicosomáticos*, entre ellos: cefaleas, dolor abdominal, de piernas, de espalda o punzadas precordiales. Cuando se repiten y se asocian, aunque no sea simultáneamente, avisan sobre la naturaleza funcional o psicógena. Se debe subrayar el papel de la *huella de pasados episodios dolorosos*, empezando con el dolor en el RN y lactante, que sería una de las causas de esa situación de hiperestesia o hiperalgesia en edades posteriores. Aunque no quede una memoria consciente, una experiencia dolorosa en el período neonatal o primer trimestre de vida, cuando comienzan las vacunaciones o se practica a veces la circuncisión, le hará más sensible, por ejemplo, a las inyecciones. La relación es menos discutible si hay una memoria consciente del dolor anterior, de modo que el niño mayor considera las situaciones dolorosas siguientes como algo cada vez más temible. La atención centrada en el dolor hace que el malestar se prolongue y conduzca al aislamiento o disminución de las actividades. Por eso, incluso en casos patológicos será útil en general que el niño vuelva pronto a su vida normal, a la escuela. Así olvidará los mimos, dejará de rumiar su dolor y será más fácil la recuperación del dolor e incluso la eliminación de su causa. El conocimiento de estos factores, que tienden a incrementar el dolor y su expresión, interesa por partida doble: para una adecuada valoración diagnóstica y como punto de partida de medidas preventivas y terapéuticas eficaces.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Conviene dejar constancia de los conceptos erróneos mantenidos durante tiempo y que todavía perduran y, por tanto, proclamar que es dudoso que el dolor sea necesario para forjar el ánimo. No se puede admitir como entereza de carácter el renunciar o privar de los medicamentos analgésicos, ni éstos suelen provocar adicción en el niño, incluso si son narcóticos. No parece cierto que la inmadurez neurológica disminuya la sensación dolorosa y sus efectos nocivos, y tampoco que no exista huella duradera en RN, lactantes y párvulos, aunque la presencia de dolor deberá ser valorada de forma distinta en cada edad pediátrica, como se ha visto, y así será correctamente tratada.

Cirugía del dolor

Actúa según los casos en los distintos niveles de la vía sensitiva: nervios periféricos, ganglios raquídeos, raíces, vías medulares, mesencéfalo, tálamo, cíngulo pericalloso y córtex. Tampoco corresponde aquí analizar con profundidad otras posibilidades no farmacológicas, si bien nunca se debería olvidar que la presencia del mismo médico es el primer medicamento que se puede prescribir, aunque hoy día no se margine a otros profesionales.

Técnicas complementarias de analgesia

Es suficiente dejar constancia de la sofronización, hipnosis y técnicas de psicoterapia formal, la acupuntura, la estimulación nerviosa transcutánea, la estimulación epidural de los cordones medulares posteriores y la magnetoterapia o tratamiento con imanes.

Dietética

Hay diversas relaciones entre nutrición y SNC. En cuanto al dolor, no hay que olvidar que la cefalea puede ser por hipoglucemia: "el dolor de cabeza, el comer lo endereza", refrán que quizá alude igualmente a otros aspectos. En el caso del lactante, la leche materna sigue siendo también aquí el modelo. Además de todo lo que supone de dieta adaptada, de unión afectiva madre-hijo y de soporte psicológico mutuo, contiene numerosas sustancias bioactivas. A las citadas, hay que añadir la riqueza en péptidos opioides endógenos que, no sólo modularían la inmunidad y la adaptación al estrés, sino que disminuirían el dolor. La administración del azúcar *sacarosa*: 2 mL de una solución (variable entre 12-50%) dos minutos antes del procedimiento doloroso, hacen disminuir la intensidad del llanto hasta un 50%, en neonatos y durante el primer mes de la vida. La *glucosa* puede hacer igual efecto, siendo mejor tolerada. En los comienzos de la cirugía pediátrica, un método de anestesia para los pequeños lactantes en intervenciones breves, como la estenosis hipertrófica de píloro, era darles a chupar una muñequilla de azúcar mojada en coñac.

Recursos para aliviar el dolor

Destacan, entre una serie de pautas sencillas, las medidas de distracción, desde referir por el personal asistencial o leer por el paciente historietas divertidas y chistes, hasta hacerle que cante, respire de forma profunda y rítmica, que oiga la radio o vea la TV. La familia y, sobre todo, la madre, si no es demasiado nerviosa, es una excelente ayuda como el mejor vehículo para transmitir la distracción y poner la imaginación en sensaciones placenteras. Lo mismo ocurre al poner en práctica algunos métodos de relajación. En el caso del niño mayor, basta la misma respiración profunda, con espiración lenta, soplando o una relajación más sistemática: "Comienza por dejar flácidos los dedos de los pies y luego vas ascendiendo, hasta que todo el cuerpo quede relajado". Naturalmente, es necesaria una preparación previa, tiempo, paciencia y habilidad, sin olvidar la posición antiálgica más adecuada. Otros remedios incluyen la aplicación de frío (soplar puede tener algún riesgo de infección), masaje rítmico, o una pequeña percusión antes de aplicar una inyección. En los lactantes y párvulos, el tener junto a sí un muñeco permite que el pequeño derive hacia él sus experiencias. Por supuesto que a esta edad nada mejor que acunarlo y mecerlo con suavidad (no sacudir) y mantenerle junto al pecho y hombro de la madre. Tan simples recursos ayudan a disminuir el dolor y a que no sea continuo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El auge de la terapéutica analgésica ha ido paralelo en pediatría con la naciente farmacología pediátrica (véase cap. 1.6). Se plantea la situación conocida del menor como un huérfano terapéutico, en cuanto no puede recibir con facilidad los recientes recursos farmacológicos, al faltar la experiencia y las investigaciones a estas edades. Los ensayos clínicos están limitados, por la dificultad de conseguir todos los requisitos para una investigación pediátrica éticamente correcta, entre ellos el consentimiento libre, clarificado y escrito. Muchos nuevos fármacos llevan la indicación de no tener datos para su aplicación en menores de 12, 15, 16 ó 18 años, según los casos, a pesar de reconocer que muchos de ellos son útiles en niños, incluidos los analgésicos y diversos antiinflamatorios no esteroideos. Es preciso investigar debidamente todos los analgésicos de uso posible en pediatría. De esta manera, los niños y adolescentes verán satisfechos sus derechos y escaparán de esa otra forma de maltrato: el insuficiente tratamiento del dolor.

Normas básicas de la farmacología del dolor en el niño

El ideal es utilizar analgésicos y anestésicos que no interfieran la normalidad neurológica, pero que bloqueen eficazmente la sintomatología dolorosa, por ejemplo, actuando sobre los nociceptores y sus axones. Por ahora, se cuenta con fármacos potentes, que actúan a nivel central, pero menos en la vía periférica. Este segundo punto es objeto de nueva atención, ya que el dolor puede depender de la alteración de la membrana de los axones, creando una situación de hiperexcitabilidad, que será transmitida al cerebro. Un paso más es el diseño de medicamentos según el estudio de los canales de sodio, propios de los axones nociceptores. En la práctica es preciso limitarse a los recursos existentes, pero utilizados correctamente. Por ello, antes de elegir el medicamento analgésico, interesan algunos datos básicos:

Vías. Debe evitarse la IM, ya que todos los niños odian las inyecciones. Será preferible la VO y, en ocasiones, la VR, si bien ésta adolece de una absorción muy variable. Conocida la dificultad del lactante y párvulo para ingerir formas farmacéuticas sólidas, se deben elegir las líquidas, como son las soluciones, jarabes o gotas. Las preparaciones líquidas con sabor desagradable pueden producir vómitos y dificultar el cumplimiento terapéutico, mientras que las de gusto muy agradable a veces han facilitado las intoxicaciones. No hay que olvidar el naciente

interés por la vía transdérmica (fentanilo), seguida por la sublingual y la endonasal. Se reserva la vía EV para procedimientos diagnóstico-terapéuticos breves, si el paciente lleva una perfusión o si la vía digestiva no puede usarse, como sucede a menudo en los RN, en los que la acidez gástrica elevada, el metabolismo inmaduro y la excreción insuficiente pueden afectar al AAS y a la morfina.

Dosificación. La dosis en función de la superficie corporal es la ideal pero, en la práctica, no se hace así, utilizando como principal referencia el peso corporal. Únicamente como orientación elemental cabe considerar que las dosis para niños mayores de 12 años son similares a las de los adultos; entre 7 y 12 años, la mitad; de 2 a 7 años, un 20-25% de la dosis de adultos. Pero, en los lactantes y neonatos, la dosificación siempre será en función del peso.

Analgesia controlada por el paciente. Considerada como un avance reciente e incluida entre las denominadas técnicas especiales de analgesia, puede realizarse en la edad pediátrica, a partir de los 5 años de edad, siempre que el niño sea capaz de comprender el método y pueda presionar el botón de la bomba de infusión por vía venosa, además del entrenamiento del personal asistencial y de la familia. Esta ACP o PCA sería muy interesante para la analgesia postoperatoria en el segundo período. Utiliza morfina (bolus de 10-30 µg/kg con un cierre a los 5-15 minutos) o fentanilo: bolus inicial de 1 µg/kg y siguientes de 0,3-0,4 µg/kg cada 15 minutos, para mantener unos 4 días. Además de estos sistemas de bolus intermitentes, puede programarse la bomba para la administración EV continua. Los procedimientos de anestesia regional o métodos de analgesia del neuroeje deben ser consultados en el capítulo 27.2.

Pauta analgésica

Después de una oportuna prevención y del soporte emocional obligado, el tratamiento farmacológico del dolor se basa en medicamentos opiáceos, mayores y menores, no opiáceos (antiinflamatorios no esteroideos), anestésicos locales y coadyuvantes. Se empezará por distinguir, además de la causa, si se trata de dolor agudo, crónico, o bien recurrente. Seguidamente, es preciso averiguar si el cuadro doloroso es tributario de una medicación analgésica o bien puede ser resuelto con los procedimientos no farmacológicos citados. La medicación será administrada precozmente, e incluso de forma preventiva, antes de que aparezca el dolor, si es previsible como en las intervenciones quirúrgicas: en todas se hará analgesia profiláctica. El tipo de fármaco, la forma galénica, la vía de administración y la dosis, varían en función de las situaciones. Por ejemplo, en el caso del dolor agudo intenso se emplearán analgésicos potentes como los opiáceos, ya que no entran en consideración el riesgo de tolerancia progresiva, ni la dependencia, al ser de corta duración el tratamiento. Una dosis correcta tiene, entre otras ventajas, la menor intensidad del dolor en las recaídas, que ceden con dosis menores.

En el dolor crónico se usarán inicialmente de preferencia los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), siempre que sea posible según los tres escalones progresivos difundidos por la OMS:

Escalón I. Dolor inicial. Se emplean preferentemente analgésicos periféricos, tipo AAS, paracetamol o AINE. Además, se pueden añadir coadyuvantes y antiespasmódicos.

Escalón II. Dolor persistente o aumentado. A pesar del tratamiento anterior. Son preferibles los opiáceos suaves (menores) o analgésicos centrales débiles, tipo codeína y dextropropoxifeno. Es posible asociar AINE y coadyuvantes. A un nivel superior, dentro de este mismo escalón, se encuentran: buprenorfina, nubaína y pentazocina.

Escalón III. Dolor más intenso, que persiste y aumenta. Es el momento de introducir los opiáceos enérgicos, analgésicos centrales potentes, tipo morfina, petidina y las valiosas formas transdérmicas de analgesia, como fentanilo y alfentanilo. Al igual que con los otros dos escalones, se pueden añadir AINE y fármacos coadyuvantes.

La decisión de emplear fármacos de un escalón inmediatamente superior vendrá condicionada por el fracaso terapéutico con los medicamentos del escalón precedente, si ha sido correctamente prescrito, administrado y absorbido, así como bien tolerado. En todo caso, se recomienda la asociación de dos fármacos de niveles distintos, ya que conseguirán un efecto sinérgico. La vida media del fármaco determinará el intervalo de tomas. En ocasiones, una sola dosis puede ser suficiente, si es de temer un dolor agudo yatrogénico. Además, la medicación se programa en función del horario del acto doloroso (inyecciones, punciones) y para preservar el descanso nocturno. Las dosis eficaces se ajustan individualmente a partir de la dosis media, por observación clínica regular de los efectos en el niño.

Conducta en técnicas diagnóstico-terapéuticas en el niño

Aspecto actual a destacar es la analgesia y sedación preventivas, ante la práctica de estos procedimientos. Dolor leve o moderado se espera en el caso de punción venosa, inyección IM o SC, catéter periférico, punción lumbar, intervención menor en boca, nariz o uretra, operación quirúrgica menor. Interesa adelantar que, para los procedimientos dolorosos y de breve duración, el fármaco ideal y de elección en el dolor moderado es el propofol, por la corta duración. Se puede asociar con opiáceos si se desea potenciar el efecto analgésico. Una alternativa es el óxido nitroso. En cambio, es presumible un dolor intenso en algunas operaciones, punción-biopsia ósea, renal y hepática. Las recomendaciones actuales son:

Inyección IM. Elegir bien el lugar, de preferencia el vasto externo en el lactante y párvulo, y el deltoides en el escolar y adolescente. Si el volumen de medicamento es grande, es preciso recurrir al glúteo, con las precauciones habituales para evitar la lesión del ciático (inyectar sólo en el cuadrante superior externo de la nalga). Puncionar de forma rápida y vertical. Para aliviar el dolor de la inyección se ha propuesto el frío y vaporización de un anestésico, pero hoy es más difundida la crema EMLA (*Eutectic Mixture of Local Anesthesic:* emulsión eutéctica, que se funde fácilmente, de aceite en agua, con lidocaína y prilocaína a partes iguales al 5%), siempre que se aplique 60 minutos antes, sirviendo además para aliviar el dolor postinyección durante las primeras 24 horas. Como es sabido, en el RN la glucosa o sacarosa pueden ser útiles. En niños más sensibles se puede dar, de manera preventiva, paracetamol. La verdad es que, en la mayoría con normas de distracción y buena técnica de inyección, se pueden evitar estos procedimientos analgésicos. La crema EMLA sólo actúa a nivel del dermis, no más profundamente.

Inyección SC. Valen las mismas actuaciones posibles antes indicadas. En cuanto a la elección del lugar, se prefiere la cara externa del brazo y el abdomen cerca de la cresta ilíaca. Se toma un pliegue amplio de piel y tejido subcutáneo y se inyecta de forma perpendicular y rápida.

Inyección EV y catéter periférico o central. Seleccionar bien la vena, mediante inspección y, sobre todo, palpación. Se utilizan agujas poco traumáticas ("palomita") con aplicación previa de EMLA o similar como en la inyección IM y SC, añadiendo infiltración local con lidocaína al 1% si se trata de colocar un catéter periférico. Si están previstas inyecciones o extracciones muy repetidas, se considerará la colocación de un reservorio (*porth a cath*).

Punción abdominal (paracentesis). EMLA en piel, infiltración subcutánea con lidocaína y fentanilo, si el procedimiento se considera laborioso o el niño no es colaborador.

Punción lumbar. Si se realiza con buena técnica (sujeción firme pero delicada en la posición adecuada, sentado o decúbito lateral según la edad) y por personal experimentado, el dolor producido es de tipo medio o moderado. Se realiza sedación previa con midazolam, aplicación de crema EMLA en región lumbar e infiltración local a nivel de L3-L4 con lidocaína.

Punción pleural. A los cuidados previos, se añade infiltración subcutánea con lidocaína. Si es una toracocentesis terapéutica con colocación de sonda, es aconsejable sedación-analgesia con fentanilo.

Punción suprapúbica. Para llegar a la vejiga urinaria y obtener rápidamente orina para un análisis es suficiente la aplicación cutánea de EMLA, preparando al RN con glucosa o sacarosa.

Intubación traqueal. Spray con lidocaína tópica. Sedación, según el estado general.

Punción diagnóstica. Tanto si es a nivel hepático, óseo o renal, se debe empezar por sedación con benzodiazepina, como midazolam, seguida de analgésico rápido, como fentanilo o propofol y anestesia local. Para la glándula tiroidea puede obviarse el propofol o fentanilo, dada la rapidez y traumatismo mínimo.

Cateterismo cardíaco. Se procede como en el caso anterior (véase cap. 17.7 para más detalles), es decir, anestesia-sedación general con anestesia tópica e infiltración local en el punto de punción.

Sutura de heridas. Aplicación local de una mezcla de tetracaína, adrenalina y cocaína más infiltración local. Si se trata de una sutura atraumática con esparadrapo especial o gel adhesivo se pueden obviar los cuidados previos. Para otros *procesos quirúrgicos*, véase el capítulo 27.1.

Exploración radiológica prolongada. Como es el caso de TC o RM, se recomienda sedación por vía oral con benzodiazepina, anestesiando a los más pequeños.

Normas generales. No olvidar la buena preparación, tanto del paciente como de la familia, y recurrir a los procedimientos farmacológicos sólo cuando no sean eficaces los demás (distracción, etc.). Cuando se va a realizar una sedación-analgesia profunda con fentanilo, propofol o midazolam, hay que tener a mano un equipo y personal de reanimación y descartar los pacientes que pueden presentar complicaciones (antecedentes de apneas de sueño, insuficiencia cardíaca, hepática, renal o respiratoria, hipertensión intracraneal, enfermedad respiratoria aguda grave, niños con problemas paidopsiquiátricos importantes, etc.). Alguna contraindicación se refiere a un fármaco en concreto como si hay alergia, intolerancia, o bien en el caso del óxido nitroso si existe neumotórax, neumomediastino, neumopericardio, neumoperitoneo, enfisema o quistes pulmonares, entre otros. No se olvidarán las interacciones medicamentosas, como la potenciación del midazolam por los antibióticos macrólidos. Si se trata de empleo de un fármaco por vía sistémica, procurar que sea uno solo. Si hay que añadir otro, lo hará de manera secuencial.

Efectos secundarios

Hay que conocerlos por adelantado, para detectarlos pronto o, mejor, prevenirlos. Para la crema EMLA aparecen con frecuencia al parecer creciente: acromia, eritema, urticaria, dermatitis alérgica y petequias generalizadas por afectación vascular. Es posible pero rara, la metahemoglobinemia por absorción del anestésico, si se aplica en grandes superficies. En los opiáceos destacan la depresión respiratoria como más importante (sobre todo en el RN), así como las náuseas, estreñimiento, íleo paralítico, retención urinaria, supresión del reflejo de la tos, sedación, prurito, espasmo muscular y vasodilatación. La dependencia física en los opiáceos se evita disminuyendo paulatinamente las dosis. La drogadicción, como se dijo, es rara, si no hay otros factores biopsicosociales. Con el AAS y AINE son posibles los trastornos gastroduodenales. Un riesgo pediátrico genuino es el síndrome de Reye (véase cap. 23.9). Existe asociación de AINE con la fascitis necrotizante estreptocócica, como ejemplo dramático de su acción inhibidora sobre los neutrófilos y el mecanismo general de la inflamación. Lo mismo que el AAS, pueden producir alteraciones de la hemostasia, de especial interés en el postoperatorio.

En el caso de los coanalgésicos, surgen a veces los efectos secundarios de los psicotropos: sedación, relajación muscular, alteración de la conciencia, efectos atropínicos. Respecto a la dexametasona y otros corticoides, es conocido el síndrome cushingoide, con la frenación del crecimiento, como trastorno más temible en la edad pediátrica.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES ANALGÉSICOS

OPIÁCEOS

Son analgésicos centrales que ejercen su efecto por unión a unos receptores específicos cerebrales y medulares. Combinados con los antiinflamatorios no esteroideos son más efectivos. Provocan la inhibición del GABA o ácido gammaaminobutírico en las terminaciones presinápticas. A pesar del respeto que infunde manejar analgésicos opiáceos en Pediatría, se ha mostrado que su uso correcto proporciona una analgesia efectiva con escasas complicaciones serias. Vías posibles de administración son la oral, sublingual, intranasal, rectal, transdérmica, subcutánea y endovenosa. La vía oral empieza a difundirse para la morfina y es habitual en el caso de la codeína. Asimismo, se comprueba la eficacia y seguridad de la diamorfina administrada por vía nasal. La vía parenteral de elección es la EV, que puede ser en forma de bolus, infusión continua y, menos veces, la analgesia ACP o PCA. Puede usarse la morfina por vía SC. Hay también indicaciones para la vía intratecal. Para más datos, véase el capítulo 27.5 de Cuidados paliativos y 27.12 de Medicamentos en pediatría. Dado que todos los opiáceos tienen su metabolismo en el hígado y se excretan sus metabolitos por la orina, los pacientes con disfunción hepática o renal deberán ser debidamente controlados.

Opiáceos débiles

Son más utilizados meperidina, tramadol y codeína:

Codeína. Es el opiáceo menor por excelencia. Se trata de un derivado de la morfina con menor actividad, menor techo antiálgico y también más baja acción depresora sobre el SNC. Es prácticamente nulo en Pediatría el riesgo de farmacodependencia. Presenta otras acciones, unas favorables (antitusígena, sedante) y otras no deseables (estreñimiento). Resulta eficaz en casos de dolor leve o de moderada intensidad, utilizándose sola o asociada a paracetamol. Generalmente se administra por VO en forma de soluciones o comprimidos. La absorción es buena, presentando una vida media de 3 horas y una duración de la acción de unas 4 horas. No se emplea la vía EV por el riesgo de apnea e hipotensión. Puede utilizarse la VR. La dosis es de 1-1,5 mg/kg (6 horas) o bien 2-4 mg/kg/día, sin exceder los 5 mg/kg/día. Como efectos secundarios, además de los generales a todos los opiáceos, en lactantes hay que temer la depresión respiratoria. En el caso de asociarse con AINE se pueden potenciar sus acciones centrales, de modo que los pacientes pueden referir sensaciones de mareo e inestabilidad.

Dihidrocodeína. Es utilizada en pediatría ante todo como antitusivo, pero a veces es útil en el dolor crónico. En pacientes con asma o enfermedad respiratoria grave puede producir depresión respiratoria.

Tramadol. Puede ser utilizado por VO en niños a dosis de 1-1,5 mg/kg, siendo similar este morfínico sintético a la codeína. Es el más potente de este grupo. Produce vómitos y náuseas, siendo útil en el dolor agudo.

Buprenorfina. Debido a los pocos estudios en el RN y lactante y el riesgo de no revertir sus efectos con naloxona, no es aconsejable su uso y, además, no hay suficiente experiencia en menores de 12 años.

Dextropropoxifeno. Disponible puro o asociado (salicilatos o paracetamol), se emplea por VO. La dosis es de 3-10 mg/kg/día en 3-4 tomas. Como efectos secundarios produce somnolencia y náuseas, dependientes de su mecanismo de acción central. No se aconseja en pacientes menores de 15 años.

Opiáceos enérgicos

Los más utilizados son el fentanilo y la morfina:

Pentazocina. Fármaco agonista-antagonista, tiene una eficacia media y una duración breve (unas tres horas). Por su mecanismo de acción está situado entre los agonistas puros opiáceos y el propoxifeno. Debido a ser en parte antagonista, está contraindicado en casos crónicos y asociado con otros opiáceos agonistas.

Meperidina. Se aplican dosis fraccionadas de 0,5 a 2 mg/kg, repetidas cada 6 horas.

Morfina. Es todavía el opiáceo patrón, con el que se comparan los demás. Su empleo pediátrico ha sido demasiado restringido. En neona-

tos con respiración asistida, la depresión respiratoria no es importante. En cambio, en los neonatos que respiran espontáneamente, su uso es más delicado. Para detectar si un niño ha recibido morfina se puede utilizar la saliva, si bien una monitorización correcta debe ser analizada en el plasma. Dosis: 5-10 µg/kg/h en perfusión EV. Para más datos, véanse los capítulos 27.5 y 27.12. Existen preparados orales de liberación retardada útiles en el dolor crónico y también orales de acción rápida para dolor agudo intenso.

Fentanilo. Muy conocido por su acción rápida, vida media corta y ser muy lipofílico, es un fármaco muy potente y con baja capacidad hipnótica, por lo que es de elección en el tratamiento del dolor intenso postoperatorio y en procedimientos dolorosos. Dosis: 0,5-1-5 µg/kg/h. Derivados del fentanilo son: sufentanilo y alfentanilo (más rápido; dosis doble). Hay aplicadores en mucosa bucal (transmucoso), como caramelos tipo chupa-chups, de 200 hasta 1.000 µg y más y parches de citrato de fentanilo para aplicación dérmica de 25, 50, 75, 100 y 200 µg, que se renuevan cada 2-3 días. El fentanilo es 50-100 veces más potente que la morfina.

Metadona. Presenta unas características farmacocinéticas distintas, por lo que puede espaciarse cada 8-12 horas, aunque hay riesgo de acumulación. Se puede administrar por VO en el dolor crónico y por vía EV en el agudo, donde es una alternativa de la morfina.

Cannabinoides. Hay un creciente interés. Para más datos, véase el capítulo 23.27 de Patología del hipotálamo.

Anestésicos locales

Interesan en la prevención o tratamiento de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, como se ha ido viendo. La crema de lidocaína-prilocaína es más eficaz que la tetracaína. Se consigue así bastante confort sin más riesgos. Parece ser igual la eficacia tanto si se administran en forma de crema, como en spray. Los anestésicos locales sin cocaína son igualmente útiles para la sutura de pequeñas heridas, como se ha comprobado al comparar el uso de tetracaína-fenilefrina con la clásica fórmula de tetracaína, adrenalina y cocaína. La crema no es suficiente cuando se trata de aliviar el dolor en una punción ósea o lumbar y al parecer tampoco para la punción del talón.

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

Comprenden: AINE, ácido acetilsalicílico (AAS) y paracetamol (acetaminofeno). Se denominan analgésicos periféricos, ya que actúan en el lugar del estímulo doloroso, de forma periférica al SNC, que transmite e interpreta la sensación dolorosa. Sobre su trascendencia, basta recordar que los analgésicos y antitérmicos encabezan la lista de los medicamentos más consumidos (30%). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la enzima ciclooxigenasa. De este modo interfieren la producción de prostaglandinas tisulares, en especial PGE1 y PGE2, cuyo papel en la cascada patogénica del dolor es conocido. Para algunos, como el ibuprofeno, se ha demostrado que elevan las betaendorfinas.

Ácido acetilsalicílico. Sigue siendo el fármaco más conocido, si bien la relación con el síndrome de Reye ha limitado su uso pediátrico. La dosis antiálgica oscila entre 25-75 mg/kg/día en 5-6 tomas al día, por vía oral, rectal o parenteral, en situaciones de dolor leve o moderado. El tratamiento de la artritis idiopática juvenil y enfermedad de Kawasaki inicial requiere dosis más altas, cercanas a los 100 mg/kg/día. En estos casos y en los crónicos, es conveniente el control de las concentraciones plasmáticas.

Paracetamol. Una de las primeras elecciones para el dolor leve; su principal ventaja frente al AAS es la fácil administración, tanto oral como rectal, y no producir síndrome de Reye. Indicaciones frecuentes son el tratamiento del dolor asociado a fiebre, por ejemplo, en la otitis del niño y muchas afecciones más, incluyendo la atenuación de los efectos dolorosos y febriles de las vacunaciones obligatorias en lactantes y párvulos. Ha sido propuesto para analgesia en la circuncisión neonatal, pero no es suficiente. Las dosis recomendadas oscilan entre 20-50 mg/kg/día, repartidas en cuatro tomas. En el escolar y adolescente pueden utilizarse las fórmulas efervescentes, de mejor biodisponibilidad.

AINE. Solos o en asociación, se utilizan cada vez más. Unidos a la codeína, es la primera actuación en el dolor de tipo medio. Se citan el ácido niflúmico, a dosis de 40 mg/kg/día, existiendo formas adaptadas para niños de peso superior a 10 kg; el diclofenaco, a razón de 2-3 mg/kg/día; el ácido tiaprofénico, a razón de 10 mg/kg/día para niños con un peso superior a 15 kg; el naproxeno y, finalmente, el ibuprofeno (4-10 mg/kg/4-6 h), que va ocupando un primer lugar por su acción más prolongada. La lista es mucho más amplia y de continua ampliación, como el meloxicam, un inhibidor selectivo de la COX-2 no gastrolesivo, y la beta-ciclodextrina-piroxicam, presentada en microcápsulas. Tienen clara indicación en el período perioperatorio, si el dolor se califica de leve o moderado, obviando la administración de fármacos opiáceos. Sigue siendo utilizada en España y Latinoamérica la dipirona o metamizol.

Otros fármacos

Cabe incluir los espasmolíticos, que resultan beneficiosos en casos de dolor visceral, tales como butilhioscina y tiemonio.

COANALGÉSICOS O COADYUVANTES

Aunque no son fármacos analgésicos propiamente dichos, unidos refuerzan su acción analgésica. En sentido estricto, se trata de psicotropos que modulan las señales de integración del dolor (véase cap. 27.12).

Benzodiazepinas. Presiden este grupo, junto con algunos antidepresivos. Realizan un efecto miorrelajante y disminuyen la ansiedad, en asociación con los fármacos empleados en los escalones I y II de la pauta analgésica. En el III escalón, se administran con el fin de conseguir un control de la desaferenciación, asociados a la petidina. Pueden utilizarse desde el diazepam al midazolam, pasando por bromazepam, lorazepam, etc.

Neurolépticos. Contraindicados si el paciente recibe analgésicos centrales, su beneficio no está claramente demostrado y provocan una alteración de la conciencia en el niño, lo que a los padres les da impresión de tener a su hijo "drogado" (clorpromazina, levopromazina).

Antidepresivos. Destaca la amitriptilina, para potenciar los efectos analgésicos y, tal vez, paliar los trastornos psicológicos asociados en los síndromes dolorosos y en las algias de tipo quemante o disestesias. La acción principal es elevando el umbral del SNC al dolor.

Anticonvulsivos. Recientemente se utiliza la gabapentina y es clásico el empleo de la carbamazepina (10 mg/kg/día) para los dolores fulgurantes, de desaferenciación y neuropáticos en general, como en los postherpéticos.

Hormonas. Dexametasona y otros corticoides son fundamentales en las formas graves de osteopatías y en el dolor neoplásico.

Toxina botulínica. Sería un fármaco a considerar en el dolor producido por espasmo o contractura muscular.

Propofol. Como anestésico rápido se utiliza por vía EV para procedimientos diagnóstico-terapéuticos dolorosos. No deja somnolencia posterior como el midazolam.

Todavía es necesario seguir la investigación, tanto en la valoración, como en la terapéutica del dolor, asumiendo el interés de la "algología" pediátrica, ya que se deben mejorar los conocimientos sobre la medicación analgésica en el niño. En la situación actual de la pediatría, en necesaria la difusión de unidades de dolor infantil, de las que ya existen modalidades móviles o de actuación en el propio domicilio del paciente. De ellas puede partir un consenso básico sobre las pruebas de valoración del

dolor y protocolos de tratamiento adaptados a la edad pediátrica. Si ningún dolor parece justo, en los niños la injusticia quedaría atenuada si se cumpliera la Declaración de los Derechos del Menor, que proclama: el niño debe ser protegido de toda forma de crueldad, abandono y explotación, lo mismo que de cualquier tipo de discriminación, o la Carta Europea de los Niños Hospitalizados, cuyo punto f) recuerda el derecho del niño a no soportar sufrimientos físicos y morales, que puedan evitarse. En toda enfermedad, traumatismo o técnica diagnóstico-terapéutica, hay que prevenir y tratar el dolor. Aliviar el dolor es un deber ético y científico del médico actual y de todo profesional sanitario, incluso sin el conocimiento previo, a veces obsesivo, de la causa que lo provoca. La analgesia individualizada debe ser otra premisa, sin negar la utilidad orientadora de las pautas, protocolos, algoritmos y consensos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida TF, Reizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathway: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004; 1000: 40-56.
- Amy L, Brousseau DC, Gorelick MH. Pain assessment for pediatrics patients in the emergency department. *Pediatrics* 2006; 117: 1511-8.
- Eccleston C. Managing chronic pain in children. *Arch Dis Child* 2005; 90: 332-3.
- Evrard P. Development du systeme nerveux et genèse de la douleur. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 153-8.
- Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004; 20: 227-39.
- Gingras JL, Mitchell EA, Grattan KE. Fetal homologue of infant crying. *Arch Dis Child* 2005; 90: F418.
- Hernández-Hernández AR, Vázquez-Solano E, Juárez-Chávez A et al. Valoración y manejo del dolor en neonatos. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2004; 61: 163-73.
- Koningjnenberg AY, Uiterwaal CSP, Kimpen JL et al. Unexplained chronic pain: substantial impairment in every life. *Arch Dis Child* 2005; 90: 680-6.
- Medina Ramírez M, Vidal Gual JM. Agresión a la dignidad de los niños sometidos a procedimientos dolorosos. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67: 176-9.
- Reinoso-Barbero F, Tovar JA. Tratamiento del dolor postoperatorio en niños. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 160-4.
- Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stöven H et al. Pain among children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 152-62.
- Schecter NL, Berde CB, Yaster M. Pain in infants, children and adolescents. 2ª ed. Filadelfia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2002.

27.5 Cuidados paliativos

J.M. Martín Rodrigo

Los cuidados paliativos (CP) prestan una atención integral, individualizada y continuada, de los niños afectados por una enfermedad terminal y de las personas a ellos vinculadas por razones familiares. Los síntomas múltiples, multifactoriales, cambiantes, y el gran impacto emocional, social y espiritual que provocan la enfermedad y la proximidad de la muerte, determinan numerosas necesidades. Las demandas de ayuda han de ser cumplidas de forma competente con la finalidad de mejorar la calidad de vida definida por el propio enfermo y por sus padres, con respeto a sus creencias y valores. El objetivo esencial es obtener el mayor confort para el niño sin intentar alargar ni acortar su vida. Las enfermedades han de ser tratadas según los conocimientos médicos y las posibilidades de restablecerse, pero no se debe olvidar que el proceso patológico ocurre en un niño que, seguramente, en esos momentos tendrá otras necesidades que se han de intentar resolver: síntomas molestos, incomodidades durante la hospitalización, información, diálogo afectuoso, suficiente compañía, sufrimiento de los padres. Es imprescindible tratar la enfermedad y cuidar al paciente y, cuando ya no hay esperanza en la curación, todas las ayudas adquieren mayor relevancia en los CP.

ENFERMEDAD TERMINAL

La infancia es la edad de la vida, de la salud y de la esperanza. Los procesos patológicos de esta época suelen ser banales y curan casi siempre sin secuelas. Pero también hay niños que sufren enfermedades graves; algunas de ellas provocan la muerte de forma aguda o tras un período más o menos prolongado, mientras se ha intentado la curación o después de que ya se han perdido las esperanzas. La situación terminal está determinada por las siguientes características: enfermedad avanzada y progresiva. Falta de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento curativo. Presencia de síntomas múltiples, multifactoriales y cambiantes. Gran impacto emocional en el paciente, en sus familiares y en el equipo terapéutico, por la proximidad de la muerte.

Etiología

La causa más común de esta situación es el cáncer, menos frecuente en la edad pediátrica y de características distintas a las del adulto (véase cap. 19.1). Leucemias, tumores del SNC y linfomas son las formas más habituales. No suelen ser incluidos en los programas de CP otros pacientes con enfermedades que no tienen curación, porque no se prevé cercana la muerte, porque el dolor no es intenso o porque los síntomas no se van modificando en el tiempo. Sin embargo deberían ser admitidos en los programas para mejorar la calidad de vida de esos niños y de sus familias. Graves alteraciones neurológicas, metabolopatías, enfermedades degenerativas, secuelas de patología neonatal, consecuencias de infecciones, de intoxicaciones, de traumatismos, de episodios de anoxia. Los niños afectados por cualquiera de estos procesos habrán estado sometidos a numerosos ingresos en hospital y a molestos procedimientos clínicos y pruebas terapéuticas pero, una vez confirmado el diagnóstico y prevista su incurabilidad, quedarán a veces algo abandonados y marginados por el sistema sociosanitario, bajo el cuidado casi exclusivo de la familia, si es normal, y con escaso apoyo profesional. Con frecuencia los padres organizan asociaciones de enfermos semejantes para intentar mejores soluciones. El SIDA, mortal en breve plazo hace pocos años, originaba que los niños que lo padecían fuesen atendidos en CP. La disminución de la transmisión vertical y los adelantos en la medicación han conseguido bajar el número de pacientes infectados y prolongar, por ahora indefinidamente, la vida de estos niños con menos molestias.

Abandono del tratamiento

Es uno de los momentos difíciles en la evolución de una enfermedad. El diagnóstico de enfermedad grave (cáncer, más frecuentemente) origina sorpresa, negación, ira, culpabilidades, y determina múltiples ingresos, pruebas complementarias, terapias agresivas, posiblemente complicaciones que provocan enormes molestias, momentos de esperanza junto a otros de desesperación, tanto para el paciente como para los que están junto a él. La curación ocurre en más del 70% de los niños afectados por cáncer; es mucho menor en los que padecen otros tipos de patologías que llevan a la fase terminal. Y, cuando no se espera la curación, se debe abandonar el tratamiento pretendidamente eficaz hasta entonces. Ante una enfermedad avanzada en su evolución, cuyo tratamiento se comprueba que no es efectivo y puede seguir provocando efectos secundarios, el médico que haya sido el responsable durante todo el proceso ha de determinar, inicialmente, la conveniencia de abandonar las medidas terapéuticas. Debe compartir la idea con todo el equipo sanitario para luego informar a los padres de la situación, dialogar con ellos y ofrecerles soporte para llegar, entre todos, a la decisión de dejar la terapéutica. Esta deci-

sión siempre puede ser reversible y no ha de ser tenida como una sentencia irrevocable.

Suele ser más frecuente seguir tratando aunque no haya esperanza para que el paciente se restablezca. Los médicos, por lo general, quieren evitar la muerte, aun en el caso de que ésta sea ineludible, por escasa preparación, por sentimiento de fracaso profesional o bien por evitarse la incomodidad de las reacciones familiares en esos momentos. Puede haber discrepancias entre los miembros del equipo, por el recuerdo de algún niño en situación semejante y que, después de varios años, todavía vive. Otros familiares, hasta ahora alejados del problema, pueden hacer tambalear la opinión de los padres, sugiriendo otras opciones, generalmente sin fundamento y que posiblemente ya habían sido meditadas. A veces se pretende recurrir a otros hospitales de mayor renombre, a las medicinas alternativas o incluso a los curanderos: ha de permitirse cualquier intento, siempre que no aumente las molestias del paciente ni interfiera en los cuidados que promueven, ciertamente, su mayor bienestar.

Respuesta ante una enfermedad incurable

Puede ser variable: *Tratamiento desproporcionado.* Es frecuente que, por temor a las reacciones de la familia, por no estar preparados para asumir la incurabilidad o por no analizar correctamente la situación, se continúe la terapia que el niño recibía para obtener su curación aunque ya se haya evidenciado que no tiene ninguna eficacia e incluso añade complicaciones, sufrimientos y falsas esperanzas. *Abandono del enfermo.* Tras la terrible frase de "ya no hay nada más que hacer", se remite al niño a su domicilio, sin control de los síntomas molestos, sin soporte profesional y al cuidado exclusivo de los padres; ante cualquier incidencia deben acudir a los servicios de urgencias en donde probablemente tendrán escasa información sobre el niño ni sobre su situación, ni tampoco es el sitio lógico para atender al paciente en situación terminal. No es lo habitual en pediatría. *Modelo no integrado de CP.* Se van realizando todos los procedimientos terapéuticos hasta que se comprueba su inutilidad, momento en que el niño es traspasado a una unidad de cuidados paliativos. *Modelo integrado.* Desde el comienzo de la enfermedad debe ser tratada a la vez que se procura una atención integral para el niño y sus familiares, según las necesidades de cada momento; cuando se acabe el intentado tratamiento curativo, permanecerán los cuidados de confort hasta el final.

OBJETIVOS EN CUIDADOS PALIATIVOS

La premisa fundamental es el respeto al paciente. Todas las decisiones han de facilitar y potenciar la autonomía y dignidad del niño y de sus allegados. *Atención integral,* que tenga en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales. Debe ser *individualizada y continua.* El *niño y su familia* son la unidad a tratar. Los *padres* requieren ayuda durante todo el proceso y precisan también adiestramiento en los cuidados ya que son el principal apoyo para su hijo, en especial cuando están en su propio domicilio. *Ambiente cercano.* Respeto, confort, soporte y comunicación tanto en el hospital estando el niño ingresado como si permanece en su casa. *Equipo interdisciplinario.* Integrado por profesionales con diversa formación con preparación específica y con espacios y tiempo de dedicación suficientes. Ayuda en la elaboración del *duelo.*

En relación con la atención integral, deben ser detectadas todas las necesidades que pueda tener el niño y, una vez valoradas, procurar resolverlas o, al menos, moderar su intensidad y sus consecuencias. El objetivo es alcanzar el mayor confort mediante el control de los numerosos síntomas que van apareciendo y que disminuyen el bienestar del paciente. Es preciso tener en cuenta una serie de *principios generales*: evaluación antes de tratar, teniendo en cuenta las causas, intensidad, impacto físico y emocional, y aquellos factores que provoquen o aumenten cada síntoma. Explicar al niño y a sus padres las causas de las molestias y las medidas que se pueden aplicar para disminuirlas; posibles plazos para conseguir los fines y prevenir nuevas situaciones. Control y reevaluación de los problemas en todo momento para mantener o cambiar la estrategia terapéutica. Prestar atención a los detalles, gracias a una actitud y conducta adecuadas por parte de equipo, proximidad, escucha, tiempo, comodidades durante los ingresos en el hospital, presencia continua de los padres, alimentación adecuada, higiene, movilización, juegos, tiempo de descanso, intimidad.

Dolor. Es el síntoma que más frecuentemente sufren los pacientes con enfermedad terminal (véase cap. 27.4). Las causas son la propia enfermedad que va infiltrando huesos, tejidos blandos, vísceras y sistema nervioso; como consecuencia de los tratamientos: intervenciones quirúrgicas, radioterapia, gastritis por la medicación, infecciones y mucositis. También por los procedimientos: inyecciones, punciones lumbares y otras, aspiraciones, movilizaciones, etc. El tratamiento del dolor en el enfermo terminal ha de hacerse en el contexto de la atención integral teniendo en cuenta todos los detalles que puedan influir en el bienestar del paciente. La intensidad del dolor indicará cuál es el medicamento más adecuado según la escala analgésica de la OMS. Se pueden emplear conjuntamente productos de uno u otro escalón pero no conviene mezclar dos opiáceos. Administración a horas fijas, con intervalos regulares, aunque se deben intercalar otras dosis cuando aparecen episodios imprevistos de dolor (dosis de "rescate"). Por la vía menos molesta, más sencilla y más efectiva, siendo preferible VO o la SC: útil para el dolor agudo si el niño está en su domicilio y la transdérmica sirve para el mantenimiento cuando el dolor está controlado. La EV es más rápida y las dosis fácilmente ajustables tanto en bolus como en perfusión continua. Es la idónea cuando el paciente lleva algún dispositivo de conexión venosa colocado y está ingresado en un hospital. Dosis individualizadas para cada niño y situación. Aunque en principio se comienza con una pauta estándar, ha de valorarse en todo momento la eficacia y modificar las cantidades cuando sea preciso. Para más datos, consúltese el capítulo 27.4.

Anorexia. Es frecuente, por la saciedad precoz, dolor, estreñimiento, miedo a vomitar, alteraciones en la boca e inactividad. Es conveniente una elaboración atractiva de las comidas, ofreciendo cantidades pequeñas. Se puede aumentar el apetito con acetato de megestrol y los corticoides que ya suelen tomar por otros motivos.

Estreñimiento. Es también habitual por el reposo en cama prolongado, por la escasa ingesta y como efecto secundario de la morfina. Debe ser corregido con lactulosa y otros laxantes, glicerina rectal y enemas.

Vómitos Por el uso de mórficos, obstrucción intestinal o por hipertensión intracraneal. La dieta ha de ser fraccionada y ligera. Se puede disminuir su incidencia con metoclopramida, haloperidol y ondansetron.

Disnea. Puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad como consecuencia de insuficiencia cardíaca, anemia, infección, derrame pleural y obstrucción de la vía aérea. Se intensifica en la agonía y provoca gran angustia a los que asisten al paciente. Ha de procurarse compañía, aire fresco sobre la cara, posición confortable, ejercicios respiratorios y, como medicación calmante, escopolamina, morfina, clorpromazina o benzodiazepina.

Cuidados de la boca. Frecuente localización de mucositis y de candidiasis. Conviene mantener húmeda la boca con sorbos de agua, zumos o con saliva artificial (metilcelulosa, esencia de limón y agua). Clorhexidina, antifúngicos y algún anestésico local pueden disminuir las molestias.

Otros. Higiene, cuidados de la piel y movilizaciones frecuentes procurando no intensificar el dolor. Los procedimientos invasivos (punciones, drenajes) y los medicamentos (inotrópicos, antibióticos, transfusiones) deben ser empleados en función del pronóstico, esperanza de vida, molestias que generen y beneficios para el niño.

Comunicación con el niño

Es difícil acercarse a un niño que sufre y que va a morir pronto. Provoca incomodidad y hasta rechazo porque no es asumible el sufrimiento y la muerte en esta edad y porque no se sabe cómo responder adecuadamente a las preguntas que pueda hacer, seguramente por miedo a producirle más daño. El niño, por su corta edad y experiencia y protegido por el ambiente familiar, comprende poco la enfermedad y va adquiriendo

progresivamente la idea de la irreversibilidad y universalidad de la muerte. La poca capacidad de expresión, la timidez y el miedo, hacen que casi nunca haga preguntas trascendentes. Elige el interlocutor que más le satisface, que no siempre es el médico o el psicólogo, para manifestar sus dudas y preocupaciones. Las respuestas se suelen dar a través de los padres y, desde luego, siempre con su consentimiento; por lo general no permiten que a su hijo se le quiten esperanzas y se le hable de muerte.

Con todas las dificultades es imprescindible ofrecer, no imponer, tiempo para informar, escuchar y dialogar. El ritmo lo marca el propio niño y la información será adecuada según el grado de desarrollo psíquico y cognitivo, con lenguaje habitual y sencillo, limitada a pocos conceptos a la vez y relacionada con hechos, sensaciones o síntomas percibidos por él. Se deben discutir o negociar alternativas sobre el tratamiento y prevenir posibles acontecimientos, aunque sin dar plazos, que casi nunca se cumplen. También resolver sus dudas y atender sus deseos. Es más fácil y agradable hablar con el niño de otras cosas distintas a su enfermedad. Merece la pena dialogar sobre asuntos de menor trascendencia. Aumentarán la cercanía y la confianza. Y, a veces, el silencio, acompañando al que sufre, es más conveniente que un discurso impuesto, convencional y sin objetivos.

Familia

Los *padres* están inmersos en el mismo proceso que su hijo. La enfermedad provoca en ellos angustia, irritabilidad o apatía, y más cuando es grave o incurable. La dinámica familiar, social y laboral, se ve profundamente alterada. La muerte en los niños es socialmente inaceptable y determina un duelo más intenso o prolongado que el ocasionado por otras pérdidas. Necesitan comunicación y apoyo. La información ha de ser precisa, veraz, adecuada a sus posibilidades de comprensión y sin añadir crueldad innecesaria durante todos los momentos de la enfermedad. Informar sobre diagnósticos, necesidades de procedimientos y tratamientos, posible evolución y pronóstico. La reacción consiguiente se ha de tolerar y facilitar aunque no siempre sea agradable. Conviene mantener el diálogo para poder responder a las dudas y también para discutir las posibles alternativas tantas veces como se precise. Durante todo el tiempo necesitarán comprensión y acompañamiento, que no se debe imponer sino que han de ser ellos quienes lo pidan según sus necesidades. Tras la muerte del niño, la situación familiar puede ser insostenible por irritabilidad, depresión, distanciamiento y falta de diálogo, por lo que también requieren ayuda en esta fase de duelo. Además, los padres, más frecuentemente la madre, son los mejores cuidadores para su hijo, por lo cual han de ser instruidos en la utilización de los medicamentos con sus efectos buenos y adversos, manejo de las sondas, alimentación y fisioterapia y para mejorar el acercamiento y diálogo con el niño.

Los *hermanos*, seguramente y como en la enfermedad crónica (véase cap. 25.4) son otras víctimas de la enfermedad. La madre los tiene algo abandonados porque con gran frecuencia tiene que acompañar al enfermo en los numerosos y prolongados ingresos y, en casa, está menos tiempo con él. Todos los cuidados se los lleva el otro. Algunos desearían estar enfermos para disponer de más tiempo de los padres; incluso pueden desear la muerte del hermano que, al llegar de forma inexorable, es posible que origine sentimientos de culpabilidad. A ellos se les ha marginado por no darles información (a los niños se les protege de las cosas malas y, sobre todo, de la muerte: no ven el cadáver del abuelo, no asisten a los entierros) y no dejarles participar en todo el proceso que ha alterado la dinámica familiar. Se les debe informar, en sintonía con los padres y con su capacidad de comprensión y se le ha de dar mayor protagonismo. Haciéndoles más partícipes, los hermanos mayores se adaptarán mejor, tanto durante la enfermedad, como en el momento de la muerte y en el duelo posterior. Los hermanos más pequeños pueden reaccionar con aparente inconsciencia, hiperactividad o retraimiento en medio del ambiente alterado que hay a su alrededor.

Ambiente

Debe considerarse tanto el propio de la casa como el del hospital:

Domicilio. Es el lugar idóneo para vivir y también en los momentos finales. Hay más comodidades, proporciona intimidad y ofrece mayor libertad. Es el ambiente propio adonde se pueden acercar otros familiares y amigos. Pero permanecer en casa en esta situación tiene dificultades: por la incertidumbre en el diagnóstico y en el tiempo que queda de vida, por el temor a imprevistos que no se sepan solucionar y por la soledad en que se encuentran. El cuidado del niño estará casi por entero a cargo de los padres con menor ayuda profesional que la que recibirían en el hospital. Cuando los síntomas son difíciles de controlar y el proceso se prolonga, es frecuente la claudicación familiar. Son imprescindibles ciertos requisitos para atender al niño en su hogar: certeza en el diagnóstico, pronóstico de incurabilidad asumido por los padres, condición adecuada de la vivienda, ambiente familiar favorable, aceptación por parte del niño y de sus padres, planificación de los cuidados y apoyo profesional por el equipo.

Hospital. Está siempre como recurso, porque el paciente no quiere abandonarlo, porque los padres se sienten aún poco capacitados para cuidarle en casa o porque los síntomas no han sido controlados. O bien por claudicación familiar tras un tiempo después del alta. Probablemente todos los hospitales precisan cambios estructurales y organizativos para que resulten menos incómodos para los enfermos. Las habitaciones deben ser individuales para permitir intimidad y organización propia a cada familia: visitas, juegos, televisión. Los horarios habrán de ser flexibles: comidas, toma de las constantes, aseo y visitas. La relación entre los distintos equipos asistenciales tiene que ser esmerada para evitar atenciones intempestivas que pueden molestar, más que beneficiar, y para que la información sea más precisa y coherente. Si son varias las personas que informan puede que los datos ofrecidos no sean del todo coincidentes o pueden ser interpretados mal al ser distinto el discurso de cada persona.

Equipo

Es imprescindible la formación de un equipo interdisciplinario para llevar a cabo la difícil labor de los CP. Cada uno de sus integrantes aporta su experiencia personal y profesional. El ser varios los cuidadores posibilita la continuidad de la asistencia en cualquier momento de la enfermedad. El apoyo entre todos disminuye el riesgo evidente de claudicación en situaciones dramáticas de incurabilidad y muerte. El equipo debe estar integrado por: *pediatra,* con experiencia y formación en comunicación y tratamiento del dolor y de los otros síntomas. Con capacidad de liderazgo que posibilite la función, el desarrollo y la cohesión entre todos los que participan. *Diplomados en enfermería:* son los que están más cerca del niño, proporcionándole los cuidados que necesita con mayor formación, capacidad y dedicación. *Psicólogo:* para la resolución de los problemas específicos y para ayudar a resolver los conflictos entre los propios profesionales. *Asistente social:* ha de detectar las necesidades sociofamiliares, frecuentes y numerosas en situaciones difíciles y prolongadas. *Asesor religioso:* en los momentos de sufrimiento el apoyo espiritual es más necesario y casi siempre reclamado. *Voluntarios:* sustituyen a los familiares para acompañar al niño en algunos momentos. Son más próximos por no ser vistos como profesionales. Suelen estar muchos ratos con el niño y con sus padres, siendo confidentes de muchos de sus problemas. Obviamente los voluntarios han de estar entrenados para sus objetivos. *Médico de asistencia primaria:* es valioso en la supervisión de la salud y de la enfermedad de cada niño. Sin embargo, la preparación del pediatra no resulta del todo adecuada para llevar el cuidado de los niños con enfermedad terminal. La formación es más para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, pero es menor en ética, comunicación, cuidados generales, aceptación y acompañamiento de la muerte inevitable. La experiencia de cada médico es escasa en estos problemas (enfermedades incurables en niños) y también en el uso de opiáceos. Los niños con enfermedades graves suelen haber sido diagnosticados y tratados en los hospitales y la relación entre hospital y asistencia primaria todavía no es la adecuada. En suma, falta mejorar la información y, sobre todo, la participación.

Muerte

En el período final hay un deterioro general del paciente que indica la proximidad de la muerte. Suelen persistir los síntomas previos y pueden añadirse otros: deterioro de la conciencia, agitación psicomotriz, respiración irregular y estertorosa por el acúmulo de secreciones. En este

tiempo puede que en el enfermo aumente el malestar y, desde luego, se incrementa la angustia en los familiares y en el equipo. Conviene mantener los cuidados generales: cambios posturales, posición más cómoda para el niño, semiincorporado y en decúbito lateral, cuidados de la boca que disminuirán la sensación de sed, eliminar los fármacos que no tengan una utilidad inmediata. No se debe prescindir de los narcóticos (si se estaban empleando) aunque el niño esté en coma. La escopolamina por vía SC es eficaz para disminuir la intensidad de los estertores. Es necesaria la sedación conveniente cuando el paciente está agitado aumentando las dosis mientras sea preciso; sin embargo, causar de forma directa la muerte mediante dosis letales de fármacos es éticamente inaceptable. Todavía no ha cesado el clamor contrario al protocolo de Groningen (Vergahen, Sauer) para provocar eutanasia activa en RN con el consentimiento informado de los padres, ante cuadros catalogados de "sufrimiento incontrolable y desesperado", con diagnóstico y pronóstico ciertos, todo confirmado por otro médico.

La situación más admitida es que, aun teniendo en cuenta que la muerte puede llegar en plazo menor, el emplear analgesia y sedación "proporcionadas al sufrimiento" del niño no debe constituir un conflicto ético. Se han de evitar los comentarios inapropiados, aunque parezca que el enfermo no oye. Si bien ya se ha tenido que hacer anteriormente se debe ofrecer ayuda para resolver las necesidades espirituales del niño y de su familia. Es bueno intensificar la proximidad y el contacto físico, dejando el protagonismo a los padres. Comprobada la muerte se ha de favorecer el respeto y preservar la intimidad para que la familia exprese sus sentimientos y pueda iniciar el velatorio y las ceremonias de despedida según las diversas culturas y religiones. Conviene aconsejar sobre los trámites administrativos, si bien es mejor haberlos previsto con antelación y no dejarlos para el doloroso y conflictivo momento de la muerte.

Duelo. La muerte del hijo es seguramente la pérdida más dolorosa que pueden sufrir los padres. Necesariamente originará una serie de manifestaciones: tristeza, soledad, añoranza, llanto, junto a momentos de ira y culpabilidad. Igualmente se altera el comportamiento y la conducta con alucinaciones visuales o auditivas relacionadas con el fallecido, insomnio, alteración del apetito, retirada social. Cada familia necesita un tiempo de mayor intimidad y soledad. Pasados unos días, se debe ofrecer ayuda profesional, de forma individual o agrupando a varios padres en la misma situación, para colaborar en la elaboración del duelo. Los objetivos son ayudar al doliente a expresar su afectividad, ayudar a vencer los impedimentos que evitan el reajuste tras la pérdida y estimular convenientemente para sentirse algo más confortable en la nueva vida sin el hijo ya desaparecido. Con los altibajos de una trayectoria diferente para cada persona el duelo es más tolerable al cabo de unos dos años, aunque la pena reaparece de vez en cuando.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. Palliative Care for Children. *Pediatrics* 2000; 106: 351-7.
- Armstrog-Dayley A, Zarbock S. Hospice Care for Children. Nueva York: Oxford University Press, 2001.
- Devistor DJ, Nguyen DT. Forgoing life-sustaining treatments in children. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 211-5.
- Frader JE. Surveying euthanasia practices: methods and morality. *J Pediatr* 2005; 146: 548-9.
- Goldman A. Care of the Dying Child. Nueva York: Oxford University Press, 2002.
- Kon AA, Ackerson L, Lo B. How pediatricians counsel parents when no "best-choice" management exists. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 436-41.
- Moreno Villares JM, Villa Elizaga I. Eutanasia en niños. Una reflexión sobre el protocolo de Groningen. *Acta Pediat Esp* 2005; 63: 307-13.
- OMS. Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer infantil. Ginebra: OMS, 1999.
- Twycross A. The management of acute pain in children. *Professional Nurse* 1998; 14: 95-8.
- Vergahen E, Sauer PJJ. The Groningen protocol. Euthanasia in severely ill newborns. *N Engl J Med* 2005; 352: 959-62.

27.6 Pediatría ambulatoria. Normas básicas. Exámenes de salud infantil

E. Ortiz-Gordillo, J. del Pozo-Machuca

La *pediatría ambulatoria, extrahospitalaria o de atención primaria* (AP) es la puerta de entrada de la población infantil al sistema sanitario. Por ello recibe cualquier problema de salud relacionado con la infancia, así como todo aquello que la familia percibe como un problema. De esta forma, realiza una labor de filtrado, impidiendo que lleguen al hospital problemas que pueden solucionarse fácilmente en el ámbito externo, al igual que realiza una labor asistencial y preventiva en todos los campos de la medicina, tratando al niño de manera integral, tanto en su vertiente física, como en lo psicológico y social (abordaje biosicosocial de la asistencia del niño) y, lo que es muy importante, esta labor se realiza en el medio en que el niño vive y se desarrolla, atendiendo las demandas de cada caso en particular y de su familia. Sus funciones abarcan desde la edad neonatal (incluso en la etapa prenatal) hasta la adolescencia, siendo su objetivo fundamental el niño considerado globalmente, en su totalidad, incluyendo su entorno. En suma, destaca su accesibilidad y proximidad, así como la continuidad, ya que el seguimiento del niño es longitudinal y a largo plazo. Igualmente destaca su función preventiva y educativa. Está orientada a la comunidad. Es el vínculo de coordinación con servicios hospitalarios y otros especialistas.

Situación actual. La atención que recibe el niño en el ámbito ambulatorio o extrahospitalario es muy diferente en los distintos países de Europa. En algunos es realizada por médicos de familia o generalista y en otros el niño es atendido directamente por especialistas en pediatría, como ocurre en España. Como se expuso en el capítulo 1.1, el nuevo siglo presenta numerosos cambios en la asistencia pediátrica. La patología infecciosa ha disminuido su incidencia, gracias a las mejores condiciones de vida y a las vacunaciones y han aumentado las consultas por problemas de otra índole, como social, psicológica, de adaptación. Ha surgido una nueva patología que atender y para la que se debe estar capacitado, como la atención a niños inmigrantes, niños acogidos o en adopción, incluida la adopción internacional, seguimiento del desarrollo en niños que han sido prematuros y atención a pacientes con necesidades especiales. Igualmente, con los cambios sociales y la mejora de las condiciones de vida, aparecen nuevos motivos de consulta, la mayoría de las veces por problemas banales, pero que necesitan igualmente atención y respuesta.

Consulta de pediatría ambulatoria. Se recuerda que es el acto médico fundamental en pediatría de AP. Se basa en la anamnesis o entrevista personal y exploración clínica (véase cap. 1.4), que debe ser completa. La entrevista clínica va a ser diferente según la edad del paciente. En los niños lactantes y pequeños, el interlocutor suele ser la madre o el padre. En los niños mayores es conveniente entablar dialogo directamente con el niño. En la adolescencia el joven será el interlocutor principal. Es de gran importancia prestar atención a las sugerencias o sospechas de los padres ya que, en la mayoría de las ocasiones, los padres normales no suelen equivocarse cuando sospechan alguna alteración en

su hijo por lo que, el atender a sus preocupaciones, no sólo es necesario, sino que es de gran utilidad.

EXÁMENES DE SALUD INFANTIL

Programa de atención al niño

Aunque en años anteriores los pediatras de AP realizaban sin duda seguimiento y control de sus pacientes, sólo en las dos últimas décadas se ha implantado de una manera estructurada. Con la nueva organización de los centros de salud en nuestro país se mejoraron una serie de actividades de tipo preventivo, que han sido denominadas con diversos nombres, como "Programa de Seguimiento de Salud Infantil", "Programa de Niño Sano" o "Exámenes de Salud". Se considera "Programa de Salud" al conjunto de actividades destinadas a alcanzar unos objetivos previamente definidos en una población determinada y con una evaluación realizada en un concreto período. El programa de salud infantil nació con el objetivo fundamental de elevar el nivel de salud de la población infantil, mediante una serie de actuaciones encaminadas a la detección precoz de la patología prevalente a estas edades, la prevención de enfermedades a través de actividades como las vacunas y la mejora de la educación sanitaria, tanto de la familia como de los integrantes del entorno del niño (cuidadores y escuela).

Los *controles de salud infantil* se han estructurado en una serie de *visitas periódicas*, que se realizan en distintas etapas de la vida del niño. El calendario de visitas difiere de unas comunidades a otras dentro de nuestro país, al igual que de unos centros de AP a otros. Estas diferencias originan dificultades a la hora de evaluar la eficacia de los programas de salud, así como de las medidas adoptadas. Tampoco existen evidencias del número de controles idóneos, aunque en la actualidad su número parece ser excesivo, habiéndose considerado que una disminución no variaría significativamente los resultados.

En cuanto a la *edad de aplicación*, lo más adecuado es que estos controles se lleven a cabo desde la etapa perinatal hasta el final de la adolescencia, dando así una continuidad de atención en las distintas etapas de la vida del niño, aunque en la mayoría de los centros de salud finalizan prácticamente a los 4 años de edad. Con posterioridad se realizan en numerosos centros el Programa de Salud Escolar y del Adolescente, que abarca hasta los 14 años y, en algunos centros, hasta edades posteriores de la adolescencia. Igualmente se han elaborado *subprogramas específicos* de seguimiento de niños con una determinada patología y necesidades especiales, como síndrome de Down, prematuros o asma.

La realización de estas visitas programadas es una de las actividades más importantes de la AP infantil. Su propósito es contribuir a la promoción de un estado de salud que permita un crecimiento y desarrollo óptimos. Por ello, se cuenta, en algunas de las áreas específicas del programa, con el apoyo de *otros profesionales*, como enfermeros, matronas, médicos de familia y trabajadores sociales, que intervendrán en otros aspectos de su competencia, por lo que se considera un programa multidisciplinar.

Resultados de los programas de salud infantil. Se pueden destacar: prevención de deficiencia mental debida a patología detectada en programas de cribado neonatal, en especial la detección precoz de hipotiroidismo y fenilcetonuria. Han desaparecido algunas enfermedades gracias a las vacunas. Es el caso de poliomielitis, rubéola congénita, tétanos neonatal y difteria. Ha disminuido la incidencia de otras enfermedades susceptibles de vacunación, como es el caso de tos ferina, sarampión y parotiditis. Se han introducido nuevas vacunas en el calendario vacunal, como la antimeningocócica C o para *Haemophilus influenzae B*. Ha mejorado el diagnóstico precoz. Se ha reducido la mortalidad por accidentes en menores de 5 años.

Objetivos generales de los controles de salud

Detección/diagnóstico precoz de patología. Malformaciones congénitas, consejo genético, enfermedades hereditarias, patología relacionada con riesgo perinatal, anomalías sensoriales (visión y audición), alteraciones en el desarrollo psicomotor, alteraciones somatométricas, alteraciones ortopédicas (aparato locomotor), detección de patología infecciosa, alteraciones renales y urológicas, hipertensión arterial, detección precoz de enfermedades mentales y patología psicosocial.

Realización de actividades de prevención. Cribado neonatal de hipotiroidismo y fenilcetonuria; vacunaciones, según el calendario vacunal periódicamente actualizado; normas de nutrición/alimentación: educación alimentaria y nutricional; prevención del raquitismo; salud bucodental (aporte oral o tópico de flúor en las zonas donde el agua de la red no esté fluorada y detección precoz de maloclusión y caries); prevención de accidentes; prevención de muerte súbita del lactante.

Educación sanitaria y asesoramiento. Educación en hábitos sanos y modificación de hábitos nocivos; higiene bucodental; protección y prevención de lesiones accidentales; capacitación familiar para autocuidados; uso correcto de recursos sanitarios; enseñar a la familia los problemas que van a surgir en cada momento del desarrollo del niño, para favorecer los autocuidados mediante una guía anticipatoria para cada edad.

Contenido general de los exámenes de salud

Va a ser variable adaptándose a la edad del niño, a las necesidades de la población atendida y a los medios disponibles en cada centro de AP. Variable, también, según el profesional que lo realice (pediatra, enfermero, médico de familia o generalista). Los exámenes realizados por enfermeros no suelen incluir exploración clínica, aunque sí somatometría. Cada visita va a constar de: anamnesis; exploración general; somatometría: peso, talla y perímetro cefálico; valoración del desarrollo psicomotor; valoración de la nutrición; comprobación del cumplimiento del calendario de vacunaciones; medidas educativas (prevención de accidentes, profilaxis de caries, prevención de muerte súbita del lactante); detección de factores diversos de riesgo social y especialmente de maltrato infantil.

PROGRAMA DE SALUD EN EL LACTANTE Y PREESCOLAR

En la mayoría de los centros AP se establecen unos controles periódicos en fechas determinadas, haciéndolos coincidir en numerosas ocasiones con los momentos de administración de vacunas. Se exponen las características y contenidos de cada uno de los controles:

Visita prenatal. Aunque no se ha establecido de forma rutinaria en nuestro entorno, numerosos expertos (entre ellos la AAP y la AEP) recomiendan un contacto previo del pediatra con la familia que va a tener un hijo, que se llevaría a cabo en el último trimestre de la gestación. Con esta visita se va a iniciar una relación de confianza entre los padres y el que será su pediatra y servirá para informar sobre lactancia materna, cuidados de RN, informar sobre lo que va a necesitar el niño cuando nazca, medidas para prevenir la muerte súbita del lactante, así como resolver las diversas dudas que preocupen a la familia.

1ª visita: recién nacido

Se realiza en el hospital en las primeras 24-48 horas de vida (véase cap. 2.1).

Contenido. Anamnesis completa (antecedentes familiares y personales perinatales y gestacionales), exploración clínica, cumplimentación de sistemas de registro (cartilla infantil, informe de alta), cuidados generales del RN, promoción e información sobre lactancia materna, redacción del informe de alta neonatal, realización de cribado auditivo.

Supervisión de la alimentación. Debe promoverse la lactancia materna, informando a la madre de sus ventajas y explicando los beneficios de tipo nutricional y afectivo de la alimentación al pecho. También es conveniente informar a la madre de que existen ventajas para la mujer que amamanta a su hijo, como menor riesgo de padecer cáncer de mama, una mejor recuperación tras el parto y mayor unión afectiva con el hijo, así como que es más cómodo, limpio, económico y disponible en cualquier momento y con las condiciones de esterilidad, cantidad y temperatura adecuadas (véase cap. 11.4).

En caso de imposibilidad de lactancia materna, se explicará la forma de realizar una lactancia artificial adecuada

Exploración. Será sistematizada, a fin de que no se escape patología alguna, empezando por una inspección del aspecto general del RN (véase cap. 2.1). Actividad general, llanto, actitud, respuesta a estímulos, color (ictericia, plétora, palidez, cianosis), estado de hidratación, anomalías de la piel (angiomas, nevus congénitos, manchas cutáneas tanto acrómicas como hiperpigmentadas). Examen de la cabeza (tamaño, moldeamiento, cefalohematoma), inspección de la boca, paladar (detección de fisura palatina, épulis), cuello (tumoraciones, fístulas branquiales, bocio, hematoma del esternocleidomastoideo), clavículas (despistaje de fractura de clavícula de origen obstétrico), tórax (auscultación cardíaca, movimientos respiratorios, ventilación pulmonar) y abdomen (detección de masas). Se comprobará la permeabilidad de ano y recto. Es importante que el pediatra que atienda al RN en el momento del parto observe el número de vasos umbilicales, por los posibles defectos congénitos asociados con su alteración numérica, siendo lo habitual la existencia de 2 arterias y una vena umbilical. Se examinarán las extremidades en busca de posibles anomalías de dedos de manos y pies, traumas obstétricos (parálisis braquial) y anomalías de las caderas, con las maniobras de abducción, Ortolani y Barlow (véase cap. 24.2). También se explorará la columna vertebral y la región sacra (tumoraciones y deformaciones lumbosacras, angiomas y alteraciones sugestivas de disrrafismos). La exploración de genitales incluirá la detección de anomalías como el himen imperforado en la niña, o hidroceles, hipospadias, epispadias y criptorquidia en el varón y la presencia de genitales ambiguos.

Valoración del desarrollo psicomotor. Se evalúan (véase cap. 13.3) la motilidad espontánea global y segmentaria y la provocada por los estímulos, el llanto (que debe ser fuerte y vigoroso), el tono muscular y los reflejos arcaicos (reflejo de Moro, presión de manos y pies, reflejo de succión y de los puntos cardinales, marcha automática, reacción de extensión cruzada y reflejo de enderezamiento).

Aspectos preventivos. Se citará para la detección de metabolopatías (fenilcetonuria, e hipotiroidismo), teniendo en cuenta que en algunos hospitales se realiza la extracción para despistaje de hipotiroidismo en sangre de cordón umbilical. No ocurre así con la extracción de fenilcetonuria, que debería practicarse a partir de los 5 días de vida. Inicio del calendario vacunal con la primera dosis de hepatitis B si está prevista. La detección de hipoacusia mediante otoemisiones acústicas o potenciales evocados auditivos del tronco cerebral son pruebas aún no generalizadas pero convenientes, ya que el 80-90% de las sorderas graves están presentes al nacimiento.

Educación sanitaria. Reforzar la lactancia materna y comprobar antes del alta si existe algún problema o duda. Informar a la madre sobre los cuidados generales del niño, la higiene y la cura del cordón.

2ª visita: neonatal/puerperal

Contenido. Es la valoración general de la salud del niño y de la madre en las primeras semanas después del parto (generalmente sobre los 10-15 días después del parto). Suele ser realizada por la enfermera o la matrona. En esta visita se realiza la detección de niños de riesgo social, valorando la adaptación al medio familiar y promocionando la lactancia materna. Se explican a la madre los cuidados generales del RN. También se procura planificación familiar si es solicitada.

Exploración. Se prestará especial atención al aspecto general, la nutrición, la coloración, el cordón umbilical. La matrona debe valorar en la madre la involución uterina, los loquios, y asesorar sobre los cuidados del periné y mamas.

Valoración del desarrollo psicomotor. Se vuelven a evaluar tono, motilidad y reflejos del RN.

Supervisión de la alimentación. Explicación de pautas, horarios y técnica de la lactancia materna. En caso de alimentación con leche de fórmula se comprobará si se está haciendo correctamente y se procederá a la demostración práctica de la técnica.

Medidas preventivas. Se comprueba la extracción de sangre del talón para cribado neonatal (hipotiroidismo y fenilcetonuria) y la administración de la primera dosis de vacuna de hepatitis B (véase tarjeta de vacunas o informe de alta) cuando está incluida en el calendario vacunal al nacimiento.

Educación sanitaria. Se tiene la oportunidad de observar la atención que está recibiendo el RN y se valora su entorno familiar. Se recuerdan los cuidados generales del niño (higiene, baño, cuidados del ombligo/cordón umbilical, postura en la cuna, sueño, paseos), y se procura solucionar las dudas que pueda tener la familia.

3ª visita: antes del mes de edad (entre los 15-30 días)

Es la primera evaluación reglada realizada en el centro de AP, si bien ya se pueden haber realizado visitas previas en la consulta del pediatra, según demandas.

Contenido. Exploración completa y sistemática, detectando los niños de riesgo clínico y social, además de reforzar la lactancia natural y una actitud positiva de los padres, dándoles confianza, seguridad y felicitándoles por su labor. En esta visita se suele establecer una relación de confianza con los padres para el seguimiento del niño. Es conveniente que, en el transcurso de la visita, se estimule a los padres a que pregunten cuantas dudas tengan sobre el cuidado de su hijo.

Exploración. Se compone de una parte común a todas las exploraciones, en la que se miden talla, peso y perímetro cefálico (medidas antropométricas), además de aquellas exploraciones propias de esta edad, atendiendo a aspectos como ictericia, auscultación cardíaca, pulsos femorales, transparencia de medios oculares (reflejo rojo de fondo de ojo), fijación de la mirada, clavículas, maniobra de Ortolani, hemangiomas, hernias y ombligo/cordón umbilical.

Valoración del desarrollo psicomotor. Se observan los reflejos propios del RN (véanse los caps. 2.1 y 13.3) y si levanta la cabeza del plano de la cama en decúbito prono (actitud postural característica del RN a término).

Supervisión de la alimentación. Indagación acerca de dudas sobre la lactancia materna o artificial y comprobar que se está realizando una alimentación correcta, resolviendo las dudas al respecto.

Medidas preventivas. Indicación de vitamina D_3 (a la dosis de 400 unidades al día) a lactantes alimentados al pecho, junto a una adecuada exposición solar.

Educación sanitaria. Como en visitas anteriores se promociona la lactancia materna, se aconseja sobre el baño, limpieza del ombligo y genitales. Se recomienda la conveniencia de seguir acudiendo a los controles. Se indica a los padres la necesidad de estimulación psicoafectiva del hijo. Se inician las recomendaciones preventivas de accidentes (uso de sistemas de contención en el automóvil) y seguridad en el hogar, prevención de muerte súbita del lactante, indicando las tres medidas que se han mostrado eficaces: posición en decúbito supino para dormir, evitar tabaquismo en el hogar y fomentar lactancia materna. Al final de la visita se les recordará que el pediatra está a su disposición, para cuantas dudas o problemas puedan surgir con respecto a su hijo y, si es posible, se les facilitará un teléfono de contacto.

4ª visita: 2 meses de edad

Contenido. En esta visita se realizará una valoración del crecimiento y el desarrollo del lactante, además de una exploración clínica completa. Se aconsejará el cumplimiento del calendario vacunal y se continuará insistiendo en las medidas preventivas de accidentes.

Exploración. Al igual que en la visita anterior, será de gran importancia la exploración del aparato locomotor (detección de displasia de

caderas, metatarso varo y tortícolis congénito), la auscultación cardíaca y palpación de pulsos femorales y la búsqueda de signos de malos tratos y de falta de cuidados. Valoración de signos subjetivos sobre alteraciones de audición y visión.

Valoración del desarrollo psicomotor. Se evaluará la adquisición de sonrisa afectiva y la fijación de la mirada, el inicio del control del cuello, así como los primeros balbuceos.

Supervisión de la alimentación. Se recuerda a los padres las ventajas de la lactancia materna y, en su defecto, se revisa la técnica de lactancia artificial (cómo preparan los biberones, cantidad, concentración, horario de las tomas, posición para administrarlo).

Medidas preventivas. Se comprueba si le están administrando la dosis indicada de vitamina D_3 (400 U/día). Se revisa el cumplimiento del calendario vacunal y se indica vacunación según calendario establecido.

Educación sanitaria. Se informa sobre la prevención de accidentes: tráfico (sistemas de contención en vehículos), en el hogar (consejos sobre temperatura del agua del baño para evitar quemaduras, cuidado con colgantes, objetos pequeños, anillos, juguetes, etc.) y se les hace la advertencia de no dejarlo solo fuera de la cuna, ni al cuidado de hermanos pequeños. Posición en la cuna para dormir (decúbito supino para prevenir muerte súbita del lactante). Evitar el tabaquismo en la familia (véase cap. 25.6). Se insistirá sobre la importancia de la estimulación neurosensorial y psicoafectiva del niño (hablarle, acariciarlo, consolarlo).

5ª visita: 4 meses de edad

Contenido. Revisión completa, introducción de la alimentación complementaria (véase cap. 11.6), continuación de medidas preventivas de accidentes y de muerte súbita, proseguir la vacunación.

Anamnesis. Preguntar cómo han ido las cosas desde la última visita; comprobar si existen dudas o problemas que les preocupen; ver si ha habido reacciones vacunales; hacer preguntas orientadas a detectar factores de riesgo en el desarrollo, interesándose por el comportamiento del niño, atendiendo siempre a las preocupaciones de los padres ya que, cuando éstos participan, el grado de detección de anomalías es mayor. Debe prestarse atención a problemas como: rechazo de alimento, hipotonía, llanto agudo, palidez excesiva, vómitos o regurgitaciones, somnolencia acusada, falta de interés por el medio, síntomas de falta de audición (no se sorprende por los sonidos inesperados, no se tranquiliza con la voz de los padres, no gira la cabeza cuando escucha algún ruido o se le habla, no emite sonidos guturales). Debe insistirse en los síntomas de falta de audición en aquellos lactantes en los que no se haya realizado el cribado neonatal (véase cap. 16.4).

Supervisión de la alimentación. Se explica la alimentación complementaria del lactante, así como los motivos para la introducción de otros alimentos diferentes a la leche materna o de fórmula. Debe explicárseles que llega un momento en la vida del niño en que la leche no cubre todas sus necesidades nutritivas, aunque debe ser el alimento fundamental durante el primer año de vida y seguirá siendo una fuente importante de nutrientes durante el segundo año y posteriormente, la introducción de otros alimentos debe hacerse de forma paulatina (véase cap. 11.6) y se puede continuar con la lactancia materna, siempre que sea posible. Con una buena información y mucho interés, es posible continuar con la lactancia natural, haciendo compatible la alimentación al pecho con el trabajo materno. En general la edad idónea para introducir la alimentación complementaria es entre los 4-6 meses. La alimentación sólida o *beikost* no sustituye a la leche materna o de fórmula, sino que la complementa. Se explicará cómo se introducen los diferentes alimentos, como las papillas de frutas, de cereales sin gluten y, luego, puré de verduras con carne.

Exploración. Se realizará una exploración completa como en visitas anteriores, haciendo especial énfasis en la detección de anomalías sensoriales (audición y visión) y en la reexploración del aparato locomotor y atender al desarrollo psicomotor del lactante. *Somatometría:* peso, talla y perímetro cefálico. *Caderas:* reexplorar para detectar posible luxación de cadera. *Columna vertebral:* detección de escoliosis congénita y otras anomalías. *Pies y miembros inferiores:* revisar los pies para detectar alteraciones, como el metatarso varo, que es la anomalía más frecuente de la posición de los pies. *Genitales:* detección de la criptorquidia o hidrocele, patológico después de los 12 meses. *Fimosis:* fisiológica al menos durante el primer año de vida. En la niña se valorará la presencia de sinequias de los labios menores. *Auscultación cardíaca:* debe evaluarse la presencia de soplos o de arritmias con el objetivo de detectar malformaciones congénitas. También es conveniente palpar los pulsos femorales, cuya ausencia puede indicar coartación aórtica. *Fontanelas:* cuando el cierre es muy precoz habrá que sospechar craneostenosis y microcefalia (si, además, el perímetro cefálico está por debajo de la normalidad). Si la fontanela es grande y el perímetro craneal está aumentado, habrá que descartar hidrocefalia. Las causas más frecuentes del retraso en la edad del cierre de las fontanelas son el hipotiroidismo y el raquitismo.

Valoración del desarrollo psicomotor. A esta edad (véase cap. 1.7) se espera que el lactante haya conseguido los siguientes logros: coloca sus manos en la línea media, se mira sus manos, se lleva las manos y los objetos a la boca, sonríe al ver a personas que le son familiares, persigue con la mirada dentro de un rango de 180º; persecución auditiva: se vuelve a la voz que le habla y con los ruidos, mantiene control estable de la cabeza en posición erecta, se agarra los pies, han desaparecido los reflejos primarios o arcaicos y su persistencia es un signo de alarma.

Medidas preventivas. Profilaxis de la muerte súbita del lactante (véase cap. 25.8). En los momentos actuales se aconseja para su prevención la postura en decúbito supino para dormir, evitar edredones, almohadas o juguetes blandos en la cuna, no abrigar en exceso, mantener limpio el ambiente, evitar el tabaquismo en su entorno y fomentar la lactancia materna porque reduce el riesgo, como ya se ha comentado anteriormente. Vitamina D_3: la cantidad de vitamina D_3 ya citada se irá disminuyendo o se suprimirá cuando se administren fórmulas o papillas que la lleven añadida. Se recomendará el sol con moderación y protección. Continuar plan de vacunaciones.

Educación sanitaria. Prevención de accidentes (tráfico y hogar, fundamentalmente). Prevención de los trastornos del sueño (véase cap. 22.11), aconsejando horarios y hábitos saludables y normas para evitar la aparición de alteraciones del mismo (acostar siempre a la misma hora, rutinas a la hora de dormir, no acostar en la cama de los padres). Estimular la sedestación.

6ª visita: 6-7 meses de edad

Contenido. Exploración completa, revisión de la alimentación, completar el calendario vacunal.

Supervisión de la alimentación. Corregir defectos en la alimentación complementaria, reforzando la pauta correcta. Introducción paulatina de los alimentos. A los niños alimentados con lactancia artificial cambiar a leche de fórmula de continuación.

Exploración. Somatometría: peso, talla y perímetro cefálico. Dentición (véase cap. 15.5): la higiene dental debería empezar a realizarse en cuanto salen los primeros dientes (con una gasa humedecida en suero fisiológico o agua). Detección precoz de estrabismo y ambliopía funcional. Detección de las anomalías de la audición: los síntomas de falta de audición han sido expuestos en el control de los 4 meses pero, además, en esta edad pueden aparecer otros nuevos como no jugar con sus vocalizaciones imitando las del adulto; no se orienta hacia sonidos cotidianos o palabras familiares; no entiende una negación o un adiós a menos que se utilice el gesto indicativo. La importancia de su diagnóstico precoz estriba en que la audición es necesaria para un desarrollo normal del lenguaje. La prevalencia de hipoacusia bilateral congénita moderada o grave en el RN es de 1,5-6 por 1.000. Está demostrado el valor del cribado de la hipoacusia mediante las otoemisiones acústicas y potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. Estas pruebas deberían ser realizadas

antes del alta hospitalaria del RN, para evitar la pérdida de pacientes. Actualmente se realiza en algunos hospitales, si bien su uso no se ha generalizado todavía.

Comprobación de la evolución de las fontanelas. Ya comentada.

Valoración del desarrollo psicomotor. A esta edad el niño suele haber conseguido los siguientes logros: manipulación: cambia objetos de mano, se lleva los objetos a la boca; balbuceo imitativo; sedestación adquirida; se da la vuelta en la cuna; sostiene parte de su peso sobre las extremidades inferiores; observa y alcanza objetos pequeños y llamativos; ríe a carcajadas y grita.

Medidas preventivas. Tomar el sol con moderación, vitamina D_3 (en los casos en que continúe estando indicada), prevención de accidentes, completar la vacunación.

Educación sanitaria. Normas de prevención de accidentes y muerte súbita; estimulación afectiva; pautas de alimentación, introducción paulatina de alimentos.

7ª visita: 10-12 meses de edad

Contenido. Exploración completa, prevención de accidentes, diversificación de la alimentación con incorporación del niño a la alimentación variada, evaluación general del crecimiento y desarrollo.

Supervisión de la alimentación. El niño de 10 a 12 meses suele estar capacitado para probar nuevas texturas y sabores; se darán las comidas menos trituradas que en meses anteriores, para facilitar el aprendizaje de la masticación; se diversificará la alimentación, aconsejándose que, a partir del año, se vaya adaptando a la del resto de la familia.

Exploración. Debe ser "completa", dedicando especial atención a: somatometría, valoración de criptorquidia (derivación a cirugía infantil si algún testículo no se palpa en escroto a esta edad), detección de estrabismo, ambliopía, hipoacusia o sordera.

Valoración del desarrollo psicomotor. Lo habitual es que a esta edad haya adquirido los siguientes logros: sedestación sin apoyo; bipedestación con ayuda; inicia deambulación con apoyo; responde cuando se le llama por su nombre; entiende algunas palabras fáciles; imita sonidos; puede decir "mamá" o "papá"; alcanza y tira objetos; muestra reacción de estrañeza con los desconocidos; agarra bien los objetos; señala con el dedo índice; tiene un vocabulario de 2 ó 3 palabras aparte de "mamá" o "papá"; es capaz de beber de un vaso; dice adiós con la mano; puede llevarse los alimentos a la boca por sí mismo.

Medidas preventivas. Prevención de accidentes e intoxicaciones: revisar medidas de seguridad para prevenir accidentes de tráfico y en el hogar; detección de tuberculosis, infección de orina y anemia ferropénica; en los casos de riesgo se realizará: Mantoux en zonas de alta prevalencia de tuberculosis; análisis de orina, cuando el niño no gana peso o tiene fiebre sin foco; hemograma en los niños de riesgo, como malnutridos. También se realizará *screening* de anemia ferropénica: en lactantes en los que se administra leche de vaca entre 6-12 meses de edad; en los que no tomaron leche enriquecida en hierro; con bajo peso para su edad gestacional; lactancia materna exclusiva más de 6 meses; alimentación carente de hierro; pacientes con infecciones recurrentes.

Vacunas: sarampión (sólo en niños de riesgo especial a los 9 meses).

Educación sanitaria. Estimulación de la marcha y el lenguaje, así como psicológica: a esta edad es bueno enseñar libros sencillos, libro-juguete para ellos y cuentos, con dibujos de colores y con imágenes grandes, señalándoles y nombrándoles los objetos. Es una buena forma de que aprendan y es útil para estimular, desde edades tempranas, el hábito de la lectura. Explicar nuevas medidas preventivas de accidentes, como la silla de seguridad en el automóvil, peligros potenciales en el hogar, evitar ingestión de frutos secos, evitar que jueguen con objetos pequeños que puedan llevarse a la boca. Orientación sobre la anorexia y los problemas de masticación. Deben conocer que, a partir del año de edad, comerán menos que en el primer año y que esto es normal puesto que el crecimiento del niño es menor en el segundo año de vida. No deben forzarlo a comer (véase cap. 22.6). Indicar que es conveniente ir retirando el chupete, si el pequeño aún no lo ha abandonado.

8ª visita: 15-18 meses de edad

Contenido. Revisar vacunación y completar calendario si procede, evaluar desarrollo de la marcha, revisar hábitos dietéticos y diversificar alimentación, prevención de accidentes.

Supervisión de la alimentación. Información sobre la dieta que realiza el niño. Supervisión del aporte lácteo, 500-750 mL/día, recomendar no excederse en cantidad. Evitar consumo de azúcares refinados. Aconsejar frutas, verduras y alimentos ricos en proteínas. Reforzar lo explicado en el control anterior sobre la posible anorexia, recordando que no es conveniente que le obliguen a comer, ya que puede causarle trastornos alimentarios a largo plazo. Debe aceptarse que empiece a comer solo. Se les debe explicar que es posible que a la hora de la comida surjan pequeños conflictos (tira la comida, deja de comer, juega con los alimentos, se mancha la ropa), pero que es positivo y conveniente porque estimula su autonomía y aprendizaje.

Exploración. Analizar la marcha y la posición de los miembros inferiores. Hay que recordar que, al principio, el niño puede caminar de forma que parezca incorrecta pero que, sobre esta edad, ya suele hacerlo correctamente y la exploración de la marcha deberá realizarse con el niño desnudo y descalzo y, posteriormente, vestido y calzado, valorando así los cambios sufridos por otras causas, como el zapato o el uso de pañales. Puede apreciarse rotación de miembros inferiores, genu valgo y genu varo, que pueden ser fisiológicos en los primeros años de vida. Valoración de la columna vertebral: detección de escoliosis.

Valoración del desarrollo psicomotor. Tiene vocabulario de unas 3 ó 6 palabras (primeras palabras con significado), conoce su esquema corporal (puede señalar una o más partes del cuerpo), entiende frases sencillas, camina bien, sube las escaleras, apila una torre de 3 cubos, toma la comida con los dedos, escucha atentamente un cuento, indica lo que quiere, ya sea hablando, señalando o haciendo sonidos, juega con muñecos.

Medidas preventivas. Completar calendario vacunal, higiene dental: cepillado de dientes con cepillo suave, prevención de accidentes.

9ª visita: 2 años de edad

Contenido. Valoración de la historia de vacunaciones, exploración general, control de esfínteres, actitud ante la anorexia, prevención de accidentes.

Supervisión de la alimentación. Diversificación de la dieta. No hay que preparar comidas demasiado especiales para el niño, sino que su alimentación debe ser parecida a la del resto de la familia, pero evitando exceso de sal y condimentos. Limitar también el consumo de dulces, azúcares refinados y refrescos de elevado contenido calórico. Hay que dejar que el niño se siente con la familia para comer y estimular a que lo haga él mismo.

Exploración. Somatometría con peso y talla, con valoración de sus percentiles correspondientes; detección de problemas visuales, como ambliopía funcional y estrabismo (véase cap. 26.1)

Supervisión de la salud dental. Buscar caries (véase cap. 15.7). La maloclusión dentaria ocasiona un defecto de la masticación, pudiendo llevar con el tiempo a alteraciones en las articulaciones temporomandibulares. Algunos hábitos del niño pueden contribuir a la aparición de maloclusión como el uso del chupete después de 3 años, succión del pulgar, el empuje de la lengua y la respiración bucal. Aparato respiratorio alto: valorar la existencia de hipertrofia adenoidea y rinitis. Pies: realización de podoscopia.

Valoración del desarrollo psicomotor. A esta edad el niño es capaz de: construir una torre de 6 cubos, tiene un vocabulario de unas 25 palabras, conoce su esquema corporal, come solo, sube y baja las escaleras alternando los pies, puede dar patadas a una pelota, usa frases de 2 palabras, obedece órdenes complejas, imita a los adultos, se interesa por el control de esfínteres.

Medidas preventivas. Mantoux (si existe una alta prevalencia de tuberculosis en la zona), prestar especial atención a los niños que acuden a guarderías; vacunas: completar calendario si faltan dosis vacunales.

Educación sanitaria. Estimulación de juegos en grupo y de la lectura: hay que informar a los padres que los juegos son importantes para el desarrollo del niño. A la mayoría de los niños de 2 años les gustan los rompecabezas, los juegos de encajar piezas y otros juguetes que les facilitan entender las relaciones con el espacio. Hay que dedicar un tiempo todos los días para jugar con el niño, leerle en voz alta, mirar libros con dibujos junto a él, nombrando y señalándoles dichos dibujos. Es conveniente leerles cuentos a la hora de acostarse. No sólo les estimula su imaginación, sino que les ayuda a conciliar el sueño y crea interés por la lectura en el futuro.

Demostración de la afectividad. Hay que enseñarle a dar y recibir afecto. En general, los niños de esta edad muestran su afecto con facilidad y están muy apegados a sus padres. Están llenos de energía. Al mismo tiempo, es normal que a esta edad surjan episodios de rabietas para conseguir lo que quieren, especialmente si saben que sus padres reaccionarán favorablemente. Se informará a los padres para que no favorezcan estos comportamientos. Higiene dental y corporal, con ducha o baño diario. Prevención de accidentes e intoxicaciones: además de las medidas referidas anteriormente, se recordará la importancia de tener fuera del alcance de los niños los medicamentos y los productos de limpieza doméstica. Igualmente se insistirá en la prevención de ahogamientos (bañeras, piscinas, playa).

10ª visita: 4 años de edad

Contenido. Revisión general del niño, adaptación familiar y social.

Supervisión de la alimentación. Diversificación de la dieta, comprobando que es variada y equilibrada; evitar la monotonía.

Exploración. Somatometría: peso y talla (valoración de percentiles), exploración general completa, toma de presión arterial, exploración de miembros inferiores y columna vertebral, examen bucodental, valoración de la agudeza visual mediante optotipos pediátricos, valoración de la audición. Es de sospechar una falta de audición si presenta los siguientes síntomas: no repite frases, no se le entienden las palabras que dice, no contesta a preguntas fáciles ni mantiene una conversación sencilla, no sabe contar lo que le pasa, retraso en el aprendizaje escolar y falta de interés en las tareas.

Evaluación del aprendizaje y del desarrollo psicomotor. Construye torre de 10 ó más bloques. Sabe copiar una cruz, un cuadrado y un círculo, puede contar hasta cinco, sabe distinguir 3 ó 4 colores, distingue una figura humana con dos o tres partes, es capaz de vestirse solo, empieza a manifestar predominancia de un lado sobre otro, desarrolla la independencia segmentaria, recorta papeles con tijeras, controla esfínteres, es capaz de lavarse manos y cara, así como los dientes, sube escaleras poniendo un pie en cada escalón, comprende propuestas, aparecen los pronombres posesivos, usa los verbos "ser" y "tener".

Medidas preventivas. Anomalías bucodentales, prevención de accidentes, vacunas según calendario vacunal.

Educación sanitaria. Normas sobre alimentación y anorexia, medidas preventivas de accidentes, adaptación familiar y social, así como a la guardería y preescolar.

EXAMEN DE SALUD DEL NIÑO ESCOLAR Y DEL ADOLESCENTE

Visita de los 6-8 años

Contenido. Valoración del crecimiento y desarrollo, así como de la adaptación familiar y de la escolar.

Supervisión de la alimentación. Investigar los hábitos dietéticos, intentando corregir aquellos perjudiciales para la salud, como las denominadas "comidas basura". Debe hacerse prevención de la obesidad y de otros trastornos nutritivos. Indicar la conveniencia de una dieta variada, evitando la monotonía.

Exploración. Somatometría (peso y talla con valoración de percentiles), exploración general, valoración de la columna vertebral, exploración de miembros inferiores, valoración de la audición, visión, desarrollo del lenguaje y lateralidad, presión arterial, examen de los dientes en busca de caries y alteraciones de la oclusión.

Valoración del comportamiento. Evolución de la escolaridad, relaciones en el seno de la familia, con los amigos y en la escuela.

Medidas preventivas. Completar calendario vacunal si procede, flúor local, higiene dental, fomentar buenos hábitos de sueño y dietéticos, resaltar la importancia del ejercicio físico, evitar sedentarismo, prevención de accidentes: automóvil y seguridad vial, bicicleta y monopatín, seguridad en las piscinas, prevención de incendios en el hogar, así como de accidentes en los juegos.

Exámenes de salud en la preadolescencia y adolescencia

Recomendaciones. Son numerosos los especialistas que recomiendan un control anual de los niños preadolescentes y adolescentes. La Asociación Médica Americana, en su Guía para Actividades Preventivas, aconseja al menos tres visitas de salud entre los 11 y los 21 años, y la AAP recomienda una evaluación clínica completa cada 2 años entre los 10 y 20 años, que incluya historia clínica, exploración y evaluación del comportamiento y desarrollo, así como consejos preventivos. Para la realización de estas actividades, es necesario conocer la patología y problemas prevalentes a estas edades, siendo unos controles de gran interés por la cantidad de actividades preventivas que pueden realizarse (véase cap. 13.4). Con estas visitas se potencia la relación médico-adolescente-familia y en ellas es posible detectar problemas de salud, factores de riesgo potenciales, siendo también factible completar el calendario vacunal y desarrollar actividades educativas. La entrevista debe ir dirigida al propio adolescente y, en aquellos de mayor edad, es conveniente que se realice una entrevista por separado a los padres y al hijo.

Entrevista clínica y exploración del adolescente

Debe ser minuciosa, incidiendo sobre aspectos psicológicos y sociales, tan importantes en esta edad de cambios, relación con los padres, amigos, escuela, autoimagen, actividades, deportes, ocio. Ha sido expuesta en los capítulos 13.4, 13.5 y 13.6.

Medidas preventivas. Completar calendario vacunal; prevención de accidentes y conductas de riesgo (lesiones de vehículos a motor, suicidio, agresiones); prevención de hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, drogas) y de comportamientos de riesgo para enfermedades de transmisión sexual y embarazos en adolescentes; indicar los riesgos del sexo sin protección; educación sobre una dieta saludable, importancia del ejercicio físico y actividades deportivas y de ocio adecuadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arroba ML, Duelo M. Programa de atención al niño. Revisiones del niño menor de 2 años. Revisiones de 2 a 14 años. *An Pediatr Contin* 2004; 2: 81-95.
- García Puga JM. Exámenes periódicos de salud. En: Pozo J. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, 2001.

- Kats M. Pediatría comunitaria (de primer nivel y ambulatoria) en Europa: realidades y reflexiones. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2004; 6: 291-4.
- Martín Zurro A. Programa de Actividades Preventivas y Promoción de Salud. *Rev Pediatr Aten Primaria* 1999; I, 2: 131-6.
- Pallas Alonso CR y Grupo PrevInfad. Prevención prenatal. Visita prenatal. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7: 101-6.
- Redondo Romero A. Los exámenes de salud. Guías anticipatorias para cada edad. En: Castellano G, Hidalgo I, Redondo A. Medicina de la Adolescencia. Madrid: Ergon, 2004. p. 109-15.
- Soriano Faura J. Progreso y debilidades de la Pediatría en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2004; 6: 537-42.

27.7 Urgencias: orientación diagnóstico-terapéutica

J. Pou, C. Luaces

El concepto de urgencia médica es variable y difícil de definir ya que depende de quien lo realiza. Así, es diferente para un médico experto en el tema, que para uno que no lo es, o si se mira desde un hospital de alta tecnología o desde un ambiente rural pero, sobre todo, es muy diferente si el que lo establece es un paciente o es un médico. Por este motivo, existen definiciones tan dispares como la que realiza la OMS diciendo que es una urgencia médica aquella situación en la que la falta de una intervención inmediata pone en peligro la vida del enfermo, o la que se establece desde estamentos políticos, que dice que es una urgencia todo acto médico no programado debido a una sensación objetiva o subjetiva de disconfort vivida por parte de un posible paciente o su entorno directo. Si se toma la primera que, desde un punto de vista médico parece más lógica, resulta, en primer lugar, que quizás se debería ampliar el tipo de riesgo, pues además del riesgo vital, también la posible pérdida de un órgano o de una función o la posible aparición de secuelas graves puede requerir una atención inmediata. La OMS establece tres niveles de atención urgente: uno cuando la atención requiere un alto nivel tecnológico, otro cuando puede resolverse sin alta tecnología, y otro cuando es posible demorar la asistencia 24 horas. Se admite que existen falsas urgencias donde cabe demorarlas. Esta definición, que podría parecer correcta, tiene en la práctica el inconveniente de que, para establecer el tipo de urgencia, primero se hará el diagnóstico y, por tanto, haber visitado al paciente. Es, pues, una definición teórica pero no práctica.

La segunda definición deja totalmente la decisión de solicitar asistencia y, además, que tipo de asistencia, al paciente. En el caso de la pediatría, la situación se complica un poco más porque quien decide no es el propio paciente, sino que lo hacen las personas que están a su cuidado, con lo cual el nivel de subjetividad aún es mayor. Si a todo esto se añade las características fisiopatológicas del niño pequeño capaz de presentar sintomatología inespecífica, fiebre frecuente e inestabilidad metabólica, hace que la asistencia pediátrica urgente sea una de las más solicitadas. Pese a que, desde de un punto de vista médico, se puede estar menos de acuerdo con esta segunda definición, la verdad es que se corresponde mejor con la realidad social ya que la gente acude a la atención urgente siempre que lo cree necesario. Cabe diferenciar, después de lo dicho, unas *urgencias reales* que requieren un diagnóstico y un tratamiento correctos, precisos y rápidos, y unas *pseudourgencias* que, bien por angustia familiar, por la aparición de una sintomatología aguda o por otra causa, van a solicitar asistencia inmediata aunque se trate de un proceso banal. Como es lógico, estas últimas superan ampliamente, en número, a las primeras y, por tanto, el pediatra debe estar preparado para atender cualquier patología aguda del niño y, además, saber diferenciar y resolver las urgencias reales de las que no lo son.

Situación actual

La evolución socioeconómica de nuestro país, al igual que ha ocurrido en otros lugares, ha producido un importante cambio, dando lugar a un incremento importante de las visitas urgentes que, además, se han desplazado hacia los centros hospitalarios, creando en ellos una verdadera masificación. Varias son las razones que pueden explicar esta realidad. En primer lugar, hay que tener en cuenta los cambios a nivel de la familia. La divulgación de conocimientos y la mejora de la educación sanitaria hace que los padres conozcan más riesgos y más peligros, motivo por el cual buscan el diagnóstico con mayor inmediatez. También es cierto que la mayoría de niños pasan más horas fuera de casa (guardería) o a cargo de personas que no son los padres (canguros, niñeras, abuelos) y ello favorece que se asuman menos riesgos, se eviten responsabilidades y se busquen diagnósticos rápidos. La sintomatología propia del niño, sobre todo cuando es muy pequeño (fiebres elevadas aun con enfermedades banales, repercusiones digestivas, convulsiones, etc.), ayuda a alarmar a quien lo cuida y a buscar asistencia rápida. En segundo lugar, el cambio sufrido en la forma de trabajar del médico ha influido en ello. De un pediatra que podía asistir al niño las 24 h del día, al que la familia tenía fácil acceso y que resolvía, la mayoría de las veces, los problemas en el propio lugar, sin necesidad de tecnología, se ha pasado a un pediatra con horarios establecidos, difícilmente localizable fuera de ellos, que no puede acudir fácilmente a la llamada del enfermo, y que mucha veces necesita la colaboración de otros médicos o de tecnología para resolver el problema. En ocasiones, además, el niño no es asistido por un pediatra sino por un médico no especialista, lo cual provoca cierta "inseguridad" y favorece el que el paciente acuda a urgencias del hospital. Finalmente, los cambios sociales también favorecen esta evolución. La incorporación de la mujer al trabajo y, por tanto, el hecho de que ambos cónyuges trabajen, hace que la enfermedad del niño se convierta en un problema que requiere soluciones rápidas. La mejora de las vías de comunicación hace que el acceso a cualquier centro hospitalario sea fácil, incluso desde lugares aparentemente lejanos. En los hospitales se dispone de tecnología y ello da "seguridad" a los enfermos. Además, se vive en una época de prisas, de soluciones rápidas (fax, ordenadores, pizzas a cualquier hora, bancos durante las 24 h, etc.) y la sociedad no admite que la enfermedad no pueda ser resuelta al instante. Finalmente, la propia Administración, en una estructura sanitaria como la nuestra, gratuita, favorece el uso y abuso de la asistencia sanitaria al no establecer ningún tipo de limitación a la utilización de este recurso.

El resultado de todo ello es que una gran parte de la patología aguda del niño será atendida en centros hospitalarios, dando lugar, por un lado, a la masificación y, como consecuencia de ello, propiciando el error. La preparación pediátrica en este tipo de patología es fundamental por varias razones. El pediatra que no trabaja en un centro hospitalario debe estar capacitado para distinguir, con poca ayuda tecnológica, por lo general, entre aquellas situaciones que requieren atención especializada o recursos hospitalarios para su resolución de aquellas que no. El médico que se encuentra en un centro de urgencias pediátricas tiene que estar preparado para atender las urgencias verdaderas, a veces con compromiso vital (reanimación, sepsis, convulsiones, traumatismos, etc.) pero también para resolver problemas banales e incluso de puericultura que se mezclarán, unos y otros, en su trabajo diario. Además, tiene la responsabilidad de hacer un uso racional de la enorme cantidad de recursos tecnológicos de que dispone, ya que sus decisiones tienen una enorme repercusión económica. En la actualidad, muchos niños son atendidos en servicios de urgencias por profesionales no especializados en pediatría. Su responsabilidad estriba en seleccionar las verdaderas urgencias de las que no lo son y, además, en tomar las primeras medidas cuando éstas sean necesarias, lo que pide una formación específica que se debe exigir para el bien de los niños y que sólo los pediatras expertos pueden proporcionar.

Mención especial requieren las *urgencias neonatales*. Las continuas mejoras asistenciales hacen que el pronóstico de muchos neonatos, en

otros tiempos infausto, haya mejorado y requiera tratamientos muy especializados en grandes unidades neonatales. Los avances en el diagnóstico prenatal permiten muchas veces prever esta situación, pero no siempre. Como es lógico, ante una situación de riesgo hay que procurar que el niño nazca en el centro sanitario donde pueda recibir el tratamiento adecuado. Para aquellos casos en los que esto no es posible, hay que disponer de unidades de transporte neonatal, capaces de trasladarse para dar asistencia y, luego, llevar al niño donde pueda ser curado. Ello comporta, lógicamente, la existencia de vehículos dotados de utillaje adecuado y sofisticado (UCI móvil) y, sobre todo, de un personal médico y de enfermería experto y cualificado capaz de resolver el problema en el lugar de nacimiento y de transportarlo con garantías. La suma de todos los factores citados (masificación en centros de urgencia, necesidad de conocimientos específicos, transporte de enfermos críticos, necesidad de formación, uso adecuado de recursos) hace pensar que, muy posiblemente, dentro de unos años existan pediatras que tengan las urgencias como su área de *capacitación específica* y, en ellas, su lugar de trabajo.

En el presente capítulo se abordan una serie de problemas pediátricos con el común denominador de la urgencia, quizás no suficientemente desarrollados en otros apartados de esta obra.

URGENCIAS RESPIRATORIAS

Ahogamiento

Este grave accidente, más frecuente en varones que en hembras, se da en todas las edades pediátricas, pero los grupos de mayor riesgo son los lactantes y párvulos por falta de protección y los adolescentes, por su mayor arrojo. La sumersión tiene lugar en muy variados sitios: piscinas, mar, ríos, bañeras, pozos, tinas de lavado, toneles de acumulación de agua de lluvias, albercas, etc. Las piscinas son, hoy en día, el lugar donde más frecuentemente se ahogan los niños, llegando a representar hasta el 53% de los casos. De ellos, entre un 60 y un 80% son menores de 4 años. Los esfuerzos en la prevención deberán dirigirse a las piscinas y los niños menores de 4 años. El ahogamiento se define como la muerte por sofocación después de una sumersión en el agua y el casi ahogado o ahogamiento incompleto o frustrado, como la supervivencia, al menos temporal (más de 24 h), tras sofocación por sumersión en agua. Al producirse la sumersión en agua, tiene lugar una retención del aliento y un "laringoespasmo". La hipoxemia resultante puede culminar en pérdida del conocimiento y choque cardiovascular sin aspiración del líquido (ahogamiento seco). Otras veces, en esta fase inicial (o bien más adelante) sucede la aspiración de líquido (ahogamiento húmedo). El agua, cuando es muy fría, puede provocar una paro cardíaco. A veces el accidente de ahogamiento es secundario a un traumatismo craneoencefálico, convulsiones, ingestión de fármacos, arritmias cardíacas e, incluso, suicidio. El *agua dulce*, que se aspira hacia los pulmones, pasa rápidamente hacia la circulación, lo que origina un incremento transitorio de la volemia. Incluso la aspiración de pequeñas cantidades de agua altera la actividad del agente tensioactivo, aumenta la tensión superficial de los pulmones y produce inestabilidad alveolar. La lesión de las membranas capilares y alveolares permite la marcha de líquido hacia los alvéolos y, por tanto, aparece edema pulmonar. La aspiración de *agua salada*, de mayor osmolaridad, no altera la actividad del factor tensioactivo, pero crea un gradiente osmótico para que se acumule líquido en los pulmones en cantidad mucho mayor que la aspirada. En resumen, a nivel respiratorio, va a tener lugar asfixia, con hipoxemia, hipercapnia y acidosis mixta; edema pulmonar y atelectasia, incluso varias horas después de la sumersión; neumonías (agua contaminada) o aspiración de cuerpos extraños. El cerebro sufre intensamente, bien por la hipoxemia o isquemia o por la reanimación, apareciendo edema cerebral. El agua fría es relativamente protectora para el SNC, pero sólo cuando se desarrolla hipotermia por inmersión antes de estar alterada la oxigenación. El inicio de la hipotermia es más rápido en niños pequeños, por su mayor proporción entre superficie y volumen.

Clínica. Al rescatar al niño, su sintomatología puede corresponder desde un estado de normalidad a uno de muerte; la temperatura corporal suele ser baja, con palidez o cianosis, dificultad respiratoria y tos productiva de material espumoso sonrosado. A la auscultación puede haber roncus, estertores, sibilancias o normalidad, no siendo raras las arritmias ventriculares. Posteriormente es posible que aparezca un edema de pulmón, síntomas de riñón de choque y problemas de coagulación. Neurológicamente, el niño puede estar tranquilo, normal y alerta; pero generalmente hay agitación, hipotonía e, incluso, convulsiones. Es posible que aparezcan alteraciones cardiovasculares como arritmias, enlentencimiento del estímulo sinusal e incluso insuficiencia cardíaca. Las alteraciones renales, principalmente la necrosis tubular aguda como consecuencia de la hipotensión y la hipoxia, son menos frecuentes. Si es posible, se practicarán exámenes complementarios: gasometría, ionograma, hemograma, examen general de orina y radiografía de tórax. La mortalidad es alta. La principal complicación a largo plazo del "casi ahogamiento" es la encefalopatía grave, siendo la reanimación cardiopulmonar precoz la clave para lograr una supervivencia y evitar secuelas, por lo que es recomendable iniciarla inmediatamente, así como administrar oxígeno y masaje cardíaco. Todos los niños que sufran estos accidentes deben ser vigilados en una unidad de cuidados intensivos por un tiempo mínimo de veinticuatro horas.

Tratamiento. En el lugar del accidente, se procederá inmediatamente a restablecer la ventilación. Cuando es un ahogamiento en el mar, en agua de piscina o en agua muy sucia, se evacuarán las vías respiratorias, colocando al paciente inclinado y boca abajo, comprimiendo el tórax; si es posible, se practicará una aspiración. En cuanto sea factible, hay que vaciar el estómago, aunque ésta es una medida que se puede demorar, y ventilar con oxígeno puro. La circulación debe ser mantenida: en caso de paro o ineficacia circulatoria se realizará, al mismo tiempo que la ventilación artificial, masaje cardíaco externo. Durante el traslado al hospital se continuará con la oxigenación, masaje cardíaco y ventilación artificial, se mantendrá siempre monitorizado por el riesgo de presentar fibrilación ventricular durante la reanimación secundaria a la hipotermia. Es fundamental mantener la oxigenoterapia con mascarilla facial, gafas nasales o con bolsa resucitadora. *En el hospital* se procederá a: ingreso en la UCI, practicar una vía de abordaje vascular fiable y eficaz, si es posible por catéter venoso central; monitorización de frecuencia cardíaca, respiración y electrocardiograma, control de la presión arterial y la presión venosa central (en caso de choque), vigilando temperatura y diuresis. Muchas veces será necesario instaurar una ventilación mecánica asistida (paro respiratorio, apneas, respiración ineficaz), con presión positiva respiratoria residual, para luchar contra el edema pulmonar, que puede aparecer hasta varias horas después. La acidosis metabólica será tratada con bicarbonato, el choque con expansores plasmáticos, dopamina, etc., y el edema cerebral y la hipertensión endocraneal con las medidas específicas (véase cap. 23.16), controlando las posibles convulsiones con fenobarbital. Los antibióticos están indicados ante posibles signos de infección localizada o sepsis. Para la hipertensión endocraneal puede ser necesario: restricción hídrica, diuréticos, manitol o coma barbitúrico.

Evolución. No se han establecido indicadores pronósticos que sean realmente válidos. El indicador pronóstico más importante, y de más difícil determinación, es la duración de la hipoxia; sin embargo, también se considera un buen indicador pronóstico el tiempo de aparición de la primera respiración espontánea. Si en la evaluación inicial hay un Glasgow inicial inferior a 5, es altamente predictivo de *exitus* o daño neuronal grave.

Prevención de los ahogamientos. Es importante puesto que se trata de un accidente con un elevado índice de mortalidad. La medida que se ha mostrado más eficaz es colocar una valla con puerta cerrada y de una altura suficiente para evitar el paso de los niños menores de 4 años. Es también muy recomendable enseñar a nadar a los niños lo antes posible aunque no confiarse y, siempre que un niño pequeño está en el agua, estará bajo vigilancia. Finalmente, es importante educar a los jóvenes para que respeten las señales de peligro en las playas.

Ahorcamiento en el niño

Habitualmente por colgamiento o estrangulación accidental en los niños pequeños, mientras que la etiología suicida se da más en niños

mayores y adolescentes. La etiología criminal se puede dar a cualquier edad.

Clínica. Generalmente se trata de un niño en estado de coma, cianótico, pulso débil, frialdad, sensación de muerte inminente, grave dificultad respiratoria y colapso cardiovascular. Otras veces el coma es superficial, restableciéndose el niño rápidamente. No es raro que se muestre en un estado de muerte aparente. El grado de anoxia cerebral es importante de cara al pronóstico. A su vez, la anoxia depende de trastornos respiratorios (compresión laringotraqueal) y circulatorios (compresión de vasos importantes). La evolución va a depender de varios factores: a mayor tiempo de colgamiento, mayor gravedad; son más lesivos los lazos estrechos que los anchos; una compresión simétrica y bilateral del cuello es de peor pronóstico (más grave) que una compresión unilateral; si el niño está colgando, el daño es mayor que si está apoyado en el suelo (colgamiento incompleto).

Terapéutica. Inmediatamente hay que iniciar una reanimación cardiorrespiratoria con ventilación boca a boca y masaje cardíaco externo. Si hay síntomas vitales se procederá al traslado rápido al hospital, donde se iniciará una respiración con ventilación controlada o asistida y se continuará la reanimación cardiocirculatoria, si es preciso con masaje cardíaco.

Cuerpo extraño en el aparato respiratorio

Representa una urgencia, en ocasiones grave, ya que puede poner en peligro la vida por la posibilidad de una obstrucción completa de la vía aérea.

Etiología. Es la causa más frecuente de muerte por accidente doméstico en niños de menos de 6 años. La aplicación de medidas preventivas ha hecho que, en los últimos años, la incidencia de este tipo de accidente haya disminuido. El 85% de los casos tienen lugar en niños comprendidos entre el año y los tres años de edad y más en niños que en niñas. Los pacientes que tienen afectación neurológica son más susceptibles de aspirar cuerpos extraños que el resto. Los frutos secos (cacahuetes, nueces, pipas, etc.) son, con diferencia, los productos más frecuentemente aspirados. Le siguen cualquier tipo de objeto, metálico o de plástico de pequeño tamaño, sobre todo piezas pequeñas de juguetes. Los objetos grandes, más aún si tienen formas redondeadas, son los que tienen mayor posibilidad de obstruir por completo la vía aérea y provocar la asfixia. En la edad escolar, el material aspirado suele ser inorgánico y corresponde al material de trabajo del niño. El cuerpo extraño, una vez aspirado, puede alojarse en cualquier punto del árbol respiratorio. Ello va a depender del tamaño y forma de lo aspirado y de la fuerza inspiratoria a que se vea sometido. Puede quedar en tráquea, en bronquio, cerca de la carina o en lugares más periféricos. En algunos casos un cuerpo extraño situado en el esófago es capaz de dar lugar, por compresión traqueal, a sintomatología respiratoria, principalmente tos y estridor.

Clínica. La existencia de un antecedente de atragantamiento seguido de tos o dificultad respiratoria debe hacer pensar en la aspiración. El problema estriba en que, en más de la mitad de los casos, este antecedente es desconocido. Entonces la persistencia de infecciones respiratorias repetidas, la presencia de bronquitis que responden mal al tratamiento o que no se acaban de curar, o de una tos rebelde y continua en un niño menor de 6 años, debe hacer pensar en esta posibilidad. El diagnóstico diferencial debe plantearse con cuadros como el crup, bronquiolitis, neumonía o asma. Los datos exploratorios dependerán del lugar en que esté el cuerpo extraño y también del tiempo transcurrido. Según dicho tiempo la secuencia podría dividirse en tres períodos: el inicial, en que aparece un cuadro de tos paroxística, dificultad para respirar e incluso asfixia; segundo período de "silencio", en el que el organismo se ha habituado al cuerpo extraño y ha dejado de toser o la tos es mínima. Si el niño es atendido en esos momentos, el diagnóstico puede pasar desapercibido; tercera fase, en la que los síntomas se deben a las complicaciones que se pueden derivar de la obstrucción total o parcial de la vía aérea, de la lesión erosiva o de la infección (tos crónica, hemoptisis, neumonía, absceso).

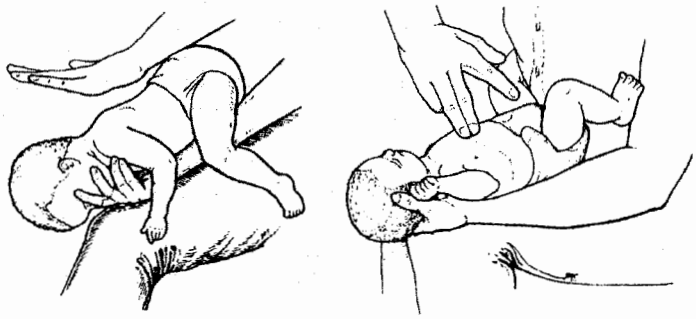


Figura 27.7.1. Maniobras para extraer un cuerpo extraño en un niño menor de un año. 1) Colocar al niño en decúbito prono, apoyado sobre el antebrazo sujetándole por la mandíbula con firmeza. La cabeza debe quedar situada en un plano inferior al tronco. 2) Dar con la palma de la mano y a la altura de los hombros, entre las dos escápulas, 5 golpes vigorosos. 3) Una vez hecho esto, colocar la mano libre sobre la espalda del niño, ejerciendo presión de manera que el niño parezca un bocadillo entre nuestras manos. Con una mano se sujeta el pecho y la mandíbula y con la otra se presiona en la espalda. 4) Girar al niño y flexionar suavemente su cabeza, sujetándole por la nuca. La cabeza debe quedar más abajo que el tronco. 5) Presionar lentamente el tórax aproximadamente un dedo por debajo de la línea mamilar, en dirección a la cabeza. La presión es parecida a la que se realiza cuando se hace masaje cardíaco, pero efectuada con mayor lentitud. Seguidamente insuflar aire en la boca del niño 3 a 4 veces. Si con todo esto no se consigue desobstruir la vía, hay que reiniciar las maniobras por el punto 1 (véase cap. 27.8).

En consecuencia, la exploración puede presentar datos como son el estridor (sólo cuando hay afectación traqueal), disnea, tiraje y dificultad respiratoria, disminución o asimetría del murmullo vesicular, auscultación bronquial con roncus y sibilancias, cianosis o fiebre. El cuadro típico de tos, dificultad respiratoria y disminución o asimetría de ruidos se encuentra en menos de la mitad de los niños. Un alto porcentaje, más del 35%, puede presentarse de forma asintomática y sin hallazgos exploratorios. La sospecha clínica hará practicar un estudio radiológico para poder corroborar el diagnóstico. Un porcentaje no muy alto de objetos aspirados son metálicos y podrán ser vistos en la radiografía. En el resto de casos hay que buscar las complicaciones producidas. La radiografía de perfil permitirá ver los objetos localizados en la tráquea. La radiografía AP de tórax aparece como normal en un 25% de los casos, sobre todo si el cuerpo extraño no es radioopaco y se localiza en la traquea. Si se encuentra en un bronquio, en un primer momento, ejerce una obstrucción no completa, dando lugar a un enfisema valvular. Posteriormente, el edema dará lugar a una obstrucción completa, el aire se reabsorberá y aparecerá una atelectasia. Por ello, las imágenes radiológicas pueden mostrar una hiperaireación (de todo un pulmón o de un lóbulo de acuerdo con la localización) o una atelectasia. En ocasiones será necesario realizar radiografías en inspiración y espiración para poder visualizar el atrapamiento aéreo que es, sin duda, el hallazgo radiológico más frecuente. Las restantes imágenes radiológicas corresponden a las complicaciones del alojamiento del cuerpo extraño: neumonías, abscesos, bronquiectasias, neumomediastino, etc. Siempre que el cuerpo extraño sea radioopaco, será fácilmente localizado por la radiografía.

Tratamiento. La *obstrucción total de la vía aérea* por un objeto es una urgencia vital. La situación puede reconocerse en un niño consciente por la súbita aparición de dificultad respiratoria acompañada de imposibilidad de toser o de hablar. En este caso son urgentes las maniobras necesarias para extraer el cuerpo extraño. En las Figuras 27.7.1 a 27.7.3 se describen las maniobras recomendadas según la edad y situación del paciente. Si la obstrucción ocurre en el hospital, se intentará eliminarlo mediante un laringoscopio y, si no es posible, se empuja hacia el interior del árbol respiratorio para convertir una obstrucción total en una parcial o se realiza una traqueotomía de urgencia. En la *obstrucción parcial*, porque se encuentra alojado en un bronquio, está indicada la endoscopia con bronscoscopio rígido y bajo anestesia general que, en la gran mayoría de situaciones, permitirá la extracción. El abordaje quirúrgico es posi-

Figura 27.7.2. Maniobra de Heimlich para el niño mayor. 1) situarse detrás del niño y rodearle el pecho con los brazos pasándolos por debajo de las axilas. 2) Colocar la mano cerrada entre el ombligo y el esternón. 3) Efectuar con las manos una vigorosa presión hacia arriba, repitiéndola hasta 5 veces. Procurar no comprimir el esternón ni la parrilla costal para no producir lesiones internas. 4) Descomprimir el abdomen por unos instantes y, si el cuerpo extraño no se ha liberado, repetir 5 nuevas compresiones. Si el cuerpo extraño no se ha liberado, insuflar aire 4 ó 5 veces en la boca del niño. Si no se consigue solucionar, repetir las maniobras. Si el niño pierde la consciencia, emplear el método descrito para esta circunstancia.

Figura 27.7.3. Maniobras de compresión en el niño inconsciente. 1) Colocar al niño sobre su espalda; arrodillarse a la altura de su cadera, para que quede entre nuestras piernas. 2) Mantener la vía aérea libre, abriendo la mandíbula y vigilando que la lengua no obstruya. 3) Colocar las dos manos, una encima de la otra, cerradas, en el abdomen entre el ombligo y la punta del esternón. 4) Presionar con ambas manos sobre el abdomen, en dirección hacia la boca; se debe comprimir y descomprimir 5 veces. 5) Tras las maniobras de presión, insuflar aire en la boca del niño 3 ó 4 veces. Si con ello no se ha desobstruido la vía aérea, repetir las maniobras desde el punto 1.

ble, pero casi nunca necesario. La fisioterapia respiratoria y el intento de extracción manual están contraindicados. Si el cuerpo extraño es visible, la extracción, debidamente instrumentada, debe hacerse en un lugar donde se puedan corregir posibles eventualidades. No se olvidarán posibles complicaciones infecciosas (neumonía, abscesos) que van a requerir tratamiento antibiótico u otras medidas terapéuticas.

Edema agudo de pulmón

Es debido al paso de líquido del sector vascular al intersticio y hasta el alvéolo pulmonar, originando una inundación de éste. A menudo es un cuadro terminal, aunque los casos bien tratados evolucionan a la curación.

Etiología. Son causas frecuentes los procesos inflamatorios pulmonares por aumento de la permeabilidad capilar; la acción tóxica de ciertos fármacos, como salicilatos, barbitúricos y opiáceos; tóxicos del tipo del monóxido de carbono, amoniaco, cloro o petróleo; casi ahogamiento o ahogamiento; hipertensión arterial y, sobre todo, insuficiencia cardíaca congestiva por cardiopatías congénitas o adquiridas (véase cap. 17.12). En la etiología es necesario diferenciar: a) edema pulmonar hemodinámico por malformaciones cardiovasculares, miocarditis, lesiones vasculares adquiridas (estenosis mitral), trastornos del ritmo e hipertensión arterial primitiva, y b) edema pulmonar lesional en hipervolemias, inhalación de tóxicos, infección bacteriana grave, virosis pulmonares graves y traumatismos torácicos y craneales. Según la edad, son *causas a destacar*: en el RN y lactante, la sobrecarga hídrica endovenosa e insuficiencia cardíaca; en el párvulo, las intoxicaciones accidentales citadas; en el escolar, la hipertensión y nefritis.

Clínica. Corresponde a un cuadro grave con taquipnea, tos productiva, sensación de ahogo, salida de espuma por la boca y ortopnea. Existe taquicardia, hepatomegalia dolorosa, crepitación en bases pulmonares y matidez a la percusión. La radiografía aprecia aumento de la trama vascular por ingurgitación de los vasos sanguíneos de predominio hiliar, con velamiento generalizado más marcado en bases pulmonares, ocupación del espacio pleural en forma de línea pleural, con desaparición de los senos costodiafragmáticos. En casos de insuficiencia cardíaca, como es lo habitual, destaca la cardiomegalia. El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con las bronquitis graves y bronconeumonías, en las que a veces hay espuma en los labios, junto con los estertores. Puede haber broncorrea en el curso de procesos neurológicos como convulsiones, hipertensión endocraneal y encefalitis.

Cuadro 27.7.1. Tratamiento del edema agudo de pulmón

Apoyo inotrópico: dobutamina, de efecto inmediato (en perfusión continua, a 8 mg/kg/min). Digoxina (VO o EV, a dosis de ataque de 0,05 mg (kg/día)
Sedación: fenobarbital (si el paciente está en respiración espontánea: VO, IM o EV, a 10 mg/kg/día). Diazepam (si el paciente está ventilado; EV a 0,25 mg/kg/4 h)
Oxigenación: con lentillas nasales a 2-3 L/min (en casos leves). Ventiloterapia a presión positiva, con volúmenes corrientes y FiO_2 adecuadas y PEEP elevada
Restricción de líquidos: al 50% y adecuado a diuresis, balances y peso diario
Diuréticos: furosemida (EV a 0,5 mg/kg/6 h). Si hay fallo renal: diálisis peritoneal
Posición: sentado
*Véanse también los capítulos 16.16. y 17.12.

Tratamiento. Está resumido en el Cuadro 27.7.1.

Edema cerebral

Ha sido expuesto en el capítulo 23.16.

Inhalación de humo

Cualquier niño involucrado en un incendio presenta un riesgo grave, independientemente de las quemaduras cutáneas y lesiones térmicas, de afectación en sus vías respiratorias. La inhalación de humo puede causar lesiones pulmonares, dependiendo de la intensidad del daño pulmonar, de la naturaleza del material quemado, de los productos originados en la combustión incompleta y del aislamiento de la víctima en un lugar cerrado, ya que existe peligro de asfixia cuando el fuego consume todo el oxígeno disponible. La inhalación de humo produce una intoxicación compleja, donde las lesiones son determinadas por varias noxas: 1) Térmica: origina quemaduras que afectan sobre todo a la faringe, epiglotis, laringe y tráquea. 2) Mecánica: por inhalación de partículas en suspensión; el hollín puede provocar un broncoespasmo. 3) Tóxica: por el gas carbónico asociado a una inhalación de vapores o gases tóxicos.

Manifestaciones clínicas. Pueden consistir en quemaduras en vías respiratorias superiores, causantes de graves obstrucciones respiratorias precoces o retardadas (edema de laringe, expulsión de láminas de mucosa). Los ojos presentan irritación y lagrimeo; la garganta es dolorosa y puede estar inflamada; la voz, ronca; existe dificultad respiratoria más o menos

grave: tiraje intercostal, aleteo nasal, tos, opresión torácica, etc. La auscultación puede apreciar roncus, estertores y sibilancias. A veces se instaura una cianosis central. La sangre puede contener cantidades importantes de carboxihemoglobina, sin apreciar el típico color "rojo cereza" cutáneo. Puede haber concentraciones de carboxihemoglobina entre el 10 y el 50%; valores superiores sólo se aprecian en los casos mortales. Existe hipoxemia más o menos marcada, con $PaCO_2$ levemente disminuida por la hiperventilación, y pH disminuido o aumentado, dependiendo de si la hipoxia ha sido lo suficientemente intensa y prolongada como para producir una acidosis metabólica. La radiografía de tórax a veces muestra imágenes infiltrativas pulmonares difusas o un patrón de edema pulmonar. El edema pulmonar lesional, a veces hemorrágico, puede tardar en aparecer varias horas o días. Se tendrá siempre en cuenta que la dificultad respiratoria puede surgir después de un intervalo libre en el caso de inhalación de vapores irritantes. Como consecuencia de la hipoxia, pueden aparecer complicaciones neurológicas, como las convulsiones o el coma e incluso alteraciones neuropsiquiátricas, algunas semanas más tarde.

Tratamiento. En el lugar del accidente, empezará por apartar al enfermo del humo y mantener permeables las vías aéreas, limpiando la boca y fosas nasales de cenizas y cuerpos extraños. Durante el transporte: administrar oxígeno. En el hospital: si es preciso (según el estado del paciente y la gasometría), intubación y ventilación mecánica, practicando traqueotomía si hay quemaduras en laringe; los corticoides están indicados a dosis altas y durante pocos días con el fin de disminuir la neumonitis química. Se tratará el edema cerebral o el pulmonar. Si existe una bronquitis obstructiva, se emplearán broncodilatadores. Siempre es conveniente administrar un antibiótico de amplio espectro. En la *intoxicación por monóxido de carbono (véase cap. 25.7 de Intoxicaciones)* es fundamental la oxigenoterapia con intubación y ventilación mecánica. Los vapores nitrosos, en particular el dióxido de nitrógeno, unen a su acción tóxica respiratoria un efecto metahemoglobizante, en cuyo caso se administrará azul de metileno y vitamina C.

Traumatismos torácicos

Los *traumatismos pulmonares* son, en general, graves, no correspondiendo, en la mayoría de los casos, el daño exterior, que puede ser mínimo, con la importancia de la lesión interna. Tienen una elevada mortalidad (30%), condicionada por la afectación de los aparatos respiratorio y circulatorio, comprometiendo sus funciones. Son más frecuentes pasados los 4 años de edad. Están ocasionados por golpes directos, caída sobre el manillar de una bicicleta, atropello por coche y, más raramente, por heridas punzantes. Pueden ser abiertos (penetrantes) o cerrados (contusos). Estos últimos son los más frecuentes en pediatría, y los que presentan mayores dificultades diagnósticas. Las lesiones penetrantes son muy evidentes y abarcan la caja torácica o su contenido (pulmón, corazón, bronquios, pleura, diafragma).

Conducta diagnóstico-terapéutica. Como consecuencia de un traumatismo torácico se producen posibles lesiones capaces de comprometer la vida del paciente: la obstrucción de la vía aérea, el neumotórax a tensión, el neumotórax abierto, el hemotórax masivo, el tórax inestable y el taponamiento cardíaco. La vía aérea puede obstruirse por aspiración de cuerpo extraño, por pérdida de consciencia o por lesión directa como consecuencia del traumatismo. Es obligado asegurar la permeabilidad mediante la desobstrucción o las maniobras de reanimación. El *neumotórax* ha sido revisado en el capítulo 16.20. La simple sospecha de un neumotórax a tensión obliga a la intervención urgente aun en ausencia de comprobación radiológica, colocando un catéter de drenaje pleural. El neumotórax abierto suele ser consecuencia de una herida o un traumatismo abierto de forma que, en cada movimiento respiratorio, el aire entra y sale directamente del espacio pleural, llegando a colapsar el pulmón. Es imprescindible la colocación de un mecanismo valvular (colocando una gasa húmeda en la herida hasta la colocación de un catéter) que permita la salida y no la entrada del aire. El *hemotórax* masivo es raro en el niño y se produce más por heridas abiertas que por cerradas. La presencia de sangre en elevada cantidad puede comprimir el pulmón y poner en peligro la vida. Suele ser consecuencia de la rotura de un gran vaso y obliga a drenarlo al tiempo que se repone la volemia. La *fractura de numerosas costillas* deja libre una parte de la parrilla costal. En los movimientos respiratorios la parte libre hace un movimiento paradójico y facilita la retención de CO_2. Como consecuencia de ello, del dolor y posiblemente de la contusión subyacente, se produce una insuficiencia respiratoria. Su presencia obliga a la inmovilización de la parte libre y a la administración de analgésicos y O_2 hasta que se pueda corregir quirúrgicamente. El *taponamiento cardíaco* (véase cap. 17.11) aparece como consecuencia de la acumulación de sangre a nivel pericárdico. Cuando ésta se produce rápidamente, el cuadro clínico alcanza alta gravedad. La presencia de tonos apagados, ingurgitación venosa y disminución de la tensión arterial (tríada de Beck), debe hacer sospechar el diagnóstico y obligan a la evacuación inmediata mediante pericardiocentesis.

Además de estas situaciones graves, el traumatismo torácico puede presentar otras muchas lesiones de importancia menos grave. Las *lesiones de costillas* suelen ser leves, pero a veces (cuando son varias las costillas fracturadas) pueden comprometer la oxigenación del paciente y requerir, por tanto, intubación y ventilación mecánica. Las *fracturas de esternón* con desviación requieren la reducción abierta y estabilización. El *diafragma* puede dañarse, bien por traumatismo contuso e importante del abdomen que provoca un aumento de presión intraabdominal, o por heridas punzantes en la región torácica inferior o abdominal superior. Las lesiones del tórax en la zona correspondiente a las seis últimas costillas deben vigilarse por la posible participación de órganos abdominales. Las lesiones del diafragma requieren un tratamiento quirúrgico precoz, para evitar la hernia en la cavidad torácica de órganos abdominales y sus consecuencias. La lesión pulmonar leve, que no compromete la respiración, puede mostrar en las radiografías un moteado grueso. El *quilotórax* es consecuencia de la rotura del conducto torácico. Su aparición no es inmediata a la lesión (tarda varios días) y se diagnostica por las características propias de este líquido lechoso en la cavidad pleural.

Las *lesiones esofágicas*, consecutivas a heridas penetrantes a partir del tórax o directamente esofágicas, ocasionan a menudo hemotórax, hidrotórax o neumotórax. Es frecuente la sobreinfección de la zona pulmonar afecta, simulando así un cuadro neumónico. La *asfixia traumática* es consecuencia de los grandes traumatismos que afectan al abdomen y tórax. La fuerza del golpe origina un aumento de la presión intraabdominal e intrapleural, que determina que la sangre de las grandes venas del tórax se dirija hacia arriba (cabeza, cuello). Todo esto va a ocasionar trastornos respiratorios y circulatorios, junto con la aparición de petequias en cara, cuello, extremidades superiores y cerebro. Es un cuadro benigno; pero su pronóstico puede estar ensombrecido por la aparición de microhemorragias en el SNC. El tratamiento consiste en apoyo cardiorrespiratorio y evitar el daño cerebral.

La *insuficiencia pulmonar postraumática* es debida a traumatismos contusos de tórax o por ondas expansivas. En la radiografía aparecen a veces unos moteados por hemorragias peribronquiales de escasa importancia. Al cabo de unas horas, estas imágenes pulmonares sufren una consolidación, apreciándose deslustramiento y opacificación. Esto se conoce con el nombre de insuficiencia pulmonar postraumática. Algunos pacientes fallecen con un cuadro de insuficiencia pulmonar progresiva, hipoxia, hipercapnia y asistolia. El tratamiento consiste en ventilación mecánica, protección cardíaca y tratamiento correcto del choque. Las principales lesiones tardías en los traumatismos torácicos son el hematoma intrapulmonar y la hernia diafragmática.

URGENCIAS DIGESTIVAS

Cuerpo extraño en el aparato digestivo

La ingestión de un objeto en la edad infantil es un accidente relativamente frecuente. El interés del niño menor por las cosas y su afición por llevárselas a la boca facilitan el que algunas de ellas sean deglutidas. La variedad de objetos que un niño puede ingerir es enorme pero los más frecuentes de todos son las monedas. La mayoría son objetos inocuos, aun cuando puedan tener naturaleza punzante, pero es conocido el peligro tóxico que entrañan las pilas de botón. Se estima que únicamente de un 10 a un 20% de los casos van a requerir intervención médica

Clínica. Habitualmente el cuerpo extraño (CE) llegará al estómago, pasará el píloro y será evacuado con las heces. Cuando se impacta el CE lo hace en las zonas más estrechas o con mayor angulación (hipofaringe, esfínter esofágico superior, hiato diafragmático). La mayoría de los niños estarán asintomáticos. Si el CE se encuentra en esófago puede aparecer sialorrea, regurgitaciones, odinofagia e, incluso, estridor laríngeo. A nivel gástrico puede dar sensación de saciedad y vómitos. La perforación a este nivel se manifestará como una peritonitis. Si existe la clínica descrita o se conoce el antecedente de la ingestión es posible corroborar el diagnóstico mediante el estudio radiológico. Si el objeto es radioopaco, será fácil visualizarlo. De no ser así, puede estar indicado el estudio con contraste. En cualquier caso, la normalidad de las pruebas radiológicas no descarta la existencia del CE. Si el objeto es metálico resulta útil el uso de detectores metálicos para comprobar la presencia del cuerpo extraño sin necesidad de irradiar al paciente. Permiten incluso localizar anatómicamente el lugar donde se encuentra. Su eficacia ha sido demostrada y poseen una alta sensibilidad y elevada especificidad.

Tratamiento. La actitud a tomar variará de acuerdo con el objeto de que se trate y el lugar donde se encuentra alojado. Si ha quedado enclavado en el esófago, lo más correcto es extraerlo mediante fibroscopia. Hay que evitar que el CE permanezca en el esófago más de 24 horas. Si ha llegado al estómago el extraerlo o no dependerá del tipo de objeto y de si ya ha pasado el píloro. En la mayor parte de los casos es suficiente observar, vigilar y tratar las complicaciones, si aparecen. El 95% de los objetos ingeridos que han llegado al estómago o pasado el píloro serán eliminados sin ningún tipo de problema. Para facilitar su expulsión interesa una dieta laxante, rica en fibra. En un período medio de una semana se expulsará. Cuando se ha ingerido una pila de botón o bien un objeto alargado, afilado o punzante, se recomendará su extracción si se encuentra aún en el estómago. En el caso de las pilas de botón el motivo que explica esta actitud reside en la posibilidad de que, por su tamaño y forma, queden detenidas, tengan dificultad para progresar y porque en algunos casos contienen productos tóxicos que pueden ser absorbidos. Si ya han traspasado el píloro y se encuentran en el intestino será obligado el control y la vigilancia. Los objetos punzantes pueden dar lugar a una perforación y, si permanecen más de un mes, se puede plantear la posibilidad de la extracción quirúrgica. La pilas de botón pueden provocar una perforación pero, además, se pueden abrir y liberar óxido de mercurio, motivo por el que se puede plantear la posibilidad de establecer un tratamiento con D-penicilamina a 20 mg/kg/día VO, en 4 dosis (dosis máxima, 1 g/día).

Distensión abdominal

Plantea, en primer lugar, problemas diagnósticos muy importantes, debidos a su multiplicidad etiológica.

Causas. Las sustancias que originan la distensión del abdomen pueden ser líquidas, gaseosas o sólidas. Las primeras, si están dentro del intestino, se aprecian generalmente en forma de niveles, pero casi siempre son extraintestinales (líquido ascítico, etc.). La dilatación intestinal por aire es muy frecuente y su distribución ayuda (véase cap. 15.2) al diagnóstico. En cuanto a las sólidas son tumoraciones en el más amplio sentido de este término. Son numerosas las entidades capaces de originar una distensión abdominal: atresias y estenosis intestinales, invaginaciones, vólvulos, perforaciones gastrointestinales, íleo meconial, peritonitis meconial, ano imperforado, íleo funcional (enteritis, sepsis), alteraciones iónicas (hipopotasemia), tumoraciones, hidronefrosis, ascitis, traumatismos abdominales (hemoperitoneo, hematomas, íleo paralítico) (véanse capítulos correspondientes). Conviene determinar si la distensión es uniforme, simétrica, tensa o blanda, irregular o de contornos bien definidos. La anamnesis anotará las características de los vómitos si los hay (biliosos, hemáticos, a chorro, con fuerza), emisión o no de heces y aspecto de las mismas, cronología y tipo del posible dolor. La exploración clínica meticulosa permite determinar todas las características de la distensión abdominal, matidez cambiante, timpanismo, existencia de un ano imperforado o hernia estrangulada, enrojecimiento periumbilical (peritonitis). En los exámenes complementarios, ocupa ahora un lugar primordial la ecografía. El estudio radiológico inicialmente debe ser sin contraste. Posteriormente se recurre, si las circunstancias lo aconsejan, a la práctica de un enema o tránsito. Según la orientación etiológica, puede interesar un ionograma (hipokaliemia), biometría hemática (anemia, leucocitosis), sedimento urinario, a veces una pielografía o bien TC.

Tratamiento. Ha de ser etiológico, muchas veces quirúrgico. Son medidas de utilidad la aspiración nasogástrica y colocación de una sonda rectal. Cuando la distensión del abdomen es por íleo funcional puede responder a dexpantenol, prostigmina o metoclopramida.

Hemorragia digestiva

Aunque poco frecuente, la emisión de sangre por el aparato digestivo siempre es una situación de alarma que obliga al estudio diagnóstico y establecimiento del tratamiento. La hemorragia puede aparecer por la boca o por el ano. El primer hecho a tener presente es que no siempre el punto de origen de la pérdida de sangre será digestivo. El segundo es que el aspecto de la sangre dependerá del lugar de origen, de la cantidad y del tiempo transcurrido. El tercero es que, en este tipo de patología, tiene gran importancia la edad del paciente ya que algunas enfermedades son propias de unas edades y no aparecen en otras. Finalmente, existen algunas circunstancias que pueden hacer que el producto emitido parezca sangre y, sin embargo, no serlo.

Etiología. Se distinguen dos grandes grupos de hemorragias digestivas: a) *hemorragia digestiva alta:* aparece cuando el punto sangrante se encuentra próximo al ángulo de Treitz. Puede manifestarse como: hematemesis: vómito de sangre roja, más o menos cuantiosa, fácilmente visible; vómito en poso de café: emisión de sangre que ha estado en contacto con los jugos gástricos y que, por lo general, es menos cuantiosa. b) *Hemorragia digestiva baja:* el origen puede ser cualquier punto del tracto digestivo o extradigestivo y la sangre se elimina por el ano. Puede manifestarse como hematoquecia: emisión de sangre roja, rutilante, mezclada con las heces. Aunque la mayoría de las veces corresponde a sangrados de las partes distales del tubo digestivo, en ocasiones su origen es alto. En este caso es debido a que se ha perdido un gran volumen de sangre o a que el tránsito está muy acelerado. *Melena:* emisión de una materia negra como carbón, brillante, maloliente y pegajosa, que corresponde a la sangre ya alterada químicamente. Por lo general corresponde a pérdidas situadas por encima del íleon distal. *Rectorragia:* expulsión de sangre roja de origen rectal. Sangre oculta cuando sólo es detectable mediante técnicas diagnósticas. Puede proceder de cualquier tramo del aparato digestivo.

Las causas de una hemorragia digestiva alta son muy variadas. Con gran frecuencia el origen es extradigestivo y se trata de sangre deglutida procedente de grietas del pezón, hemorragias nasales o del área ORL en general, de los dientes o cuerpo extraño. A nivel esofágico puede producirse por reflujo, hernia, ingesta de cáusticos, síndrome de Mallory-Weiss (lesión del cardias por vómitos). En el estómago son posibles causas las gastritis hemorrágicas de etiología infecciosa, farmacológica o por estrés; son las más frecuentes seguidas del vólvulo; tumores. No se deben olvidar las alteraciones de la coagulación por coagulopatía, sepsis, neoplasia o síndrome hemolítico urémico. Como motivos de hemorragia digestiva baja están todos los anteriores, a los que se añaden la invaginación intestinal (véase cap. 15.14), las lesiones anorrectales por traumatismos, abusos, fisuras, pólipos, infecciones gastrointestinales, sobre todo las bacterianas (*Campylobacter, Shigella, Salmonella*), el divertículo de Meckel, alergia a las proteínas de leche de vaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrotizante y púrpura de Schönlein-Henoch. La edad es un factor importante a la hora de pensar en la etiología de las hemorragias (Cuadro 27.7.2).

Diagnóstico. En el servicio de urgencias, en un primer momento, importará poco el diagnóstico etiológico, ya que lo primero es la situación hemodinámica del paciente que, por lo general, estará relacionada con el volumen de sangre perdida. Una vez estabilizado el enfermo con las medidas que hayan sido necesarias (reanimación, transfusión, reposición de la volemia con cristaloides) es cuando se procede a indagar con rigor el origen de la hemorragia. Será necesario realizar una completa y detallada anamnesis en busca de síntomas acompañantes (dolor abdo-

Cuadro 27.7.2. Etiología de la hemorragia digestiva por edades

Recién nacido
- Sangre deglutida
- Enfermedad hemorrágica
- Enterocolitis necrotizante
- Vólvulo
- Alergia a la leche

Lactantes
- Sangre deglutida
- Gastroenteritis aguda
- Invaginación
- Divertículo de Meckel
- Gastritis (ulcus)
- Alergia a la leche
- Reflujo gastroesofágico

Niños
- Gastroenteritis aguda
- Hemorragia otorrinolaringológica
- Fisura anal
- Divertículo de Meckel
- Gastritis (ulcus)
- Fármacos
- Pólipos
- Púrpura de Schönlein-Henoch

Adolescentes
- Gastroenteritis
- Hemorragia en área ORL
- Gastritis (ulcus). Síndrome de Mallory-Weiss
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Fisuras anales. Hemorroides
- Pólipos

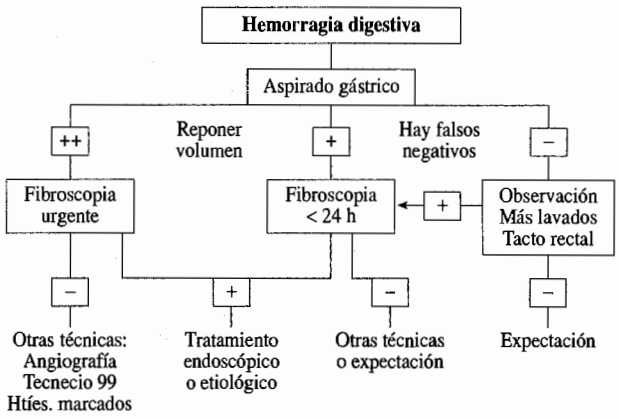


Figura 27.7.4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico ante una hemorragia digestiva (Varea V, 1999).

minal, ingesta de fármacos, vómitos, diarrea, enfermedades previas) y valorar la edad del niño. La exploración clínica, además de permitir ver el estado hemodinámico del pequeño, ayudará a descartar hemorragias nasales o presencia de angiomas, masas abdominales y confirmar el origen digestivo de la hemorragia. En la Figura 27.7.4 se muestra el proceso diagnóstico a seguir. La fibroscopia digestiva es la exploración a realizar cuando en el aspirado gástrico aparece sangre. El grado de urgencia dependerá sobre todo de la gravedad y cantidad de la hemorragia. Además del diagnóstico, muchas veces servirá para realizar el tratamiento. La ausencia de hallazgos en la fibroscopia obligará a realizar otras pruebas (gammagrafía, angiografía). El tratamiento específico dependerá, en cada caso, de la etiología responsable.

Traumatismos abdominales

Es corriente que ocurran de forma aislada, es decir, sin un traumatismo importante de otra localización pero, con alguna frecuencia, forman parte del síndrome general del niño politraumatizado. Desde el punto de vista diagnóstico, se sospechará una lesión abdominal cuando, después del traumatismo, aparecen choque, hemorragia o peritonitis.

Conducta diagnóstico-terapéutica. Consiste en: reposo absoluto, no ingerir nada; extraer muestra de sangre para hematocrito, química, tipificación de grupo sanguíneo, etc.; canalizar una vena para perfundir los líquidos adecuados; colocar una sonda nasogástrica para aspiración; cateterismo vesical para comprobar la integridad de la uretra y obtener muestras de orina; solicitar ecografía y radiografía simple de abdomen; aliviar el dolor según la pauta citada para el politraumatizado; si existe hemorragia externa, realizar un taponamiento; posible paracentesis abdominal, como ayuda al diagnóstico. En la *rotura del hígado* existe dolor intenso en el cuadrante derecho, que se agrava con todo tipo de movimientos (especialmente los respiratorios), acompañado de hemorragia importante, anemia progresiva y choque. Se preparará al enfermo lo más rápidamente posible para la intervención quirúrgica. La *rotura de bazo* ha sido expuesta en el capítulo 18.14. La *rotura intestinal* se caracteriza por aparición de signos y síntomas de peritonitis después de un trauma (véase cap. 15.16). La contusión del duodeno en el punto en que se cruza con la columna vertebral es capaz de originar un hematoma intramural con todas sus consecuencias (íleo). En el caso de *rotura del riñón* suele haber hematuria junto con dolor, matidez y palpación de una masa en fosa renal. Se debe ingresar al paciente para observación y controles de hematocrito, tensión arterial, radiografía simple de abdomen y una pielografía descendente en cuanto sea posible, ya que permite determinar la extensión y grado de la zona comprometida (distorsión de los cálices, desviaciones, extravasación del contraste). Se evitará o controlará el choque y la anemia. Si existe hematoma perirrenal será tratado lo antes posible. Indicaciones de tratamiento quirúrgico son también: la rotura de la vejiga urinaria, que determina una extravasación de orina o sangre dentro o fuera del peritoneo y, por tanto, la posibilidad de peritonitis. En los *traumatismos de vejiga* existe dolor e hipersensibilidad en región suprapúbica junto con hematuria. Es precisa una radiografía simple de pelvis para descartar fracturas. La cistografía es el método más exacto para el diagnóstico de lesión vesical. Las roturas intraperitoneales deben ser intervenidas lo antes posible. La *rotura de la uretra* determina dolor, escozor y dificultad en la micción, extravasación de orina y sangre, y presencia de ésta en el meato urinario. Para determinar el lugar exacto de la lesión se recurre a la uretrografía. Los *traumatismos del páncreas* han sido tratados en el capítulo 15.20.

URGENCIAS CARDIOCIRCULATORIAS

Síncope

Se define como síncope una pérdida brusca y transitoria de la consciencia asociada a una pérdida del tono postural, presencia de signos vegetativos y recuperación espontánea sin necesidad de cardioversión ni eléctrica ni química. Se habla de presíncope cuando hay una disminución brusca y transitoria del nivel de consciencia con sensación de pérdida inminente de conocimiento pero sin llegar a perderlo, debilidad y síntomas vegetativos. Cuando el cuadro clínico es muy breve, con recuperación rápida y sin presencia de signos vegetativos, se trata de una lipotimia. La frecuencia de este cuadro clínico grave es baja. En los servicios de urgencias no sobrepasa el 1% aunque el cuadro es, a menudo, tan benigno y corto que puede solucionarse antes de acudir a urgencias. Los únicos síncopes que pueden entrañar gravedad son los de origen cardíaco, que pueden conducir al paro cardíaco.

Etiología. En la edad infantil predomina el sexo femenino sobre el masculino (1,6/1) mientras que en los adultos es al revés. Existen muchas causas capaces de producir un síncope pero, desde un punto de vista práctico, interesa diferenciar tres grandes grupos etiológicos: cardíacos, no cardíacos y de etiología desconocida.

Síncopes de causa cardíaca. Se producen por una caída del gasto cardíaco con disminución brusca del flujo cerebral. Comprenden: *arritmias:* taquiarritmias ventriculares producidas por la administración de fármacos o secundarias a cirugía correctora de cardiopatía congénita (CC) (véase cap. 17.6). *Alteraciones mecánicas:* cualquier CC o adquirida que produzca una disminución brusca e importante del volumen de eyección del ventrículo izquierdo puede producir un síncope (miocarditis, miocardiopatía hipertrófica). La mayoría aparecen en relación con el ejercicio. La estenosis aórtica grave tiene un elevado riesgo de síncope y muerte súbita (el 18% en niños con CC no corregidas). En jóvenes deportistas la miocardiopatía hipertrófica es la etiología más frecuentemente asociada a síncope por ejercicio y muerte súbita.

Síncopes de causa no cardíaca. Destaca el *síncope vasovagal*, la causa más frecuente de síncope en la infancia. Puede ser producido por diferentes estímulos: miedo, dolor, estrés emocional, visión de sangre o accidentes, extracciones de sangre, tos, estornudos. *Síncope ortostático:* es producido al adoptar la posición ortostática. Situaciones de largos repo-

¿Convulsión?
Hipoglucemia-calcemia
Sí ..... **Neurológico/metabólico**
No
¿Cardiopatía-QT largo?
Con ejercicio?
Sí ..... **Cardíaco (estudio exhaustivo)**
No
Hiperventilación
espasmo de llanto
Sí ..... **Respiratorio/psicógeno**
No
¿Palidez, anemia?
Sí ..... **Hematológico**
No
¿Por ortostatismo?
Sí ..... **Ortostático**
No
¿Con emociones o estrés?
Sí ..... **Vasovagal**
Choque

Figura 27.7.5. Secuencia diagnóstica en el síncope.

sos en cama, hipovolemia, anemia, infecciones, fármacos antidepresivos y tranquilizantes. En posición ortostática, por acción de la gravedad, hay un desplazamiento de 10 mL/kg de sangre (1/8 de la volemia) a la parte inferior del cuerpo. Esto provoca una disminución del volumen venoso central y de la repleción ventricular. La disminución de la presión en el ventrículo da lugar a una respuesta nerviosa simpática periférica y una reducción parasimpática, que producen un incremento de la resistencia periférica total, venoconstricción y aumento del gasto cardíaco para así mantener la TA y la irrigación cerebral. En el síncope vasovagal, ortostático o neurocardiogénico, no se pueden mantener estos mecanismos, el volumen venoso central es bajo, hay un incremento de catecolaminas que provocan contracciones cardíacas vigorosas, las cuales producen una activación de los mecanorreceptores ventriculares que, actuando como si existiera una hipertensión, provocan una disminución paradójica de la actividad simpática con disminución de la frecuencia cardíaca, vasodilatación periférica, hipotensión, y en consecuencia, la disminución de la perfusión cerebral. *Intoxicaciones* por antihipertensivos, antiarrítmicos, vasodilatadores, tranquilizantes, inhalación de cocaína y de monóxido de carbono. *Metabólicas:* hipoglucemia, hipocalcemia. Adolescentes con dietas hipocalóricas exageradas. *Neurológicas:* crisis convulsivas. Otras causas mucho menos frecuentes en la infancia son el accidente vascular cerebral, la migraña o la enfermedad de Takayasu. *Síncope psicógeno:* la hiperventilación en relación con crisis de ansiedad o histérica da lugar a este tipo de síncope. El mecanismo es una disminución del flujo cerebral por un descenso de la pCO_2.

Síncopes de etiología desconocida. Según las estadísticas, del 15 al 47% de los síncopes quedan sin un diagnóstico claro.

Secuencia diagnóstica. Queda reflejada en la Figura 27.7.5. Por la anamnesis y la exploración se investigará acerca de: convulsiones, antecedentes neurológicos, fiebre alta, posibles cambios analíticos (hipoglucemia, hipocalcemia); ante causa cardíaca: si hay antecedentes familiares de muerte súbita (síndrome Q-T largo),o personales de cardiopatía congénita o adquirida, alteraciones en la exploración cardíaca o el ECG, si aparece con el ejercicio físico, se hará un estudio completo que incluirá el masaje del seno carotídeo, Rx de tórax, ecocardiografía, monitorización prolongada del ECG, pruebas de esfuerzo, etc. En el síncope de causa "respiratoria": hiperventilación en ansiedad, más en adolescentes, accesos de tos intensos, espasmos de llanto en lactantes y niño pequeño. Síncope anémico: si, a la exploración clínica, aparece palidez, se debe descartar una anemia. Síncope psicógeno: antecedentes y personalidad específica. Siempre ocurre en presencia de otras personas y nunca se acompaña de lesiones. Si ninguna de las exploraciones anteriores han dado el posible diagnóstico, sólo queda sospechar como causa el síndrome vasovagal u ortostático. Si ha sucedido en alguna de las circunstancias antes mencionadas: intensa impresión, estrés emocional, ortostatismo y la frecuencia de los síncopes es baja no serán necesarias más exploraciones. La anamnesis debe ser detallada, intentando averiguar la presencia de factores desencadenantes, pródromos, la duración del episodio, la recuperación y el estado de consciencia tras el episodio, y antecedentes personales y familiares (cardiopatías, migraña, epilepsia, etc.). En la exploración es obligado, evidentemente, el medir la TA a pesar de que, en muchos síncopes por hipotensión, el paciente ya la habrá recuperado o incluso será más alta de lo normal, la frecuencia cardíaca, el ritmo y una correcta valoración neurológica.

Cuando la frecuencia es elevada y se desea corroborar la sospecha diagnóstica, hay que practicar la llamada prueba del *decúbito supino sobre mesa inclinada*: se monitoriza la frecuencia cardíaca y la TA durante 10 minutos mientras el enfermo se encuentra en decúbito supino. Luego, bruscamente, se levanta la mesa hasta los 90º, colocando así al paciente en posición ortostática y se controla durante un cuarto de hora. Si con ello no aparecen síntomas, se puede volver a probar administrando una perfusión de isoproterenol a dosis crecientes desde 0,02 hasta 0,6 µg/kg/min. Con esta prueba se llega al diagnóstico de síndrome ortostático hasta en un 44-80% de los pacientes sospechosos.

Tratamiento. Se refiere aquí sólo el cuidado del síndrome vagal y ortostático. En las demás causas habrá que instaurar el tratamiento adecuado. Si la frecuencia es baja o hay sintomatología presincopal no se aconseja tratamiento específico, y sólo en el último caso, cuando el paciente nota que va a ocurrirle el síncope, adoptar una posición en decúbito con las piernas elevadas para favorecer el retorno venoso. En estos casos, que pueden acompañarse de sudoración o calor intenso, es aconsejable administrar líquidos y sal. Si las crisis son frecuentes, se aconseja, además de sal, administrar un mineralcorticoide: fluocortisona a dosis de 0,05 mg a días alternos por vía oral. Como efecto indeseable puede aparecer dolor de cabeza. Por su acción de freno de la corteza suprarrenal, no se aconsejan los tratamientos muy largos. En períodos de mucho calor pueden prolongarse dos o tres meses. Cuando el anterior no es eficaz, se puede aconsejar atenolol, bloqueador beta adrenérgico que reduce la fuerza de contracción ventricular y así evita la activación de los mecanorreceptores. Su uso no está justificado en medicina ambulatoria ya que los peligros de su uso sin vigilancia no lo justifican. Algunos emplean también escopolamina, teofilina o fluoxetina.

Choque

El choque (*shock*) es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia de una alteración aguda de la función macro y microcirculatoria que conduce a una insuficiencia de la perfusión tisular en relación a las necesidades metabólicas del tejido. Se trata de una verdadera emergencia capaz de poner en peligro la vida del niño al producirse un fallo multiorgánico. La incidencia global del choque en pediatría no es conocida, pero en Estados Unidos se conoce la incidencia del choque séptico en la población general que se estima en 100.000 casos/año para una población de 200 millones de habitantes. Las causas que pueden producir el choque son múltiples y variadas pero, desde un punto de vista patogénico, cabe hacer una distinción entre tres grandes grupos que tienen diferencias, tanto en su mecanismo de producción como en su manejo, y también en algunas de sus manifestaciones clínicas: *hipovolémico (hemorrágico y no hemorrágico), cardiogénico, y distributivo, que incluye el séptico y anafiláctico*. Algunos autores contemplan también el choque disociativo, definido como la insuficiencia de la perfusión tisular secundaria a alteraciones en el transporte de oxígeno como, por ejemplo, la intoxicación por cianuro o monóxido de carbono.

En la presente edición de esta obra ya ha sido expuesto lo más importante en relación con el choque en pediatría:

- *Choque anafiláctico en capítulo 4.9.*
- *Choque séptico en capítulo 5.8.*
- *Choque cardiogénico e hipovolémico en capítulo 17.16.*

PICADURAS Y MORDEDURAS DE ANIMALES

La curiosidad y la ausencia de consciencia del peligro, entre otros, son factores que favorecen el que los niños toquen y se acerquen a ani-

males que pueden morderles o picarles. Por suerte, en nuestro medio no abundan los animales muy venenosos y las complicaciones graves son raras. Este tipo de patología es mucho más frecuente durante el período estival, que corresponde al mayor número de actividades al aire libre. Los animales capaces de morder a un niño son muchos pero sin olvidar que, de todos ellos, el que más frecuentemente muerde es el hombre (véase cap. 25.7). Ante la picadura o mordedura de un animal, de manera general, se tendrá en cuenta: la herida y sus cuidados, la posible inoculación de un tóxico y sus efectos, la aparición de reacciones anafilácticas, la posibilidad de infección de la herida o de transmisión de una infección y el impacto psicológico que representa, en ocasiones, para el niño.

Picaduras de insectos

Dentro de este grupo de invertebrados, los himenópteros (avispas, abejas, abejorros, etc.) son los más habituales. Su picadura suele producir únicamente una reacción local muy dolorosa, pruriginosa, acompañada de una reacción inflamatoria. Hay que tener en cuenta que las picaduras en la orofaringe pueden llegar a producir obstrucción de la vía por edema. En personas sensibilizadas y con alergia al veneno, puede presentarse, tras la picadura, un choque anafiláctico, motivo por el cual en ocasiones pueden estar justificados estudios en este sentido. Las picaduras masivas por un grupo de estos insectos son también muy peligrosas, habiéndose descrito situaciones mortales. Es por ello aconsejable que se evite el que los niños se acerquen y toquen los panales o colmenas. Las abejas poseen un aguijón que se queda incrustado y, por ello, sólo pican una vez. Las avispas pueden picar varias veces.

Tratamiento. Limpiar la picadura y poner un antiséptico. Si es posible, quitar el aguijón es aconsejable hacerlo. Para evitar la reacción local es bueno poner frío (compresas, hielo, etc.). Si se ha producido ya la reacción, y ésta es importante, se aplicarán corticoides por vía tópica o antihistamínicos por vía oral. Las picaduras producidas por dípteros (mosquitos, tábanos) dan lugar a una reacción urticarial, pruriginosa, de intensidad variable, cuyo tratamiento no difiere del mencionado anteriormente. La utilización de repelentes permite la prevención, pero hay que evitar el uso repetido de ciertas sustancias, que pueden ser absorbidas a través de la piel, produciendo toxicidad en el pequeño (véase cap. 25.14).

Picaduras de arácnidos

En nuestro medio existen sólo dos tipos de escorpiones cuya picadura puede ser tóxica: el blanco, que posee un veneno neurotóxico y citotóxico, y el negro, de tamaño menor y menos tóxico.

El *escorpión* inyecta un veneno neurotóxico que da lugar a un dolor intenso acompañado de edema y linfangitis de la zona, generalmente una extremidad afecta. En niños pequeños y lactantes puede llegar a provocar hipotensión arterial, taquicardia, edema agudo de pulmón y un cuadro neurológico de obnubilación que puede llegar al coma. *Tratamiento:* en los primeros momentos, es bueno provocar una cierta vasoconstricción local para evitar la difusión del veneno mediante la aplicación de frío en la zona de la picadura. Posteriormente, puede ser necesaria la inyección de lidocaína para calmar el dolor y el tratamiento de los síntomas (diazepam para las convulsiones, gluconato Ca en los calambres). Los escorpiones suelen esconderse bajo las piedras, en zonas montañosas y son más accesibles en períodos calurosos. En consecuencia, es recomendable evitar que los niños levanten las piedras en estas circunstancias. En nuestro medio, la única *araña* capaz de producir lesiones graves es la llamada "viuda negra". Su picadura es, en un primer momento, indolora pero, aproximadamente una hora después, aparece un dolor intenso que puede acompañarse de cefalea, hiperestesia, calambres musculares, defensa abdominal sin dolor y síndrome muscarínico (sialorrea, bradicardia, miosis, sudoración). Localmente se puede presentar el "aracnoidismo necrótico", que se caracteriza por una lesión eritematosa con palidez central seguida de cianosis, edema urticariforme, flictena y necrosis. *Tratamiento:* sintomático con gluconato Ca, si hay calambres, y atropina en el síndrome muscarínico. En algunos casos graves cabe la posibilidad de utilizar suero heterólogo específico para contrarrestar los efectos del veneno. La araña parda y la tarántula pueden producir manifestaciones locales como equimosis, ulceración y, en ocasiones, necrosis.

La *picadura de garrapata*, en sí misma, no es peligrosa, pero puede transmitir enfermedades infecciosas, como la fiebre botonosa mediterránea o la enfermedad de Lyme. La lesión local, en forma de una costra negra, aparece con posterioridad a la fijación de la garrapata, que puede hacerse sin que el huésped se dé cuenta de ello. Es importante matarla con la aplicación de aceite y retirarla, procurando que no quede nada en su interior. La mejor manera de hacerlo es mediante la tracción continuada de la garrapata con pinzas y sin realizar movimientos de rotación o giros, que pueden provocar que quede la cabeza dentro y motivar reacciones inflamatorias.

Mordedura de serpiente

Deja la marca correspondiente a una hilera de dientes en la no venenosa, mientras que las venenosas muestran claramente dos orificios (colmillos) como punzadas de aguja, inyectando el veneno debajo de la piel. Si existen dos mordeduras concomitantes conviene recordar que en la primera habrá más veneno que en la segunda, ya que las bolsas que lo contienen no se llenan inmediatamente. Como precaución, tener en cuenta que, en el campo y la montaña, el niño debe ir con botas y pantalones largos, no hurgar debajo de las piedras, ni en los huecos donde se suelen esconder estos animales. La serpiente de cascabel, mocasín o cobriza, posee un veneno citotóxico que origina enorme dolor, reacción local muy importante y posible infección. Las serpientes tipo corales inyectan un veneno neurotóxico con graves manifestaciones generales (choque, convulsiones, disnea, vértigo, desorientación y cefaleas), contrastando con la escasa reacción local. En España existen pocas serpientes peligrosas: tres tipos de víbora (áspid, hocicuda y común) y dos de culebras (bastarda y de Cogulla). Su mordedura suele dar signos de inflamación local, con progresión linfática y, en algunos casos, paresia, equimosis y flictenas hemorrágicas. En pocos casos aparecen manifestaciones generales, como vómitos, abdominalgia, sed e hipotensión.

Tratamiento. Si es posible, matar al animal sin deformarle la cabeza para su identificación; inmovilización de la parte afecta y, cuando sea necesario, el transporte se realizará en camilla o coche, pues los movimientos aumentarían la frecuencia cardíaca y el retorno linfático y venoso hacia la circulación central. Cuando es necesario un traslado largo se puede colocar un torniquete para retrasar el retorno linfático, respetando la circulación venosa y la arterial. Para ello se coloca un torniquete de banda amplia, sin apretarlo mucho y aflojándolo periódicamente durante el traslado (se debe aplicar como máximo 2 horas, aflojándolo 30 segundos cada 10 minutos); si la mordedura es en la cabeza o cara, realizar una presión firme y uniforme sobre la herida, para retrasar la absorción del veneno; no es recomendable la succión en la herida si no se hace con medios adecuados para extraer el veneno precozmente (sólo es útil en los primeros momentos). Son necesarios analgésicos y desinfección de la herida. En el medio hospitalario, en los casos graves (la inflamación ha sobrepasado la extremidad afecta, hay manifestaciones sistémicas y alteraciones analíticas) se administrará suero antiofídico, que es útil frente a cualquier veneno de serpiente. Dicho suero es de origen equino y puede producir serias reacciones anafilácticas, motivo por el que se debe realizar una prueba de sensibilización cutánea antes de su administración. Otras medidas son mantener permeables las vías aéreas, aspiración de mucosidades, preparación para posible intubación o traqueotomía, administración de oxígeno, desinfección diaria de la herida con agua oxigenada y pomada de neomicina-bacitracina, mupirocina o polimixina y profilaxis antitetánica y antibiótica.

Mordeduras de perro

De entre todas las posibles lesiones producidas por animales, las mordeduras de perro son las más frecuentes (véase cap. 25.7). Ello se ve favorecido, sin duda, por la gran cantidad de perros domésticos existentes. En Francia se calcula que dos de cada tres familias poseen un perro. Las mordeduras responden sin duda a una interacción entre el niño y el animal y van a depender, por un lado, de las características del propio perro, raza, entrenamiento, cuidados que recibe, como del niño, edad, cómo juega con el perro, relación jerárquica. El número de niños mordidos por un perro es grande, aunque en muchas ocasiones las heridas son mínimas y no necesitan excesivos cuidados. La cifra oscila alrededor de unos 40 niños mor-

didos por cada 100.000 niños menores de 15 años. Representan un 1% de las atenciones prestadas en los servicios de urgencias. La mayor parte de las víctimas tienen menos de 15 años con un pico entre el año y los 4 años y otro entre 11 y 13 años. Son más frecuentes en niños que en niñas y ocurren, sobre todo, durante el verano y períodos de vacaciones. La mayoría de las veces se producen en el propio domicilio o sus alrededores. Tampoco es raro que ocurran en casa de amigos, mientras que suele ser poco frecuente que pase en espacios abiertos. La mordedura en la cara, más si el niño es pequeño, es la más frecuente. En los mayores suele producirse en el brazo o la mano, cuando se utilizan como mecanismo de defensa, o en los gemelos, al correr. Las razones por las cuales el animal muerde pueden ser variadas, pero la principal es que lo hace por miedo al sentirse agredido, porque le tiran de los pelos, de la cola o le quitan la comida. En ocasiones puede influir el que el perro esté enfermo, o que el niño le haya quitado un lugar en la casa o que su comportamiento habitual sea agresivo. En este sentido, ha existido una polémica sobre el carácter agresivo de ciertas razas caninas que ha obligado a la administración a tomar medidas legales de vigilancia. Aunque esto es cierto, no lo es menos que el tipo de entrenamiento y cuidados a que se someta al animal pueden ser definitivos para determinar su agresividad.

Tratamiento. La inmensa mayoría de mordeduras son benignas pero a veces, bien por su localización facial, o por su profundidad, o por haber producido desgarros, pueden ser graves. Los objetivos terapéuticos van a ser: curación de la herida, evitando secuelas y complicaciones, protección antirrábica y protección antitetánica. Existe controversia sobre si se debe o no suturar la herida de una mordedura. Desde luego no debe hacerse cuando han transcurrido más de 48 h, aparece sobreinfectada o cuando hay mucho edema. En un primer momento, para evitar la infección, debe ser lavada intensamente con agua, para eliminar cualquier resto de saliva y luego se debe utilizar un antiséptico tópico. No siempre estas heridas se infectan pero, cuando lo hacen, suele ser por alguna cepa de *Pasteurella*, siendo útil el empleo de algún antibiótico profiláctico, como amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 50 mg/kg/día. Si se realiza la sutura es recomendable una aproximación no completa de los bordes de la herida. Para ello es recomendable el uso del steristrip. Las heridas en la cara, en cambio, requieren una reparación quirúrgica previa y una sutura lo más precoz posible para evitar las secuelas estéticas. La profilaxis antitetánica es obligada. Las medidas a tomar van a depender del estado vacunal del niño y pueden oscilar entre no hacer nada, si la última dosis es reciente, revacunar, cuando es lejana, o administrar gammaglobulina y tres dosis de vacuna cuando la vacunación no es correcta.

En cuanto a la *profilaxis antirrábica* va a depender sobre todo del animal que ha mordido y, por tanto, pueden darse dos situaciones bien diferenciadas. Una, que el animal sea conocido o esté controlado; otra, que se desconozca su paradero. En el primer caso, hay varias situaciones diferentes: a) que esté correctamente vacunado, en cuyo caso no hay que hacer nada. b) Que no se conozca el estado vacunal o no esté vacunado. Entonces se debe someter al perro a vigilancia durante un mínimo de 15 días. Si aparecen signos de rabia en este tiempo hay que iniciar la vacunación. Si muere en estos días, su cabeza debe ser estudiada y analizada y la vacunación se iniciará o no en función de los hallazgos. Cuando, en un primer momento, se sospecha que puede estar rabioso, lo correcto es iniciar la vacuna y, si posteriormente se comprueba que está sano, se suspende. En el segundo caso, cuando el perro no está controlado y no es posible conocer cuál es su evolución, hay que iniciar la vacunación antirrábica, salvo contraindicación de los centros estatales encargados de la vacuna. Al aplicar la vacuna, se inicia con gammaglobulina humana antirrábica a 40 UI/kg, distribuyendo la mitad de la dosis en la herida y el resto por vía IM. Lo antes posible se iniciará la vacunación con dosis aplicadas a los 0, 3, 7, 14 y 28 días.

Reacciones transfusionales

Se estudian en el capítulo 27.10.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barcones Minguela F, Aguilar Humanes F. Mordeduras de animales. AEP. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Pediatría. Madrid: AEP, 2001.
- Barrios JE, Gutiérrez C, Hernández E et al. Consecuencias del retraso diagnóstico de la aspiración de cuerpo extraño. *Acta Pediat Esp* 2006; 64: 57-60.
- Benito J, Luaces C, Mintegi S et al. Tratado de Urgencias en Pediatría. Madrid: Ergon, 2004.
- Casado Flores J, Serrano A. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon, 2000. p. 678-83.
- De la Torre Espí M, Molina Caballero A. Intoxicación por CO. En: Mintegi S. Manual de intoxicaciones. Madrid: Ergon, 2003. p. 180-9.
- Jiménez Busselo MT, Aragó Domingo J, Nuño Ballesteros A et al. Atención al paciente agitado, violento o psicótico en urgencias: un protocolo pendiente para una patología en aumento. *An Pediatr* (Barc) 2005; 63: 526-36.
- Massin MM, Bourguignont A, Coremans C et al. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *J Pediatr* 2004; 145: 223-8.
- Pons M, Cambra FJ, Luaces C. Shock en la edad pediátrica. En: Pou J. Urgencias en Pediatría. 4ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 47-52.
- Pou J, Arcas R. Urgencias pediátricas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2068 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma, 2003.
- Varea V. Hemorragia del tracto digestivo. En: Pou J. Urgencias en Pediatría. 4ª ed. Madrid: Ergon, 2005. p. 195-208.
- Younger RM, Darrow DH. Handhel metal detector confirmation of radiopaque foreign bodies in esophagus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1371-4.

27.8 Reanimación cardiopulmonar en pediatría

F.J. Cambra, J. Caritg

Parada cardiorrespiratoria (PC) es la interrupción brusca, generalmente inesperada y potencialmente reversible, de la ventilación y circulación espontáneas. Puede debutar como una parada respiratoria y, posteriormente, producirse la parada cardíaca (lo más frecuente en el niño), o bien como una parada cardíaca inicial. Es más frecuente en el RN y en el primer año de la vida.

Causas y mecanismos. Aunque puede aparecer de forma súbita, la mayoría de las veces se produce como consecuencia de un deterioro progresivo, más o menos rápido, respiratorio o circulatorio, secundario a enfermedades o accidentes a través de una hipoxemia o hipoperfusión. Entre las causas destacan en el niño las que inicialmente producen *fallo respiratorio*: obstrucción aguda de la vía aérea, neumonía, accidentes (aspiración de cuerpo extraño, inhalación de humo, ahogamiento, traumatismo torácico), o depresión respiratoria, por intoxicaciones, convulsiones prolongadas, incrementos de la presión intracraneal por causas diversas: traumatismo craneoencefálico, meningitis. En segundo lugar están las debidas a *fallo circulatorio*: sepsis, pérdida de líquidos (quemaduras, deshidratación grave) o hemorragia. En el niño, a diferencia del adulto, la parada cardíaca de origen primariamente cardíaco es poco frecuente, observándose casi exclusivamente en las cardiopatías congénitas, y en el postoperatorio de cirugía cardiovascular. El *síndrome de muerte*

súbita del lactante es una causa relativamente frecuente en lactantes, aunque pueden ser diversos los mecanismos por los que se produce (véase cap. 25.8). En el *RN* las causas son: hipoxia cerebral, aspiraciones broncopulmonares, enfermedad de membrana hialina, sepsis, hemorragia cerebral y malformaciones graves.

REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR

La reanimación cardiopulmonar (RCP) consiste en un conjunto de pautas estandarizadas, que tienen como objetivo inicial sustituir y después reinstaurar la ventilación y la circulación espontáneas. Comprende la RCP básica, la avanzada y los cuidados posreanimación, que no son objeto de revisión detallada aquí.

Reanimación cardiopulmonar básica. Comprende las diversas maniobras que deben hacerse para efectuar una RCP adecuada cuando no se disponen de medios técnicos. Su objetivo es conseguir una oxigenación de emergencia para proteger el SNC. Se realizarán los siguientes pasos, tras comprobar la inconsciencia: 1) apertura y desobstrucción de la vía aérea; 2) ventilación con aire espirado; 3) masaje cardíaco externo. Basándose en las diferentes causas y mecanismos de producción de esta emergencia en el niño con respecto al adulto, en pediatría se recomienda efectuar estas medidas básicas durante, al menos, 1 minuto antes de activar el sistema de emergencia. En el adulto, la parada cardiorrespiratoria brusca e inesperada puede ser por arritmia grave tras infarto y se aconseja activar el sistema de emergencia antes de comenzar la RCP, ya que la desfibrilación precoz es esencial, como primera medida de reanimación cardiopulmonar.

RCP avanzada. Comprende las medidas que deben aplicarse cuando se tienen medios técnicos adecuados y personal preparado para su utilización. Sus objetivos son: establecer la ventilación adecuada, restablecer la actividad cardíaca, normalizar el ritmo cardíaco y estabilizar la hemodinamia. Se efectuarán los siguientes pasos: 1) mantenimiento de la permeabilidad y aislamiento definitivo de la vía aérea; 2) ventilación y oxigenación; 3) masaje cardíaco; 4) empleo de fármacos; 5) monitorización ECG; 6) diagnóstico y tratamiento específico de las arritmias.

Cuidados posreanimación. Tienen como objetivo optimizar las funciones de los diversos sistemas orgánicos que pueden estar comprometidos primaria o secundariamente a la hipoxia, especialmente la encefalopatía postanóxica. Los cuidados comprenderán: a) la valoración de la recuperabilidad del paciente y de la causa que ha provocado la PC; b) exploración neurológica y tratamiento específico de la encefalopatía postanóxica; c) control de los diversos órganos y sistemas, con optimización del tratamiento de los mismos.

REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR BÁSICA

Comprende las diversas maniobras que deben aplicarse, como se ha indicado, para realizar una RCP adecuada sin usar equipamiento. Su objetivo fundamental es conseguir oxigenación de emergencia para la protección del SNC y otros órganos vitales. Para una adecuada RCP básica se efectuarán los siguientes pasos:

Comprobar inconsciencia

Para ello se estimulará al paciente en busca de respuesta. Al paciente pediátrico se le estimulará cuidadosamente por estímulos táctiles (pequeñas sacudidas, pellizcos) y hablándole en voz alta. En caso de evidencia o sospecha de traumatismo de cuello, hay que evitar que cabeza y cuello se muevan durante la estimulación. Movilizar al niño solamente si se encuentra en lugar peligroso o si no es adecuado para la RCP.

MANIOBRAS DE RCP

Si es posible se solicitará ayuda cuando hay personas en el entorno, si bien las maniobras se deben comenzar inmediatamente sin perder tiempo hasta conseguir la ayuda ni la llegada del equipamiento, pues en lactantes y niños muchas veces lo único que puede precisarse es la apertura de la vía aérea, evitándose así la parada cardíaca. El orden de las maniobras de RCP básica será: apertura de la vía aérea, ventilación y masaje cardíaco.

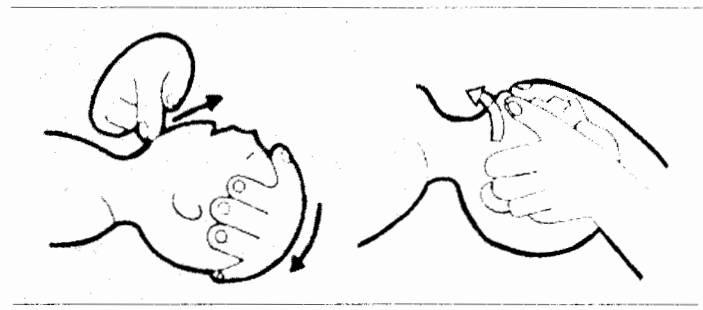


Figura 27.8.1. Apertura de la vía aérea sin equipo.

Apertura de la vía aérea

Un niño inconsciente suele ser incapaz de mantener permeable la vía aérea, por lo que la medida básica inicial debe ser su apertura, que puede conseguirse con las siguientes maniobras (Fig. 27.8.1):

Maniobra frente-mentón. Incluye dos componentes: colocando una mano sobre la frente, efectuar la extensión del cuello, que debe ser moderada en niños pequeños y neutra en lactantes; levantamiento del mentón: se realiza colocando la punta de los dedos de la otra mano debajo del mentón. Durante esta maniobra se debe poner especial cuidado en evitar cerrar la boca o empujar los tejidos blandos debajo del mentón, ya que así se puede obstruir la vía aérea, sobre todo en lactantes.

Tracción de la mandíbula o triple maniobra. Se practicará en caso de sospecha de traumatismo craneocervical en que la maniobra frente-mentón está contraindicada. Debe mantenerse inmovilizada la columna cervical con alineación de la cabeza y cuello. Efectuar tracción de la mandíbula hacia arriba y adelante, colocando los dedos a cada lado de la mandíbula y levantando el ángulo mandibular. Al mismo tiempo, se puede tratar de abrir la boca, deprimiendo la barbilla con los pulgares (triple maniobra). Si se tiene evidencia o sospecha de que existe obstrucción de la vía aérea por cuerpo extraño, se procederá de inmediato a su extracción para abrir la vía aérea (véanse más adelante las maniobras de desobstrucción para eliminación de cuerpo extraño).

Ventilación

Comprobar si el paciente respira (Fig. 27.8.2). Colocarse aproximando el oído y mejilla a la boca del paciente, y mirar si hay movilidad torácica o abdominal, escuchar si hay ruidos respiratorios y sentir si existe movilidad del aire golpeando la mejilla del reanimador.

- Si el paciente realiza movimientos toracoabdominales (a veces pueden ser muy intensos) pero no se detecta entrada o salida de aire, se debe pensar que la vía aérea está obstruida, por lo que se procede a efectuar maniobras de desobstrucción.
- Si existe apnea se efectúa la ventilación con aire espirado:
  – Ventilación boca a boca y nariz en el RN y lactante.
  – Ventilación boca a boca en niños, pinzando la nariz con los dedos pulgar e índice.

Mientras se realiza la ventilación, es muy importante mantener una adecuada apertura de la vía aérea.

Volumen y presión de insuflación. Para una adecuada ventilación es preciso adaptarse a cada niño, ya que existirán diferencias en el volumen y presión de insuflación. Los volúmenes de ventilación serán variables según la edad. El reanimador observará la movilización del tórax, intentando suministrar suficiente volumen para que se expanda, pero es muy importante, igualmente, evitar excesiva insuflación por el riesgo de provocar barotrauma pulmonar o importante distensión gástrica. Ésta se minimiza con una óptima alineación de la vía aérea e insuflaciones lentas y mantenidas. En los lactantes, debido a la estrechez de las vías

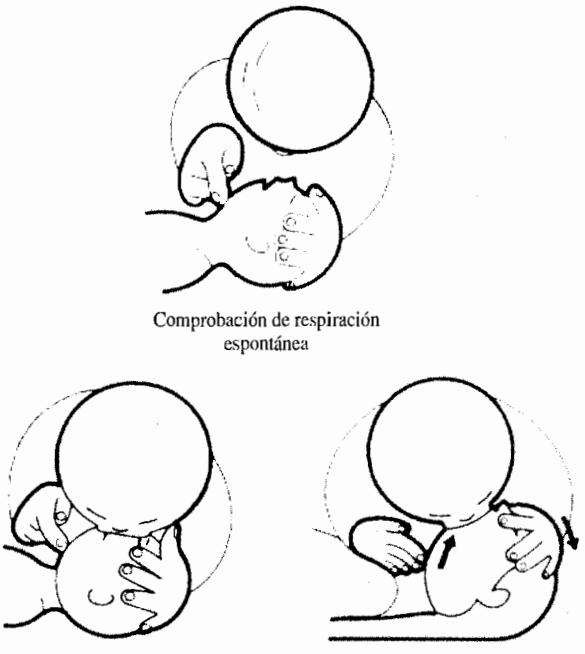


Figura 27.8.2. Ventilación sin equipo.

aéreas, puede ser necesario efectuar una presión relativamente alta para conseguir la entrada de un volumen de aire que produzca una expansión torácica adecuada. Si el tórax no se eleva nada o muy poco, se reajusta la apertura de la vía aérea y, si continúa igual, se sospechará una obstrucción por cuerpo extraño, procediéndose según maniobras descritas más adelante.

Frecuencia respiratoria. Inicialmente se realizarán cinco respiraciones lentas de 1 a 1,5 seg por respiración, con una pausa entre ellas, debe observarse el ascenso y descenso del tórax durante las insuflaciones. El reanimador debe «inspirar aire» entre cada insuflación para mejorar el contenido de oxígeno del aire espirado. Posteriormente se efectuarán 20 respiraciones por minuto. En general, y sobre todo cuando la causa sea de origen respiratorio, las inspiraciones deben ser prolongadas. Debe evitarse la hiperventilación ya que, en una parada cardiorrespiratoria, se da una desequilibrio en la relación ventilación/perfusión que hace que la hiperventilación no mejore la oxigenación sanguínea; además, si aumenta la presión intratorácica, se produce un efecto negativo sobre la situación hemodinámica global y la perfusión coronaria.

Palpación de pulsos y masaje cardíaco

Una vez que se ha efectuado la apertura de la vía aérea y se ha iniciado la ventilación, se valorará si el paciente tiene signos de circulación (tos, respiración o movimientos) y se procederá a la palpación de los pulsos centrales (Fig. 27.8.3). Si no se palpa el pulso en niños o en lactantes y la frecuencia es menor a 60 latidos/minuto, se iniciarán las compresiones torácicas.

Comprobación del pulso: braquial en lactantes (< 1 año de vida); carotídeo en niños (efectuar un barrido desde la línea media hasta la carótida).

Masaje cardíaco o compresiones torácicas: colocación del niño sobre un plano duro. Es importante que, mientras se efectúa el masaje cardíaco, tenga la cabeza en posición adecuada para efectuar la ventilación. La zona y método de masaje variará según la edad: a) en el RN abrazando el tórax con ambas manos, se efectúa el masaje con los dedos pulgares en el tercio medio del esternón, justo por debajo de la línea intermamilar; b) en el lactante se efectuará compresión con los dedos medio y anular (localizados longitudinalmente en el esternón) a 1 dedo por debajo de la línea intermamilar; c) en niños compresión esternal con la base de la mano a 2 dedos por encima del extremo distal del esternón. En los niños mayores, si se aprecia que la fuerza de compresión no es suficiente, se realizará la compresión como en el adulto, es decir, apoyando una mano sobre

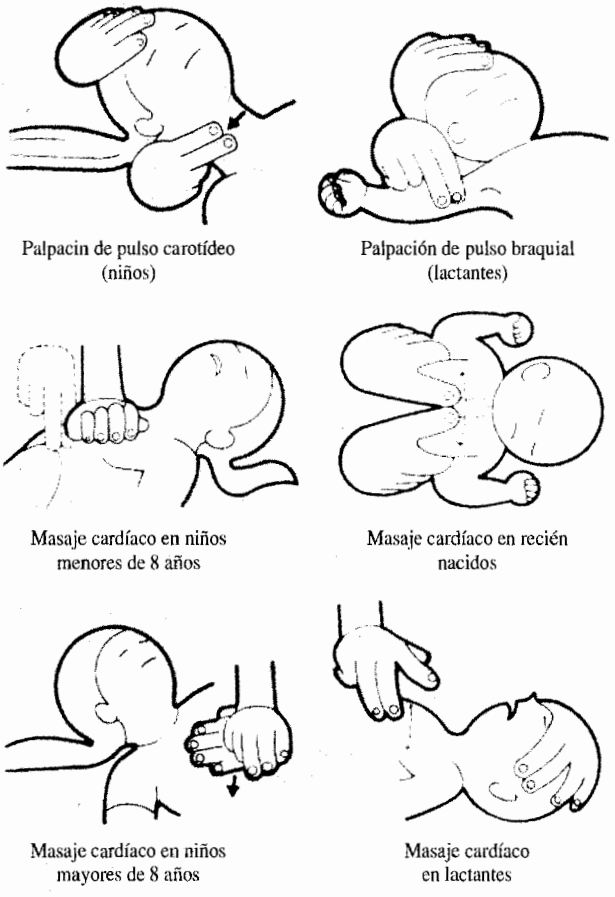


Figura 27.8.3. Palpación de pulsos y masaje cardíaco.

la otra. Colocar el brazo extendido en posición vertical sobre el tórax del niño permitirá una mejor compresión torácica con un menor esfuerzo para el reanimador.

Fuerza de compresión: debe ser suficiente para producir una depresión esternal de 1/3 a la 1/2 de la profundidad del tórax (2 cm en el lactante, 3 cm en el niño pequeño y 4-5 cm en el niño mayor). La compresión debe durar el 50% del ciclo (0,3 segundos), dejando que vuelva el tórax a su posición normal, pero sin quitar las manos del lugar de compresión, salvo que sea imposible al estar el reanimador solo.

Frecuencia de las compresiones: en RN se realizarán las compresiones torácicas y la ventilación con una relación 3:1, lo que dará 120 eventos por minuto, 90 compresiones y 30 ventilaciones. En lactantes y niños, las compresiones torácicas se situarán en 100/minuto; la relación masaje/ventilación será, según las últimas recomendaciones, de 15:2 en todas las edades pediátricas independientemente de que existan uno o dos reanimadores. Esta relación debe tenerse en cuenta cuando el paciente no está intubado ya que, una vez se ha realizado esta técnica, ya no es necesario mantener esa coordinación entre la ventilación y las compresiones torácicas. Este concepto otorga una mayor importancia en la reanimación cardiopulmonar a las compresiones torácicas.

Solicitar ayuda al sistema de emergencia médica: tras realizar la RCP durante 1 minuto, si se está fuera del hospital, se solicitará ayuda al sistema de emergencia médica, abandonando momentáneamente la reanimación si es preciso. Si no es posible alertar a nadie, se debe proseguir ininterrumpidamente la RCP hasta que llegue alguien o sea imposible continuar por agotamiento del reanimador. Si se trata de un lactante pequeño no hay necesidad de interrumpir la RCP en ningún momento para solicitar ayuda, ya que puede realizarse el transporte y la reanimación simultáneamente, apoyando al lactante sobre un antebrazo, dar masaje cardíaco con la otra mano y efectuar la ventilación boca a boca y nariz.

Control de la eficacia. La eficacia global se valorará cada 2 minutos, suspendiendo la RCP durante 5 segundos para comprobar signos de circulación (pulso, movimientos, tos o respiración).

ASFIXIA, EXTRACCIÓN DE CUERPOS EXTRAÑOS DE LA VÍA AÉREA

Si existe certeza o fuerte sospecha de obstrucción de la vía aérea superior por cuerpo extraño, se deben tomar medidas para desobstruirla. Si el niño está respirando espontáneamente, se estimulará para que tosa y expulse el cuerpo extraño. Si estos esfuerzos son claramente inefectivos y la respiración es inadecuada, hay que proceder a la extracción del mismo según los siguientes pasos:

Extracción manual

Sólo se efectuará si el cuerpo extraño es fácil de ver y extraer. La extracción manual a ciegas no debe llevarse a cabo por el riesgo de empujar el cuerpo extraño hacia el interior de la vía aérea, provocando una obstrucción mayor.

Maniobras de expulsión

Maniobras de expulsión en lactantes. 1) Colocar al lactante en decúbito prono, apoyándolo sobre el antebrazo, sujetándolo firmemente por la mandíbula y, con los dedos pulgar e índice, mantener la cabeza ligeramente extendida, procurando que esté en posición más baja que el tronco. Golpear cinco veces con el talón de la otra mano en la zona interescapular con impulsos moderadamente fuertes. 2) Cambiar al lactante al otro antebrazo, poniéndolo en decúbito supino, sujetándole la cabeza con la mano y en posición más baja que el tronco. Efectuar cinco compresiones torácicas en la misma zona, igual que el masaje cardíaco, pero más fuertes y algo más lentas y en dirección a la cabeza. 3) Examinar la boca y eliminar cualquier cuerpo extraño visible. 4) Efectuar maniobras de apertura de la vía aérea y examinar la efectividad de las respiraciones espontáneas. 5) Si no respira espontáneamente, realizar cinco insuflaciones. Si persistiera la obstrucción (evidenciada por la imposibilidad de ventilar al paciente), hay que insistir en las maniobras previas, alternándolas cuantas veces sea necesario. Las nuevas recomendaciones en el lactante inconsciente propugnan únicamente compresiones torácicas.

Maniobras de expulsión en niños. Clásicamente se sustituían en el niño inconsciente las compresiones torácicas y los golpes en la espalda por compresiones abdominales (maniobra de Heimlich), pero las recomendaciones actuales plantean realizar únicamente compresiones torácicas y no abdominales (véase cap. 27.7). Si está *inconsciente* se coloca en decúbito supino y el reanimador se sitúa a su lado o a horcajadas sobre sus caderas. Tras comprobar si existe un cuerpo extraño accesible abriendo la boca del niño, inexistencia de respiraciones espontáneas e imposibilidad de ventilación mediante cinco insuflaciones, se gira la cabeza de la víctima hacia un lado y, a continuación, se efectuarán cinco *compresiones con ambas manos sobre tórax* de manera similar a las realizadas en el masaje cardíaco. Cumplido el ciclo volverá a comprobarse la accesibilidad a un cuerpo extraño abriendo nuevamente la boca del niño y extrayéndolo si es posible, valoración de respiración espontánea y, si no existe, repetir cinco insuflaciones. Si no se consigue ventilación, repetir todo el ciclo. La obstrucción se considerará solucionada cuando se consigue una entrada de aire, ya sea espontánea o mediante insuflaciones (Fig. 27.8.4). Cuando el paciente está *consciente* y la tos no resulta efectiva, el reanimador se sitúa de pie y sujeta a la víctima por detrás, pasando los brazos por debajo de las axilas y rodeando el tórax del paciente. Se colocarán las manos sobre el abdomen, efectuando cinco compresiones hacia arriba y hacia atrás y se alternarán con golpes interescapulares en tandas de hasta 5.

REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR AVANZADA

Comprende el conjunto de medidas que deben aplicarse para el tratamiento definitivo de la parada cardiorrespiratoria, es decir, hasta el restablecimiento de las funciones respiratoria y cardíaca. Para ello, se precisan medios técnicos adecuados (equipamiento), y debe ser efectuada por personal con formación específica en estas técnicas. La RCP básica efectiva es un requisito previo para que tenga éxito la avanzada.

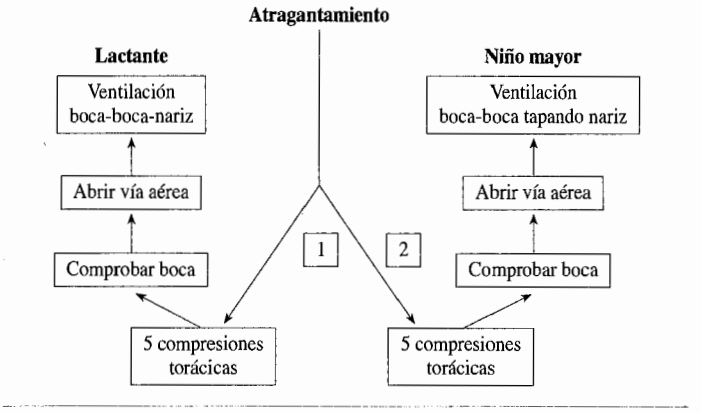


Figura 27.8.4. Algoritmo de actuación en un accidente por atragantamiento en el niño inconsciente. 1) Lactante. 2) Niño mayor.

Pasos y objetivos de la RCP avanzada. Optimización de la RCP básica con medios técnicos: su objetivo es conseguir una oxigenación y perfusión rápida de los órganos vitales y establecer una ventilación y oxigenación adecuadas. Se continuará con los pasos siguientes: empleo de fármacos, líquidos y vías de administración; monitorización y diagnóstico electrocardiográficos; protocolos específicos para el tratamiento de las arritmias cardíacas. Los objetivos de estos pasos son: instauración de la actividad cardíaca, diagnóstico ECG y establecimiento de un ritmo cardíaco adecuado. Estos pasos deben realizarse, si es posible, de forma simultánea. Mientras se están efectuando, es fundamental mantener siempre la optimización de la RCP básica.

OPTIMIZACIÓN DE LA RCP AVANZADA

Asegurar una vía aérea permeable y una ventilación efectiva es vital en la RCP avanzada, particularmente en niños, en los que la principal causa son los problemas respiratorios.

Optimización de la apertura de la vía aérea

Para optimizar la apertura de la vía aérea se procederá como sigue:

1º. Mantener la posición de apertura de la vía aérea. Ya iniciada en la RCP básica.

2º. Introducción de una cánula orofaríngea tipo "Guedel". Permite deprimir la parte posterior de la lengua, pudiendo abandonarse la tracción del mentón. Se utiliza si la vía aérea no puede mantenerse abierta adecuadamente durante la ventilación con bolsa y mascarilla, poniendo siempre la cánula previamente al inicio de la ventilación. Sólo se utiliza en pacientes inconscientes, pues en el niño consciente puede inducir el vómito con riesgo de aspiración. Debe ser apropiada a la edad del niño, siendo la longitud para cada niño igual a la distancia de los incisivos superiores al ángulo mandibular; si se elige un tamaño inapropiado no se conseguirá el fin que se persigue si es corta y, si es demasiado larga, se obstruirá la vía aérea. Para la colocación en los niños mayores se introduce con la concavidad hacia arriba, hasta que la punta llegue al paladar blando en cuyo momento se rota 180º y se desliza detrás de la lengua. En los lactantes y párvulos se introduce con la convexidad hacia arriba, ayudándose de un depresor o del laringoscopio para desplazar la lengua.

3º. Aspiración de secreciones. De boca, faringe y tráquea. Se emplearán sondas que deben ser adecuadas para la edad de cada niño. En los niños pequeños, la presión del sistema de aspiración no debe sobrepasar de 80-120 mmHg.

4º Técnica de ventilación con bolsa y mascarilla. Antes de intubar al niño se efectúa ventilación manual con una bolsa autohinchable acoplada a una mascarilla apropiada a la edad del niño.

1) Posición adecuada de la cabeza. El grado de hiperextensión será variable: en los lactantes se mantendrá una posición intermedia, evitando la hiperextensión. 2) Colocación de cánula orofaríngea en el paciente

inconsciente. 3) La mascarilla debe ser de tamaño adecuado y ajustarse bien. 4) En los niños pequeños se colocarán los dedos 4º y 5º detrás del ángulo de la mandíbula, mientras que la base del 3º soportará la mandíbula. Los dedos 1º y 2º se situarán sobre las zonas nasal y mentoniana de la mascarilla, respectivamente. 5) La distensión gástrica puede ser minimizada en lactantes y niños inconscientes por aplicación de presión en el anillo cricoides (maniobra de Sellick). En los lactantes, una excesiva compresión del cricoides puede colapsar la vía aérea. 6) Las compresiones de la bolsa serán ajustadas para suministrar un volumen que permita movilizar adecuadamente el tórax. 7) La frecuencia respiratoria variará con la edad: 30-40 respiraciones por minuto en el RN, 20-25 respiraciones por minuto en el lactante y 15 a 20 respiraciones por minuto en el niño.

La bolsa se conectará a un flujo de O_2 de 15 L/min y se colocará un tubo corrugado en la salida posterior de la bolsa para aumentar la concentración de O_2.

5º. Intubación endotraqueal. Es el método más efectivo para establecer y mantener con seguridad la apertura de la vía aérea. Sin embargo, previamente a la intubación endotraqueal, se efectuará ventilación con bolsa autoinflable y mascarilla, para oxigenar adecuadamente al paciente. Además de ser el método más efectivo de apertura de la vía aérea, la intubación endotraqueal garantiza una adecuada ventilación y aporte de oxígeno, prevención de la distensión gástrica y la aspiración pulmonar, mayor facilidad en la aspiración de secreciones de la vía aérea, administración de algunos de los fármacos empleados en RCP mientras se consigue una vía venosa; acoplar más fácilmente la ventilación y el masaje cardíaco y aplicar PEEP en caso necesario. Hay que tener en cuenta que la vía aérea del niño es diferente a la del adulto: la laringe es más estrecha, más corta, más alta, más anterior y con un ángulo más agudo. La epiglotis es más larga y en forma de V. En los dos primeros años de vida hay un descenso rápido de las estructuras de la vía aérea superior, produciéndose pocos cambios hasta la pubertad, en que hay un mayor descenso de la epiglotis y el cricoides. Por estas razones, la utilización del laringoscopio con hoja recta es la más adecuada en RN y lactantes. El calibre de la tráquea es menor, presentando hasta la pubertad su máximo estrechamiento a nivel del cartílago cricoides mientras, en el adulto, éste se localiza a nivel de las cuerdas vocales. Por ello, hasta la pubertad es aconsejable utilizar tubos sin balón para minimizar el daño del cartílago cricoides.

Material para la intubación. 1) Sonda gruesa para aspiración de secreciones buco y rinofaríngeas. 2) Sonda adecuada para aspiración a través del tubo endotraqueal. 3) Bolsa autoinflable y mascarillas adecuadas a la edad del paciente. 4) Tubo endotraqueal de tamaño apropiado teniendo preparados, además, uno de tamaño superior y otro, inferior, por si fueran necesarios. Para elegir el tamaño adecuado del tubo endotraqueal existen diferentes métodos: en los lactantes menores de 6 meses se utilizará un tubo de 3-3,5 mientras que, entre 6 meses y 1 año, debe emplearse el nº 4. Para los mayores de un año se puede emplear la *fórmula*: [nº del tubo (diámetro interno) = 4 + (edad años/4)]. 5) Laringoscopio de pala apropiado con buen funcionamiento de la luz. 6) En los casos de intubación difícil puede prepararse un fiador semirrígido, que se introducirá por el interior del tubo, situando la punta 1-2 cm antes del extremo distal (para no lesionar laringe y tráquea) y doblar el extremo proximal por fuera del tubo, para que no progrese dicho fiador.

Técnica de intubación. 1) Posición alineada del paciente y con la cabeza en hiperextensión moderada, tanto menos hiperextendida cuanto más pequeño es el niño; así, por debajo de 2 años, no es precisa la extensión del cuello para la intubación oral y, en el RN, la cabeza debe colocarse en posición neutra o de olfateo, ya que la laringe está situada más anteriormente que en el adulto y la extensión de la cabeza desplazaría la laringe hacia delante, haciendo más difícil la intubación (si existe traumatismo, la columna cervical debe ser inmovilizada durante la intubación). 2) Apertura de la boca (con los dedos índice y pulgar de una mano) e introducción del laringoscopio por la derecha, desplazando la lengua hacia la izquierda. 3) Avanzar la hoja del laringoscopio hasta la vallécula en niños o hasta deprimir (calzar) la epiglotis en caso del RN y lactante, especialmente al utilizar hoja de laringoscopio recta. 4) Se tracciona verticalmente del mango del laringoscopio, al mismo tiempo que se deprime externamente la tráquea con el dedo meñique o lo hace un ayudante. 5) Introducir el tubo endotraqueal (en situaciones de emergencia, la vía orotraqueal debe ser la electiva por su mayor rapidez) con la mano derecha, hasta pasar 1-2 cm de las cuerdas vocales. 6) Efectuar insuflaciones, observando la movilidad torácica, al mismo tiempo que se auscultan ambos hemitórax.

Las maniobras de reanimación no deben interrumpirse más de 30 segundos mientras se practica la intubación. Si no se consigue en ese tiempo, se retirará el tubo endotraqueal, se volverá a poner la cánula orofaríngea y se ventilará nuevamente con bolsa y mascarilla hasta oxigenar adecuadamente al paciente, antes de realizar un nuevo intento de intubación.

La *cricotiroidotomía* de urgencia se empleará únicamente en los casos en que sea imposible intubar al paciente (cuerpo extraño en glotis, traumatismos de cara, etc.).

Soporte circulatorio

La comprobación de pulsos y el masaje cardíaco externo se realizarán según se ha indicado en la RCP básica. *Control de la eficacia de las maniobras de optimización:* se hará como en la RCP básica, sin equipo, más la utilización de otros medios técnicos como TA por oscilometría (o intravascular si el paciente tenía canalizada una arteria en el momento de la parada cardíaca); pulsioximetría para determinar la FC y saturación de oxígeno, aunque su valor suele estar muy limitado en las situaciones de choque.

VÍAS DE INFUSIÓN PARA FÁRMACOS Y FLUIDOS

Vías de infusión

Lo ideal es conseguir una vía venosa adecuada por punción; sin embargo, a veces resulta imposible conseguirla con la rapidez que se precisa para una RCP, debiendo recurrir, de forma transitoria, a otras vías alternativas a las venosas.

Vía venosa periférica. Es la primera vía a intentar canalizar en la mayoría de los niños. Los *lugares más utilizados* son: la flexura del codo, el dorso de la mano, el dorso del pie y el cuero cabelludo (en lactantes). Ventajas: accesible, técnicamente sencilla, sin riesgos y no interfiere con las maniobras de RCP. La canalización de esta vía con cánulas cortas y gruesas permite una buena perfusión de líquidos y fármacos. *Inconvenientes durante la RCP:* dificultad de canalización en lactantes pequeños en situación de choque, calibre frecuentemente insuficiente cuando se requiere rápida administración de líquidos, riesgo de extravasación y lentitud de acción de los fármacos administrados por el enlentecimiento de la circulación.

Vía intraósea. Es una vía de infusión alternativa durante la reanimación en pediatría cuando no se consigue un acceso venoso en 90 segundos. Es una vía útil, que permite una rapidez de acción similar a la de las vías venosas periféricas, para la administración de cualquier tipo de medicación y líquidos, si bien debe considerarse como temporal en tanto se obtiene un acceso vascular. La técnica es sencilla y consiste en introducir una aguja especial para punción intraósea o en su defecto de punción lumbar de 16-18 Gauges, insertada perpendicularmente a 1-3 cm por debajo de la meseta tibial interna en menores de 8 años y en el maléolo tibial interno en mayores de esa edad (Fig. 27.8.5).

Vías venosas centrales. En principio, la vía venosa de primera elección será la más grande, accesible y que no precise detener las maniobras de RCP. La vena femoral es de elección por ser la que menos riesgos e interferencias presenta durante esas maniobras. Puede también intentarse cualquier otra vía central, eligiendo la de mayor práctica entre el personal reanimador. Ventajas: permite una infusión rápida de líquidos consiguiendo expansión intravascular rápida si se precisa, permite más rapidez de acción de los fármacos que las vías periféricas, y presenta mayor seguridad de mantenimiento de la vía. Inconvenientes: dificultad técnica, interferencia con la RCP (excepto la femoral), riesgo de neumotórax o hemotórax (sobre todo, con la vía subclavia).

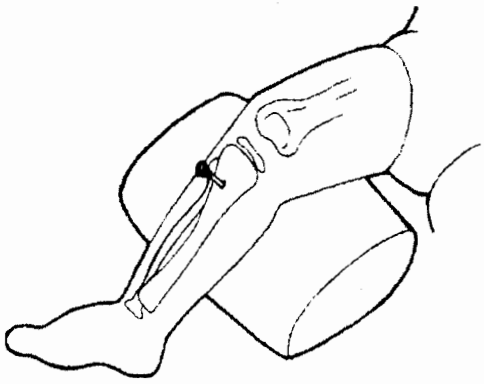


Figura 27.8.5. Punción intraósea en la tibia.

Vía intratraqueal. Permite la administración de fármacos útiles para la RCP (adrenalina, atropina, lidocaína y naloxona). La medicación se inyecta diluida en suero salino, tan profundamente como sea posible en el árbol bronquial, directamente o a través de una sonda, efectuando a continuación varias insuflaciones con bolsa autoinflable para llevar la medicación hasta los alvéolos pulmonares. Es necesario tener en cuenta que la absorción por esta vía es variable y dependerá de la existencia de diversos factores (atelectasias, edema), que puedan alterar su llegada a los alvéolos o su absorción posterior.

Venotomía de la safena. Se puede canalizar quirúrgicamente esta vena en el maléolo tibial a cualquier edad, siendo útil para la administración de medicamentos y fluidos, aunque el tiempo de canalización es mayor.

Vía intracardíaca. Mediante acceso subxifoideo, se utilizará sólo cuando no sea posible canalizar ninguna de las anteriores. En la actualidad no se utiliza prácticamente nunca.

FÁRMACOS

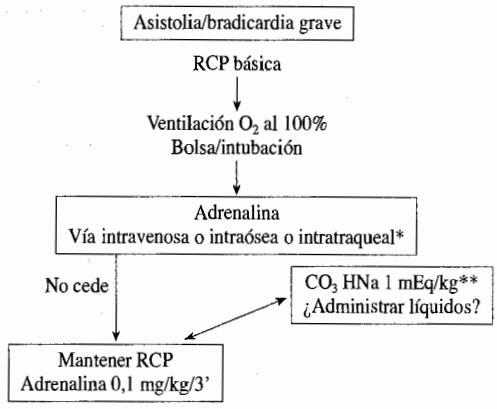
La reanimación cardiopulmonar avanzada incluye todas las medidas encaminadas al tratamiento definitivo de la parada cardiorrespiratoria. La optimización de todas las maniobras iniciadas con la reanimación básica y que deben conseguir el restablecimiento de la circulación y respiración, incluye la utilización de diversos fármacos. Algunos son considerados imprescindibles en reanimación y su uso es sistemático; por otra parte, diversos fármacos utilizados frecuentemente en el pasado han visto cómo su uso se restringía en los últimos años a unas indicaciones concretas; también en la actualidad existen fármacos cuyo uso es, en muchos casos, experimental, pero que en un futuro pueden jugar un importante papel. Conviene distinguir los medicamentos utilizados sistemáticamente en reanimación y cuyo fin es reanudar la actividad cardíaca y los fármacos destinados a tratar diversas arritmias, que pueden poner en peligro el éxito de la reanimación o a conseguir una estabilidad hemodinámica posterior a la recuperación del latido cardíaco.

Fármacos de uso sistemático

Adrenalina. Es el fármaco más importante en reanimación cardiopulmonar. Su utilización, junto con la optimización de la reanimación cardiopulmonar básica constituye el núcleo esencial de la terapéutica. Tiene una potente acción vasoconstrictora (agonista de los receptores α 1,2) que producirá un aumento de la presión diastólica aórtica, favoreciendo la perfusión miocárdica, el factor más importante en la consecución de la reanimación y una acción beta agonista.

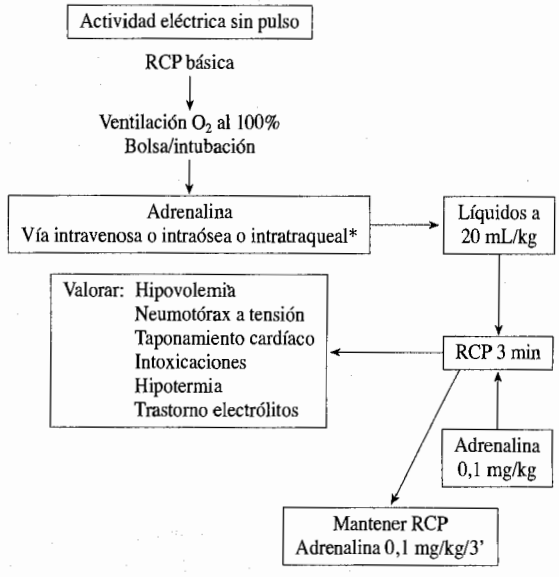
Indicaciones: asistolia y bradicardia importante. Actividad eléctrica sin pulso. Fibrilación ventricular (Figs. 27.8.6 y 27.8.7).

Presentación: ampollas de 1 mL con 1 mg, dilución al 1/1.000. Al diluir 1 ampolla (1 mL) en 9 mL de agua bidestilada, se obtiene una dilución al 1/10.000.



**Intratraqueal dosis 10 veces mayor.*
***Administrar bicarbonato cada 10 min o si el pH es inferior a 7,10.*

Figura 27.8.6. Algoritmo de actuación ante una situación de asistolia o bradicardia grave. Para dosis de adrenalina, véase el texto.



**Dosis intratraqueal 10 veces mayor.*

Figura 27.8.7. Algoritmo de actuación ante una situación de actividad eléctrica sin pulso. Para dosis de adreualina, véase el texto.

Dosificación: por vía EV o intraósea será de 10 μg/kg, es decir, 0,1 mL /kg de una dilución 1/10.000. Aunque algunos estudios habían sugerido que dosis altas de adrenalina podían ser más efectivas que las dosis recomendadas clásicamente, actualmente no se recomienda la utilización de megadosis de manera que se utilizará la forma diluida (0,1 mL/kg de adrenalina al 1/10.000, que corresponde a 0,01 mg/kg), repitiéndose cada tres minutos mientras no se obtiene latido cardíaco. Si no se ha conseguido uno de estos accesos y está intubado el paciente, se utilizará la vía intratraqueal; únicamente mediante esta vía se utilizará la dosis de 0,1 mg/kg en forma 0,1 mL/kg de una dilución al 1/1.000. En el neonato se utiliza siempre la dilución al 1/10.000 aunque la dosis intratraqueal será de 30 μg/kg.

La utilidad de la adrenalina en el tratamiento de la fibrilación ventricular corresponde a los casos con fibrilación de grado fino ya que su administración puede hacerla pasar a un tipo más grueso, de mejor respuesta a la cardioversión eléctrica.

Efectos secundarios: destaca la posibilidad de necrosis tisular si se produce extravasación, la disminución del flujo renal y mesentérico y el riesgo de taquicardia ventricular y extrasístoles.

Otros fármacos inotrópicos o vasoactivos. *Noradrenalina.* Parece tener una eficacia similar; podría ser más efectiva en el tratamiento de la

fibrilación ventricular, aunque no parece ofrecer ventajas en la parada cardíaca por hipoxia, que es mucho más frecuente en pediatría.

Vasopresina. Tendría un efecto sinérgico con la adrenalina. Se trata de dos potentes agentes vasopresores y su utilización conjunta aumentaría la perfusión coronaria, siendo superior su acción a la de cada fármaco por separado. También se ha documentado la posible utilidad de la administración de bolus de *dopamina.* Es necesaria más experiencia para recomendar su utilización sistemática. *Otros fármacos.* Dobutamina, fenilefrina o metoxamina no parecen tener mayor efectividad en la reanimación inicial, por lo que tampoco se aconseja aquí su uso (véase cap. 17.12).

Bicarbonato sódico. Puede ser útil para el tratamiento de la acidosis metabólica que acompaña la parada cardíaca. La acidosis produce depresión de la capacidad contráctil del miocardio, favorece la fibrilación ventricular y, además, dificulta la acción de diversos medicamentos vasoactivos, como la adrenalina. La utilización de bicarbonato eleva el pH de la sangre, permitiendo la acción de las catecolaminas y mejorando la capacidad de recuperación miocárdica; además, podría disminuir el daño en los tejidos producido por la acidosis como en el sistema nervioso central, mejorando la supervivencia y disminuyendo las secuelas neurológicas cuando se utiliza en reanimaciones prolongadas. Entre los *efectos secundarios* destaca la elevación de la PCO_2 venosa, hipernatremia, hiperosmolaridad y alcalosis metabólica, que desviará la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, disminuyendo la liberación de oxígeno a los tejidos, introduce potasio en la célula, disminuye el calcio iónico, deprime la contractilidad miocárdica y puede favorecer la fibrilación. En neonatología puede propiciar la aparición de hemorragia intraventricular. Su administración no debería realizarse de forma rutinaria en la reanimación pediátrica, aunque con su uso se puede conseguir un incremento transitorio del pH y facilitar la actuación de la adrenalina. Al reanudarse la actividad cardíaca, la acidosis en muchas ocasiones se resolverá con la restauración de la perfusión y de una correcta oxigenación. *Indicaciones.* Tras la objetivación de una acidosis metabólica con un pH < 7,10 y cuando la parada cardiorrespiratoria sea superior a los 10 minutos. La dosis inicial será de 1 mEq/kg y las dosis posteriores, idealmente deberían administrarse tras la confirmación analítica de la acidosis metabólica. En su defecto, se repite la dosis cada 10 minutos, mientras se prosigue con las maniobras de reanimación y no aparece el latido cardíaco. No debe administrarse nunca en dilución conjuntamente con gluconato cálcico ya que puede precipitar.

Otros agentes alcalinizantes. Existen otros agentes alcalinizantes no generadores de CO_2 o que pueden disminuirlo y que podrían ser útiles, aunque actualmente su uso es casi exclusivamente experimental en estudios de reanimación cardiopulmonar. Cabe citar el THAM (CH_2OH) 3 C-NH_2, el carbicarb, constituido por una mezcla equimolar de bicarbonato y carbonato sódico, el carbonato sódico aislado y el tribonato, preparado que combina THAM, acetato, bicarbonato sódico y fosfato.

Atropina. Tiene una utilidad restringida. *Indicaciones:* en la bradicardia con repercusión hemodinámica y el bloqueo auriculoventricular completo, aunque se inicia el tratamiento con adrenalina y si la segunda dosis de ésta no consigue respuesta, valorar la administración de atropina, considerando que el tratamiento idóneo de la bradicardia por hipoxia miocárdica es la restauración de una correcta oxigenación. La atropina antagoniza el excesivo tono vagal que puede darse durante la intubación, por lo que estaría indicada en esta situación para evitar la bradicardia. *Presentación:* ampollas de 1 mL con 1 mg. No precisa dilución para su administración. *Dosis:* 0,02-0,05 mg/kg. La dosis mínima a administrar es de 0,1 mg ya que, si es más baja, puede producir bradicardia paradójica y la máxima, de 0,5 mg para los niños y de 1 mg para los adolescentes. Puede repetirse a los 5 minutos, si persiste la alteración hasta alcanzar un dosis máxima de 1 mg en el niño y de 2 en el adolescente.

Calcio. Ha sido utilizado en la parada cardíaca, buscando su efecto inotrópico positivo en la asistolia posdesfibrilación, en la asistolia y en la actividad eléctrica sin pulso. No está demostrada su utilidad y puede tener efectos secundarios importantes en el medio intracelular. Actualmente interesa en hipocalcemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia y en la sobredosis por agentes bloqueantes del calcio. *Efectos secundarios:* posibilidad de generar arritmias, si se infunde con rapidez; necrosis tisular, si se extravasa. *Presentación:* cloruro cálcico al 10%. Ampollas de 10 mL. 1 mL con 20 mg de Ca iónico. No precisa dilución para su administración. *Dosis:* 0,2 mL/kg.

Glucosa. Indicada únicamente si existe hipoglucemia a dosis de 0,5 a 1 g kg (2-4 mL/kg de glucosa al 25%).

Arritmias en la parada cardiorrespiratoria en el niño

Los ritmos habituales en la parada cardiorrespiratoria del niño son:

Asistolia: es la alteración más frecuente y la de peor pronóstico. No existe ningún complejo QRS.

Bradicardia grave: ritmo lento de origen ventricular, supraventricular o sinusal con ausencia o disminución extrema del pulso arterial central. Junto con la asistolia, son las alteraciones más frecuentes en la PCR en el niño.

Bloqueo aurículo-ventricular completo: existe un ritmo auricular (ondas P) y un ritmo ventricular (QRS) sin relación entre sí. No existe pulso central palpable. No todos los bloqueos aurículo-ventriculares completos producen parada cardiorrespiratoria. Es raro en pediatría y frecuentemente es congénito, secundario a cirugía cardíaca o intoxicación por digital.

Actividad eléctrica sin pulso o disociación electromecánica: se trata de un ritmo organizado que no produce un pulso arterial palpable. Cualquier tipo de ritmo organizado, a excepción de la bradicardia extrema o de la taquicardia ventricular sin pulso que no genera un pulso central arterial palpable, puede considerarse una actividad eléctrica sin pulso. Se produce en situaciones de hipovolemia grave (hemorragias en politraumatizados), relativa (neumotórax a tensión, taponamiento pericárdico), hipoxemia, hipotermia, hiperkaliemia e intoxicaciones.

Fibrilación ventricular: ritmo ventricular rápido, desorganizado, sin pulso arterial palpable. Es el más frecuente en el adulto aunque mucho menos frecuente en el niño. Se da en niños con cardiopatías congénitas y en el adolescente.

Taquicardia ventricular sin pulso: es un ritmo organizado, rápido y sin pulso arterial palpable.

Tratamiento eléctrico y farmacológico

Desfibrilación. Es el tratamiento de elección en la fibrilación ventricular y en la taquicardia ventricular sin pulso. Dada la importancia de la fibrilación ventricular como causa de muerte en el adulto (80% de las muertes súbitas de origen cardíaco), en la actualidad se preconiza la utilización de *desfibriladores semiautomáticos* de fácil manejo incluso por personal paramédico y que deberían estar situados en lugares muy concurridos como estadios deportivos, aeropuertos, estaciones, etc. Se recomienda su uso en niños mayores de 8 años y actualmente se valora su utilización en niños de entre uno y ocho años de edad, adaptando su capacidad de descarga a 50-75 julios porque, aunque como se ha comentado, la fibrilación es infrecuente en la edad pediátrica, su pronóstico mejora claramente con la desfibrilación.

En la taquicardia ventricular sin pulso y en la fibrilación ventricular, la dosis de desfibrilación recomendada en la actualidad será siempre de 4 J/kg, ya no se recomienda efectuar tres desfibrilaciones seguidas en cada ciclo sino sólo una y el intervalo entre ellas será de 2 minutos en lugar de 1. Se administrará adrenalina cada 4 minutos, es decir, cada 2 ciclos de desfibrilación. Se harán maniobras de RCP al menos dos minutos después de cada desfibrilación, sin comprobar pulso ni ritmo EKG. La comprobación del trazado electrocardiográfico en el monitor y del pulso se hará antes de la siguiente desfibrilación para comprobar si es o no necesaria. Este concepto se basa en el hecho de la constatación de que, aunque una fibrilación o taquicardia ventricular pase a un ritmo organizado, sólo en aproximadamente un 2,5% de los casos hay pulso palpable de forma inmediata, por lo que parece aconsejable realizar al menos 2 minutos de RCP; además, es importante minimizar las interrupciones en las compresiones torácicas ya que la efectividad de la reanimación desciende de manera importante.

Siempre se comprobará el pulso cuando aparezcan signos de vitalidad. Si se diagnostica una fibrilación ventricular o una taquicardia ven-

tricular sin pulso y no se dispone de un desfibrilador, se puede aplicar un golpe seco en la región precordial.

Fármacos antiarrítmicos

Juegan un papel secundario en la reanimación cardiopulmonar pediátrica, pero serán indispensables al enfrentarse con diversas alteraciones del ritmo (véase cap. 17.8).

Lidocaína. *Indicaciones:* extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular con pulso. En la fibrilación ventricular y en la taquicardia ventricular sin pulso puede utilizarse después del fracaso de la desfibrilación, aunque actualmente se considera de primera elección la amiodarona. *Presentación:* lidocaína al 1%. 1 mL con 1 mg. No precisa dilución. *Dosis:* en bolus de 1 mg/kg. En perfusión continua de 20-50 μg/kg/min. Puede ser administrada por vía intratraqueal.

Amiodarona. Se ha utilizado en la fibrilación ventricular del adulto; las actuales recomendaciones en el uso pediátrico la sitúan como fármaco de elección sustituyendo a la lidocaína, para tratar la fibrilación ventricular/taquicardia ventricular, que no responde a la cardioversión. Se utiliza a dosis de 5 mg/kg, administrándola antes de la 4ª desfibrilación si las tres primeras no han sido efectivas.

Bretilio. *Indicaciones:* en algunos casos de fibrilación ventricular refractaria, aunque actualmente su uso no está recomendado. *Dosis:* inicialmente, un bolus de 5 mg/kg y los siguientes a 10 mg/kg. En perfusión continua la dosis será de 15-60 mg/kg/min.

Sulfato de magnesio. Ha sido utilizado a altas dosis en la reanimación cardiopulmonar, aunque no se ha constatado su efectividad, por lo que no se recomienda. *Indicación:* en los episodios de taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes*, sobre todo en aquellos episodios relacionados con síndromes de Q-T prolongado adquiridos. *Dosis:* 20 mg/kg por vía endovenosa administrado en bolus.

ATP (adenosina trifosfato). *Indicaciones:* fármaco de elección en el tratamiento de la taquicardia supraventricular. Tiene una vida media muy corta y en la eficacia de su acción interviene la distancia desde el punto de administración hasta el corazón, por lo que debería administrarse idealmente en una vía central y en un bolus rápido. *Dosis:* 0,2-0,5 mg/kg en bolus. Dosis máxima acumulada, 12 mg.

Fármacos utilizados después de la reanimación

En ocasiones serán necesarios fármacos vasoactivos para estabilizar al paciente. Se utilizarán en aquellas situaciones en que, tras conseguir una actividad cardíaca, el enfermo permanece hemodinámicamente inestable (hipotensión, mala perfusión periférica) o en bradiarritmias con repercusión hemodinámica (sin respuesta a la atropina). Los fármacos más utilizados son: isoproterenol, dopamina, dobutamina y adrenalina. Se administrarán en perfusión continua, con bombas de infusión. No deben mezclarse con bicarbonato u otras soluciones alcalinas. La dosificación y preparación pueden hacerse de la siguiente manera:

Dopamina y dobutamina: 6 mg x kg de peso del paciente en 100 mL de suero. 1 mL/hora (1 microgota/min) = 1 mg/kg/min. Rango de dosis: 2,5-40 mg/kg/min. Perfusión: 2,5-40 mL/hora.

Isoproterenol: 0,06 mg x kg de peso en 100 mL de suero. 1 mL/hora = 0,1 mg/kg/min. Rango de dosis: 0,05-2 mg/kg/min. Perfusión: 5-20 mL/hora.

Adrenalina y noradrenalina: 0,6 mg x kg de peso en 100 mL de suero. 1 mL/hora = 0,1 mg/kg/min. Rango: 0,1-1 mg/kg/min. Perfusión: 1-10 mL/hora.

Para evitar la sobrecarga hídrica, en algunas situaciones se pueden concentrar los medicamentos al doble o más si es necesario.

Hay que evitar la recurrencia de la situación que ha propiciado el paro cardiorrespiratorio, así como las consecuencias que éste haya podido generar en los diversos sistemas. En este sentido, sería deseable disponer de fármacos capaces de resolver o minimizar la posibilidad de alteraciones, sobre todo a nivel del SNC.

Líquidos

Durante las maniobras de reanimación se procurará el mantenimiento del acceso venoso o intraóseo mediante la perfusión de líquidos. En algunos casos, es necesario aumentar la volemia, si existe hipovolemia absoluta o relativa; también en la actividad eléctrica sin pulso; cuando no aparece éste tras administrar una dosis de adrenalina, será necesaria la administración de líquidos. Es recomendable la infusión de suero salino fisiológico a dosis de entre 20-40 mL/kg. Pueden utilizarse otros, como el Ringer lactato, la albúmina o sangre. No se recomienda utilizar suero glucosado, salvo en situaciones de hipoglucemia, ya que se puede favorecer el edema cerebral.

Hipotermia

Su utilización después de la reanimación cardiopulmonar puede ser útil para proteger al SNC minimizando el riesgo de secuelas, por lo que es necesario valorar su utilidad mediante estudios que puedan comprobar su eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP. American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergence of Pediatric and Neonatal Patient. *Pediatrics* 2006; 1177: e989-1004, e1005-28, e1029-38.
- Cambra FJ, Caritg J. Reanimación cardiopulmonar en pediatría. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2080 (con más citas bibliográficas de años anteriores).
- Cambra FJ, Caritg J. Reanimación cardiopulmonar en pediatría. En: Cruz M et al. Manual de Pediatría. Madrid: Ergon, 2003. p. 947.
- European Resuscitation Council. Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005; 67: 1-189.
- Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 9: Pediatric basic life support. *Circulation* 2000; 102 (Suppl 1): 203-90.
- Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 10: Pediatric advanced life support. *Circulation* 2000: 102 (Suppl 1): 291-342.
- López-Herce J, Grupo Español de RCP Pediátrica y Neonatal. Manual de reanimación cardiopulmonar avanzada pediátrica y neonatal. Madrid: Publimed, 2004.
- López-Herce J, Grupo Español de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica y Neonatal. Manual de reanimación cardiopulmonar avanzada pediátrica y neonatal. Madrid: Publimed, 2001.
- Phillips B, Zideman D, García-Castrillo L et al. European Resuscitation Council guidelines 2000 for basic pediatric life support. *Resuscitation* 2001; 48: 223-9.
- Phillips B, Zideman D, García-Castrillo L et al. European Resuscitation Council guidelines 2000 for advanced pediatric life support. *Resuscitation* 2001; 48: 231-4.
- Ruza F, Santos García. Parada Cardíaca: Reanimación Cardiopulmonar. En: Ruza F. Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma, 2003.

27.9 Aerosolterapia

C.D. Kofman

La vía inhalatoria es la modalidad más rápida, efectiva y segura para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias. Si bien es una práctica que data de muchos siglos, sólo en los últimos 30 años la terapia inhalatoria abandonó su histórico empirismo y progresó hasta su presente nivel gracias a las actuales evidencias científicas. Esta ruta permite la llegada del fármaco directamente al sitio de acción, evitando la necesidad de utilizar la vía digestiva (donde la absorción puede ser errática o lenta) o la parenteral. La administración de fármacos por vía inhalatoria ofrece así diversas ventajas: posibilidad de utilizar dosis significativamente menores. Menor absorción del fármaco a la circulación y menor incidencia de efectos colaterales. Mayor rapidez de acción.

Se llama "aerosol" a una suspensión de partículas líquidas o sólidas muy pequeñas (menos de 100 micrones) en un medio gaseoso. Los aerosoles terapéuticos son "heterodispersos", lo cual significa que la nube de aerosol contiene un rango de partículas que varían considerablemente en su tamaño. Además, la distribución del tamaño de las partículas siempre es asimétrica (no gaussiana). Por lo tanto, un aerosol puede caracterizarse en función de una medida de tendencia central del tamaño de las mismas, el MMAD (diámetro aerodinámico mediano de masa) y una medida de dispersión, el GSD (desvío estándar geométrico).

El árbol respiratorio consta de alrededor de 23 divisiones bronquiales (véase cap. 16.1) a partir de la tráquea y, si bien las ramificaciones individuales son más pequeñas que las que las originan, la suma del área transversal de cada generación es mayor. Por lo tanto, la resistencia de la vía aérea va disminuyendo hacia los alvéolos. Esta estructura, sumada a los mecanismos de filtro nasal y la disposición anatómica de la orofaringe y la laringe, determinan que las partículas naturales suspendidas en el aire (potencialmente nocivas) tiendan a depositarse en las vías aéreas superiores y vean dificultada su penetración en las inferiores. Esto se convierte en un escollo si interesa que la medicación aerosolizada penetre en las vías aéreas distales y no sean retenidas en la vía aérea superior (paredes de la boca, lengua, orofaringe), desde donde pueden ser deglutidas y determinar los efectos adversos sistémicos.

Todos los sistemas de administración inhalatoria de fármacos son, en cierto modo, "ineficientes". Ello significa que existe un considerable desperdicio de medicación que no llega, por diversos motivos, al sitio de acción para ejercer su acción terapéutica. La Figura 27.9.1 muestra la farmacocinética de las partículas y la posibilidad de ejercer, simultáneamente, los efectos terapéuticos y los colaterales. Las proporciones en las que se distribuyen las partículas en el sistema respiratorio dependerán del tipo de método de generación y de las innumerables variables que participan de sus características de funcionamiento.

Diversos estudios han demostrado que la deposición pulmonar en los niños es relativamente más baja que en los adultos y que, correlaciona directamente con la edad, a la vez que el depósito orofaríngeo disminuye con el crecimiento, principalmente a causa de los cambios anatómicos de la vía aérea y del patrón respiratorio. Es interesante hacer notar que, cuando la administración se corrige para peso corporal y se expresa como porcentaje de dosis nominal por kilo de peso, la dosis pulmonar es similar, independientemente de la edad.

Se mencionan en el presente capítulo los factores que rigen el movimiento de las partículas en las vías aéreas, señalándose especialmente las características que, en los niños pequeños, determinan una dificultad aún mayor para el uso de una ciertamente complicada técnica de administración. Posteriormente se enumeran los diferentes métodos de generación actualmente disponibles para uso medicinal, señalándose los mecanismos de funcionamiento, sus indicaciones, ventajas y desventajas.

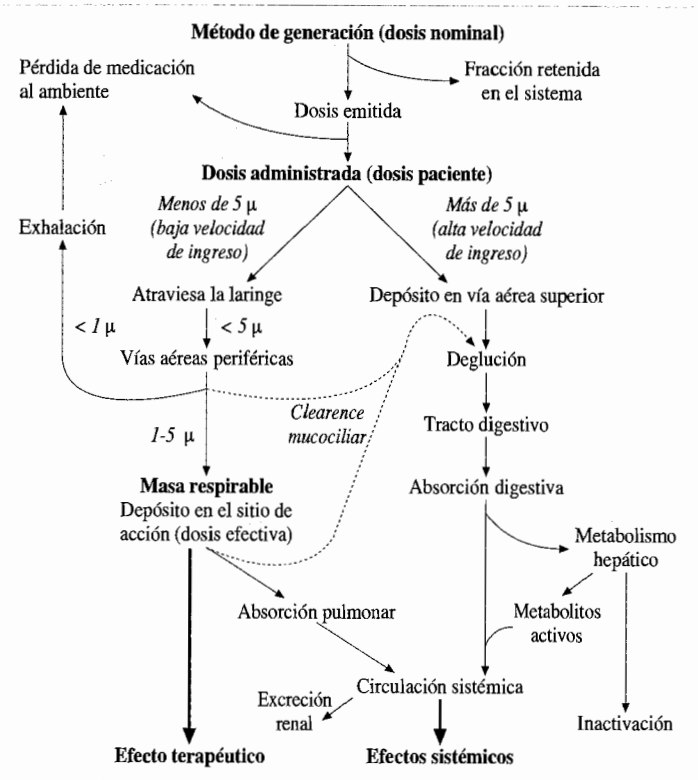


Figura 27.9.1. Esquema general de distribución de las partículas aerosolizadas.

MOVIMIENTO DE PARTÍCULAS EN LAS VÍAS AÉREAS

El movimiento de partículas está regido por dos tipos de factores: los intrínsecos del aerosol y los inherentes al paciente.

Factores intrínsecos del aerosol

El comportamiento aerodinámico de las partículas en el sistema respiratorio está regido principalmente por:

Tamaño. El diámetro de las partículas es el factor más importante para determinar su posibilidad de ingreso a la vía aérea inferior y la llegada al sitio de acción. Las partículas muy pequeñas (menores de 1 micrón) tienen una baja capacidad de transporte de medicación y una alta probabilidad de ser exhaladas al ambiente sin alcanzar el receptor. Las que son muy grandes (mayores de 5 micrones) presentan una alta tendencia a la aglomeración y a impactarse rápidamente en la vía aérea superior, asociándose, por ende, a la posibilidad de generar efectos sistémicos. Las partículas de tamaño intermedio, comprendidas entre 1 y 5 micrones son las llamadas "ideales" y las que, a través de mecanismos de depósito tales como la sedimentación y la difusión, pueden alcanzar con mayor probabilidad las paredes de las vías aéreas distales. Las partículas ideales constituyen la "masa respirable" de un aerosol, que puede determinarse mediante estudios *in vitro*. Para la administración de partículas a las vías periféricas se preferirá el sistema que proporcione un aerosol con un MMAD pequeño (idealmente, menor a 3 micrones) y con un GSD estrecho (idealmente, menor a 1,22 micrones). En un reciente estudio *in vitro*, se estimó un MMAD óptimo de 2,4 micrones para las partículas nebulizadas en lactantes.

Velocidad de ingreso. Cuando las partículas ingresan al organismo a gran velocidad, la probabilidad de depósito en las vías aéreas superiores será mayor. Por el contrario, cuando lentamente se "montan" sobre el flujo laminar inspiratorio, son transportadas hacia las generaciones bronquiales más pequeñas.

Carga electrostática. Las influencias de atracción y repulsión por la carga eléctrica pueden darse entre las partículas entre sí, o entre éstas y las paredes de las vías aéreas o de los espaciadores.

Hidrofilia. Es la propiedad de las partículas de aumentar su tamaño cuando se encuentran en un medio saturado de agua, como es la vía aérea.

Factores inherentes al niño

Características especiales del niño que recibe un aerosol medicinal pueden influir en el depósito de las partículas:

Patrón respiratorio. La colaboración para contener la inspiración permite aumentar el tiempo de residencia de las partículas en las vías aéreas y, por ende, incrementar la sedimentación de medicación. A la inversa, los pacientes no cooperadores y los taquipneicos, presentan una posibilidad de depósito inferior. Con los nebulizadores o los aerosoles presurizados más espaciador con máscara facial el paciente debe respirar simplemente a su volumen corriente. Con los demás, el paciente debe cooperar adecuadamente: con los espaciadores con pieza bucal la inhalación debe ser lenta y profunda mientras que con los inhaladores de polvo seco la inspiración debe tener un flujo inspiratorio considerable.

Geometría del árbol bronquial. En los pacientes con obstrucción bronquial, los sectores menos ventilados reciben un número menor de partículas y el patrón de depósito es más irregular, con predominio central sobre el periférico.

Por diversos motivos, en los lactantes y niños pequeños, la administración de aerosoles es aún más dificultosa que en edades mayores: hasta los 3 ó 4 años, los niños no desarrollan una comprensión suficiente como para entender el uso correcto de la pieza bucal. En consecuencia, la máscara facial debe ser utilizada como interfase entre el sistema generador y el paciente. Los lactantes respiran predominantemente por la nariz, por lo cual el filtro de las vías aéreas superiores es relevante. El tamaño estrecho de las vías aéreas superiores e inferiores determinan una distribución de las partículas más central y menos periférica. Los lactantes suelen presentar secreciones en las vías respiratorias capaces de retener las partículas.

El patrón respiratorio de los niños pequeños afecta a la penetración distal, ya que respiran a una mayor frecuencia y con menores volúmenes corrientes y flujos. Asimismo, no pueden contener la respiración por lo que ofrecen menos tiempo al mecanismo de sedimentación. La posibilidad de presentar ritmo respiratorio irregular e hipopneas es frecuente en los lactantes. Ello aumenta la variabilidad entre las dosis administradas. Muchos lactantes lloran durante la administración de la medicación aerosolizada por aprensión al ruido del nebulizador o a la máscara facial, lo cual afecta a la penetración distal de las partículas. Durante el llanto la inspiración es corta y rápida y la relación inspiración/espiración está disminuida. En consecuencia, hay mayor probabilidad de depósito de partículas en las vías aéreas superiores. Provoca controversia hoy en día, si la *administración durante el sueño* tranquilo puede ser una alternativa válida en aquellos niños que lloran sistemáticamente durante la administración de la aerosolterapia. Bastantes padres encuentran dificultades para una adecuada *colocación de la máscara facial.* Existen diversos estudios que han demostrado la importancia de una correcta colocación de la máscara facial, como prerrequisito para una adecuada administración de aerosoles en niños que respiran a volumen corriente. Cuando la máscara de un nebulizador está separada sólo 1 cm de la cara, la dosis administrada disminuye más de un 50%. El impacto de una mala adaptación de la máscara es mayor aún cuando se consideran los inhaladores de dosis medida y espaciadores. Problemas de adaptación de la máscara facial en lactantes producen también aumento en la variabilidad día a día de las dosis administradas.

GENERACIÓN DE PARTÍCULAS AEROSOLIZADAS

Los tres métodos de aplicación más comunes son los nebulizadores, los inhaladores de dosis medida y los inhaladores de polvo seco.

Nebulizadores

Transforman un medio líquido (la solución nebulizada) en un gas (aerosol). Son los sistemas de administración más antiguos de los actualmente disponibles. Debido a que su utilización es altamente intuitiva, su popularidad sigue siendo elevada. Según el método de generación de partículas existen, a su vez, dos tipos de nebulizadores: jet y ultrasónicos.

Nebulizadores tipo jet. Constan de una fuente de gas (aire comprimido u oxígeno) y una pipeta nebulizadora. El flujo del gas ejerce una presión negativa en un canal estrecho de la pipeta (efecto Venturi), que succiona el líquido del reservorio y lo impulsa contra una placa impactadora donde se fragmenta en partículas microscópicas que luego son llevadas por la corriente de gas hacia el exterior (Fig. 27.9.2). Existen distintos tipos de pipetas nebulizadoras: a) los sistemas convencionales (cerrados) administran el aerosol en forma constante, tanto en la inspiración como en la espiración. Son aptos para administrar broncodilatadores. b) Las pipetas de diseño más moderno, con entradas colaterales de aire (abiertas) brindan una mejor dispersión de tamaño de partículas, aumentando la "masa respirable" y, mediante un sistema de válvulas, disminuyen la pérdida de partículas al ambiente durante la espiración. Son indicadas para administrar medicaciones de alto costo (p. ej., antibióticos, alfa dornasa). Están contraindicados en niños menores de 6 meses, quienes tienen un bajo volumen corriente, que no excede el producido por el nebulizador y no permite la entrada del aire ambiental. c) Las pipetas con dosímetro sólo administran el fármaco durante pocas inspiraciones, permitiendo conocer mejor la dosis emitida. Se utilizan exclusivamente para administrar agentes broncoconstrictores en las pruebas de provocación bronquial.

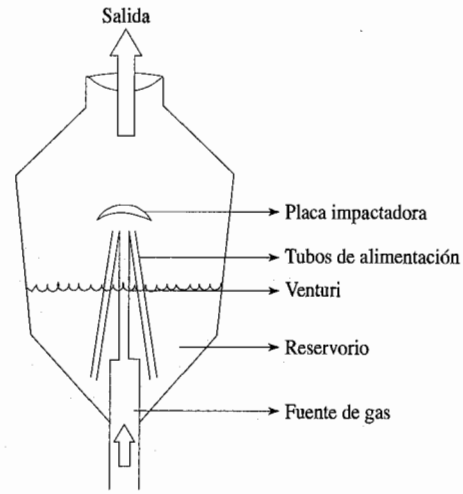


Figura 27.9.2. Esquema de nebulizador tipo jet.

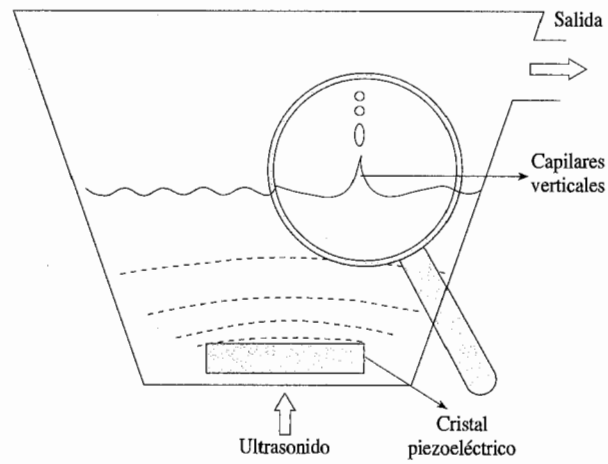


Figura 27.9.3. Esquema de nebulizador ultrasónico.

Nebulizadores ultrasónicos. La medicación y el diluyente colocados en el reservorio para la medicación se encuentran expuestos a las influencias de un cristal piezoeléctrico, que vibra millones de veces por segundo cuando es estimulado por ondas de ultrasonido. En la superficie del líquido se forman los "capilares verticales", zonas inestables donde se fragmentan las partículas. Una corriente de aire generada por un pequeño ventilador interno las arrastra hacia la salida del sistema (Fig. 27.9.3).

En ambos tipos de nebulizadores, las partículas grandes impactan en las paredes internas del equipo, coalescen y vuelven a caer en el reservorio para ser "renebulizadas". Una cantidad fija de líquido es retenida en el sistema, constituyendo el volumen residual. Éste varía según el diseño del nebulizador y puede representar un porcentaje significativo de desperdicio cuando el volumen de llenado es escaso. A medida que progresa la nebulización, la evaporación del agua determina un efecto de concentración progresiva de soluto en el reservorio del sistema. Existen dos tipos diferentes de salidas para los nebulizadores: la *máscara facial* (para pacientes no cooperadores) o la *pieza bucal*. Esta última es la preferible cada vez que sea posible dado que disminuye la acción de filtro nasal, tiene menor volumen residual y evita el depósito de medicación en la piel y los ojos, algo importante cuando se utilizan anticolinérgicos o corticoides inhalados por tiempo prolongado. Por otra parte, como se mencionó, la dosis administrada disminuye notablemente si la máscara no está adosada firmemente a la cara.

Rendimiento del nebulizador. Influyen diversos factores: *flujo de gas* (en nebulizadores jet). A mayor flujo, aumenta la "masa respirable" y disminuye el tiempo de la nebulización. Velocidades de gas elevadas posibilitan usar un volumen de llenado mayor y disminuir el desperdicio de medicación, sin prolongar el tiempo del procedimiento. Es común observar un bajo rendimiento de los nebulizadores por el uso de compresores inadecuados. Los equipos comerciales generan flujos fijos, a la vez que existe una gran variabilidad entre los diferentes modelos disponibles e, incluso, entre equipos de la misma marca, especialmente por el desgaste que se produce con el uso prolongado. *Conformación de la pipeta nebulizadora* (en nebulizadores jet). Idealmente debería tener un tamaño suficiente para el volumen de llenado apropiado, un reservorio de forma cónica que minimice el volumen residual al finalizar la nebulización, un sistema Venturi de gran presión negativa que reduzca el tamaño de las partículas y acorte el tiempo del procedimiento, y la posibilidad de generar aerosol aun durante el uso de la pipeta en posición inclinada. *Propiedades físicas de la sustancia a nebulizar:* las soluciones (salbutamol), son más fáciles de aerosolizar que las suspensiones (corticoides inhalados, antibióticos). Los nebulizadores ultrasónicos no están recomendados para administrar estas últimas. *Temperatura y humedad ambientales:* la posibilidad de evaporación al ambiente aumenta cuando el clima es cálido y seco, disminuyendo la eficacia. *Tiempo de nebulización:* la duración óptima de una nebulización es hasta que deja de producirse la nube de aerosol. Es frecuente que los niños abandonen el procedimiento antes que finalice realmente y no reciban el total de la dosis prescrita. Los nebulizadores ultrasónicos dispensan la medicación en menos tiempo que los nebulizadores tipo jet. *Limpieza y antigüedad del equipo:* la presencia de cristales o detritus residuales en las pipetas suele determinar una disminución significativa del rendimiento. Lo mismo puede ocurrir cuando el envejecimiento de los materiales determina deformaciones.

Estudios con radioisótopos demostraron que la cantidad de aerosol que alcanza los pulmones de los niños a partir de nebulizadores oscila entre 0,5 y 12% de la dosis nominal. Ello se debe a la considerable pérdida de partículas al ambiente durante la espiración y al volumen residual retenido. A pesar de esta "ineficiencia", los nebulizadores son sistemas eficaces para el tratamiento de distintas enfermedades respiratorias. Entre sus principales *ventajas* se cuenta la posibilidad de utilizar simultáneamente fracciones elevadas de oxígeno inspirado (solo los jet), por lo cual están especialmente indicadas en los cuadros de obstrucción bronquial aguda, moderada o grave. Además, pueden emplearse en pacientes no colaboradores (niños muy pequeños o sujetos con alteraciones de la conciencia). Sin embargo, cuando no se higienizan en forma apropiada es posible que se conviertan en fuente de sobreinfección. Un nebulizador contaminado puede ser vector de infecciones tanto intra como extrahospitalarias de microorganismos gramnegativos, virus sincitial respiratorio, adenovirus, tuberculosis. Asimismo, la administración de nebulizaciones consume un tiempo relativamente largo (10 a 15 minutos) y requiere equipos costosos e incómodos para su traslado fuera del domicilio, todo lo cual conspira contra el óptimo cumplimiento de los tratamientos prolongados.

En años recientes se desarrollaron nebulizadores de novedosa tecnología: la vibración de una malla multiperforada que genera una nube de aerosol a partir de un reservorio que no requiere diluyente. Estos sistemas son útiles, tanto para soluciones como para suspensiones, tienen un volumen residual ínfimo y administran una dosis pulmonar mayor en menos tiempo. Tienen especial utilidad para administrar medicaciones de alto costo.

Inhaladores de dosis medida (IDM)

Son dispositivos que contienen el ingrediente activo junto con propelentes dentro de un envase metálico sellado a alta presión. El producto puede ser emitido a través de un orificio, cada vez que la recámara (25 a 100 μL) se pone en contacto con la atmósfera y se equilibran las presiones. Gracias al diseño especial de la válvula, el volumen expulsado en cada oportunidad es fijo y reproducible, generando una nube o pluma que presenta características especiales. En los primeros centímetros, las partículas son de gran tamaño y viajan a una enorme velocidad, superando los 25-30 metros por segundo. A medida que continúa desarrollándose la fricción con el aire, determina una considerable disminución del tamaño y velocidad de las partículas. Sin embargo, al frente de la pluma siempre se encuentran partículas muy grandes (más de 100 micrones) y veloces, que impactan balísticamente contra la primera superficie perpendicular y jamás penetran en las vías aéreas intratorácicas. Los propelentes modernos usados en la actualidad, los hidrofluoroalcanos (HFC-134a, HFC-227), se han desarrollado como sustitutos de los clorofluorocarbonos (CFC), los cuales estarán prohibidos a partir del año 2012 debido a modificaciones del Protocolo de Montreal. No solamente tienen menor efecto deletéreo sobre la capa de ozono, sino que permiten generar aerosoles con menor MMAD y GSD (aerosoles ultrafinos).

El uso correcto de un aerosol presurizado en forma directa (sin intermediarios) requiere pasos difíciles de ser llevados a cabo sin errores en la edad pediátrica. Entre ellos, la coordinación necesaria entre la opresión del canister y la inhalación es la más complicada. Aun cuando la maniobra realizada sea correcta, la fracción efectiva depositada no supera el 20% de la dosis nominal. Otro gran inconveniente de la administración directa es la elevada deposición orofaríngea de la medicación, y la mayor absorción sistémica, lo cual disminuye el índice terapéutico. Para evitar los mencionados problemas de los inhaladores de dosis medida, se idearon dos tipos de alternativas: el autohaler y los intermediarios.

Autohaler. Es un aerosol presurizado diseñado especialmente para reducir la necesidad de coordinación "mano-boca" por parte del paciente ya que, gracias a un ingenioso mecanismo interno de resortes y válvulas, detecta el momento de la inspiración del paciente y, en el mismo instante, actúa el bidón para liberar la medicación. Sin embargo, no evita la alta proporción de depósito orofaríngeo que presentan los IDM convencionales.

Intermediarios. Son elementos que se interponen entre el IDM y el paciente. Evolucionaron en las últimas décadas, desde simples *espaciadores* que sólo ponían distancia entre uno y otro, hasta sofisticados dispositivos, que tienen un impacto decisivo en la administración de aerosoles, especialmente en los niños. El primer beneficio de los espaciadores es permitir que las grandes y rápidas partículas que salen del aerosol presurizado se desaceleren y reduzcan su tamaño. Disminuye así la deposición inercial en la orofaringe por lo cual el índice terapéutico se incrementa notablemente, produciéndose una menor absorción sistémica e incidencia de efectos adversos. Los *espaciadores simples* sin válvulas siguen requiriendo cierta coordinación entre el accionamiento del IDM y la inspiración con estos dispositivos. Se ha demostrado la afectación de la deposición durante el uso no sincrónico con la inhalación. La adición de *válvulas* a los espaciadores permitió reducir completamente los problemas de coordinación entre el accionamiento del IDM y la inspiración. Se convierten así en cámaras de contención del aerosol, donde las partículas permanecen en suspensión un tiempo breve pero suficiente hasta que el paciente produzca la inhalación. Por lo tanto, las aerocámaras son útiles aun si el accionamiento del IDM se produce durante la espiración. Más aún, las *aerocámaras con máscara facial* permiten utilizar los IDM en pacientes no cooperadores que respiran sólo a volúmenes corrientes (niños pequeños o con trastornos neurológicos), o pacientes con obstrucción bronquial de moderada a severa. Se ha demostrado que los RN, especialmente los prematuros, tienen dificultad para generar una presión negativa suficiente como para abrir las válvulas de las

Cuadro 27.9.1. Ejemplos de intermediarios y sus características más sobresalientes

Marca	*Volumen (cc)*	*Válvulas*
Aerochamber	145	2
Babyhaler	350	1
Volumatic	750	1
Optichamber	218	2
Nebuchamber*	250	2
Vortex	200	2

*Metálico (no electrostático).

aerocámaras y que en ellos sería preferible el uso de espaciadores sin válvulas. También existen aerocámaras con salida adaptable a tubos de traqueostomías y endotraqueales de pacientes en asistencia respiratoria mecánica. Las aerocámaras, además, permiten una mayor evaporación del propelente y mayor atrapamiento de los excipientes del aerosol (especialmente del ácido oleico). Ello aumenta considerablemente la masa de partículas pequeñas, la distribución periférica de la medicación y los resultados terapéuticos.

Se ha determinado que la deposición pulmonar a partir de un aerosol presurizado y una aerocámara aumenta con la edad, siendo de 16,4, 28,2 y 41,8% de la dosis nominal en menores de 4, entre 4 y 8 y en mayores de 8 años respectivamente. Sin embargo, diversos factores pueden afectar a la dosis pulmonar. Entre ellos, el volumen del espaciador, la forma, el material de construcción, el diseño de las válvulas, la aplicación de una o de múltiples dosis simultáneas, la demora entre el accionamiento del aerosol presurizado y la inhalación, el tratamiento para disminuir la carga electrostática.

El diseño de los *intermediarios disponibles* es sumamente variable, existiendo gran cantidad de modelos que difieren en tamaño, número y disposición de las válvulas, materiales de las paredes y de las máscaras, orientación de la pluma, sistemas audibles de detección de flujos inspiratorios inadecuados, etc. (Cuadro 27.9.1). En numerosas oportunidades, especialmente en pacientes de escasos recursos económicos, se utilizan materiales reciclados, como espaciadores sin válvulas, tales como botellas y vasos plásticos, envases de sueros. Sin embargo, los espaciadores sin válvulas no han demostrado eficacia clínica y eficiencia similares a las aerocámaras convencionales. Se ha comprobado que el lavado periódico de los intermediarios plásticos con detergentes reduce el efecto de la carga electrostática y aumenta el aporte de medicación. Si bien la mayoría de las aerocámaras son fabricadas con plástico común, existen otras de teflón o plásticas con tratamiento antielectrostático.

Inhaladores de polvo seco (IPS)

Administran la medicación en forma de partículas sólidas previamente micronizadas, empleando como fuente de energía el propio flujo inspiratorio del paciente. Todos los sistemas de polvo seco constan de: recámara donde se sitúa una cantidad conocida de partículas. Mecanismo aerodinámico de formación del aerosol. Mecanismo de desagregación. Adaptador para la boca del paciente. Cubierta protectora de polvo y humedad. La medicación, por lo general, se almacena como polvo sólido adsorbido a excipientes, que suelen ser macropartículas (80 micras) de lactosa u otros azúcares inertes.

Los primeros IPS desarrollados fueron de una sola dosis (Rotahaler® o Spinhaler®) que deben ser recargados con cápsulas individuales para cada inhalación. Los diseños más modernos son "multidosis" (Turbuhaler®, Diskus®, Diskhaler®, Clickhaler®, Easyhaler®), ya que contienen la medicación en algún tipo de reservorio, a partir del cual se llena la recámara y pueden ser empleados muchas veces (60 a 200) antes de descartarse. El paciente debe desarrollar una maniobra inspiratoria vigorosa (30 a 60 litros por segundo) desde el final de una espiración forzada. El flujo así generado, a través de un efecto Bernoulli, produce la desagregación de las macropartículas y la salida de la medicación desde el sistema hacia las vías respiratorias. Este hecho determina automáticamente que la coordinación está asegurada para este tipo de dispositivos. Sin embargo, si erróneamente el paciente espira dentro del sistema, la humedad en su interior puede afectar posteriormente al funcionamiento del inhalador. Los pacientes muy pequeños (menores de 4 a 7 años), los que presentan alguna debilidad muscular y los muy obstruidos, no son capaces de generar los flujos necesarios para poder accionar este tipo de inhaladores.

Los sistemas de IPS más utilizados en la actualidad son el Turbuhaler® y el Diskus®. Debido a que presentan un adecuado diámetro aerodinámico mediano de masa, tienen aceptable fracción efectiva administrada (29,1% de la dosis nominal en niños de 6 a 16 años de edad). No obstante, el alto flujo inicial requerido para dispersar las partículas crea un efecto balístico que aumenta el depósito en la vía aérea superior. Por ello, el índice terapéutico de estos dispositivos es inferior a los IDM + aerocámara. Es muy frecuente observar errores en la técnica de administración con los IPS, pero generalmente se deben a la instrucción deficitaria por parte del médico que trata.

INDICACIONES DE LA AEROSOLTERAPIA

Pueden ser propiamente terapéuticas o bien diagnósticas.

Indicaciones terapéuticas

Para la administración de: broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta (salbutamol, terbutalina, clembuterol, fenoterol, etc.) en la crisis asmática (véase cap. 16.12), FQ u otras entidades que cursan con obstrucción bronquial aguda reversible. Broncodilatadores simpaticomiméticos de acción prolongada (salmeterol, formoterol) en el tratamiento de sostén del asma persistente de moderado o grave. En general, se asocian a los corticoides inhalados y no se utilizan aisladamente. Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio, tiotropio) como broncodilatadores coadyuvantes en el asma y la bronquitis crónica. Corticoides inhalados (fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona, ciclesonida) en el tratamiento de sostén del asma persistente, la displasia broncopulmonar, la laringitis y la FQ. Cromoglicato disódico y nedocromilo en el tratamiento de sostén del asma. Antibióticos (aminoglucósidos) en FQ y bronquiectasias. Amfotericina B en ciertas micosis pulmonares. ADNasa (alfa dornasa) como mucolítico en la FQ. N-acetilcisteína como mucolítico en FQ, bronquitis crónica y bronquiectasias. Antivirales (ribavirina y otros) en determinados casos de bronquiolitis por VSR y por virus influenza. Pentamidina en la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes inmunosuprimidos. Surfactante exógeno para el tratamiento del síndrome de membrana hialina del RN y para el síndrome de distrés respiratorio del adulto. Terapia génica a través de vectores virales o liposomas en la FQ (véase cap. 3.3). Fármacos administrados por vía inhalatoria para acción sistémica: insulina, hormona antidiurética o factores de la coagulación (en etapa de desarrollo).

Indicaciones diagnósticas

Se pueden mencionar: evaluación de la respuesta broncodilatadora (véase cap. 16.2) en las pruebas de función pulmonar (salbutamol). Gammagrafía de ventilación pulmonar (Tc^{99}, Xe^{133}). Evaluación del aclaramiento mucociliar (Tc^{99}). Estudios de provocación bronquial (metacolina, histamina, alergenos, agua destilada, solución salina hipertónica). Inducción de esputo para estudios bacteriológicos o control no invasivo de actividad inflamatoria bronquial (solución salina hipertónica). Estudios de permeabilidad epitelial (DTPA + Tc^{99}).

En conclusión, cada uno de los métodos de generación de aerosoles tiene sus ventajas y desventajas. Se indican las principales:

Ventajas de los nebulizadores: no requieren coordinación ni colaboración por parte del niño (son eficaces respirando a volumen corriente). Pueden suministrarse a cualquier edad y a pacientes no cooperadores. Permiten administrar medicaciones no disponibles con otros métodos. Es posible utilizar dosis elevadas de medicación y ajustar las dosis en forma más flexible. En caso de ser compatibles, dos medicaciones pueden ser administradas conjuntamente. Posibilitan el aporte simultáneo de oxígeno, lo cual los hace especialmente útiles en el tratamiento de pacientes con obstrucción bronquial aguda intensa e hipoxemia. Los ultrasónicos son silenciosos y más "amigables" con los niños pequeños. Son más rápidos que los nebulizadores jet. Algunos diseños modernos son pequeños

y portátiles. *Desventajas:* requieren un equipo voluminoso, resultando dificultosa su utilización fuera del domicilio, así como varios minutos para la preparación y la administración, lo cual va en contra del cumplimiento de tratamientos prolongados. Costo elevado de los equipos. Se pueden contaminar y ser vectores de sobreinfecciones extra o intrahospitalarias. Los niños pequeños rechazan frecuentemente el procedimiento por temor a la máscara facial o al ruido del equipo. No todas las medicaciones están disponibles en forma de solución. Las suspensiones no se nebulizan tan fácilmente. Amplia variabilidad de funcionamiento según múltiples factores. Los ultrasónicos son más costosos y suelen tener mayor MMAD que los tipo jet, requieren una higiene más cuidadosa y pueden degradar las moléculas de los fármacos administrados.

Ventajas de los inhaladores de dosis medida: rápidos. Compactos y portátiles. No requieren preparación de la medicación. Alta reproductibilidad de la dosis emitida. *Desventajas:* requieren extrema coordinación entre la actuación y la inspiración. No pueden indicarse a menores de 10 años de edad o a pacientes no cooperadores. Presentan alto grado de depósito orofaríngeo de medicación (bajo índice terapéutico). Es difícil determinar las dosis remanentes. Los propelentes clorofluorocarbonados dañan la capa de ozono. No todas las medicaciones están disponibles. Poca flexibilidad para ajuste de dosis.

Ventajas de los inhaladores de dosis medida + aerocámara: menor depósito orofaríngeo de las partículas de gran tamaño, manteniendo una adecuada penetración en vías aéreas distales (mejor índice terapéutico que el aerosol presurizado solo). Reducen la necesidad de coordinación del paciente. Permiten la utilización del inhalador de dosis medida a cualquier edad e inclusive a pacientes ventilados o traqueostomizados. *Desventajas:* menor comodidad de transporte que el aerosol presurizado solo. Costo adicional. La inhalación puede ser complicada para algunos pacientes. El uso incorrecto reduce la dosis efectiva.

Ventajas de los inhaladores de polvo seco: rápidos. Compactos y portátiles. Se activan con la respiración. No requieren coordinación extrema. Índice terapéutico adecuado. No usan propelente. No dañan la capa de ozono. Los más nuevos tienen contador de dosis remanentes. *Desventajas:* requieren cierta coordinación y considerable flujo inspiratorio. No puede ser indicados a menores de 5-7 años de edad. Tienen alto depósito orofaríngeo. En algunos pacientes provocan tos por la inhalación de partículas de lactosa. No todas las medicaciones están disponibles. Algunos dispositivos (unidosis) requieren preparación previa del sistema.

Para el tratamiento de las afecciones respiratorias se preferirá la vía inhalatoria. Si se desea dirigir las partículas de un fármaco a una zona específica del árbol respiratorio, es imprescindible conocer los diversos aspectos inherentes al comportamiento aerodinámico que presentan según el método de generación, geometría del árbol bronquial, edad del paciente, colaboración. Así, por ejemplo, se preferirá un método generador de partículas predominantes muy pequeñas para alcanzar alvéolos; de tamaño intermedio para una distribución más uniforme en el árbol bronquial; o de un diámetro más grande para su depósito preponderante en laringe o tráquea. Hay que tener presente que, si el MMAD es muy pequeño, una considerable cantidad de partículas no se depositarán en las vías aéreas sino que alcanzarán los sacos alveolares, donde probablemente no ejerzan su acción terapéutica y sí puedan absorberse al lecho vascular pulmonar y aumentar los efectos colaterales. Siempre se preferirá aquel método que brinde el mejor índice terapéutico. Muchos elementos pueden guiar al clínico en la elección del sistema para un paciente específico. Entre ellos se tienen en consideración la disponibilidad de la medicación para el sistema elegido, la patología que motiva la indicación, la facilidad de uso, el costo, el índice terapéutico previsto, los posibles efectos colaterales, etc. La selección del sistema a utilizar dependerá de la experiencia del médico actuante y de las consideraciones del paciente y su familia. En todos los casos, el profesional deberá instruir cuidadosamente el procedimiento correcto y supervisarlo en las consultas periódicas. Debe tenerse presente que, en muchas ocasiones, errores relacionados con la técnica de administración inhalatoria son causas exclusivas o concurrentes del fracaso del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amirav I, Newhouse MT. Treatment failures in children with asthma due to inappropriate use of turbuhaler. *J Pediatrics* 2002; 140: 483.
- Amirav I, Balanov I, Gorenberg M et al. Nebulizer Hood Compared to Mask in Wheezy Infants: Aerosol Therapy Without Tears! *Arch Dis Child* 2003; 88: 719-23.
- App EM, Baran D, Dab I et al. Dose-finding and 24-h monitoring for efficacy and safety of aerosolized Nacystelyn in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 19: 294-302.
- Cripps A, Riebe M, Schulze M et al. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2000; 94 (Suppl B): S3-9.
- De Boeck K, Proesmans M, Mortelmans L et al. Mucociliary transport using 99mTc-albumin colloid: a reliable screening test for primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2005; 60: 414-7.
- Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care* 2002; 47: 1406-16.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR et al. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2005; 127: 335-71.
- Esposito-Festen JE, Ates B, van Vliet FJ et al. Effect of a facemask leak on aerosol delivery from a pMDI-spacer system. *J Aerosol Med* 2004; 17: 1-6.
- Everard ML. Inhalation therapy for infants. *Adv Drug Delive Rev* 2003; 55: 869-78.
- Janssens HM, De Jongsten JC, Hop WC et al. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants. *Chest* 2003; 123: 2083-8.
- Janssens HM, van der Weil EC, Verbraak TFM et al. Aerosol therapy and the facemask seal. *Pediatrics* 2001; 108: 389-94.
- Kofman CD. Aerosolterapia. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2080 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Kofman CD, Berlinski A, Zaragoza S. Aerosol therapy for Pediatric Outpatients. *J Respir Care Practic* 2004; 26.
- Mallol J, Aguirre V, Hernández L. Carga electrostática basal en espaciadores plásticos de uso común con inhaladores de dosis medida. *Bol Med Hos Inf Med* 2001; 58: 229-33.
- Schuepp KG, Straub D, Moller A et al. Deposition of aerosols in infants and children. *J Aerosol Med* 2004; 17: 153-6.
- Schuepp KG, Jauernig J, Janssens HM et al. In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants. *J Aerosol Med* 2005; 18: 225-35.

27.10 Hemoterapia

M. Crespo, C. Rey

Las transfusiones de productos hemáticos constituyen un tratamiento que proporciona grandes beneficios cuando su indicación es correcta. Los avances en los cuidados intensivos, la oxigenación extracorpórea con membrana, la cirugía cardíaca con *bypass* y el tratamiento de enfermedades malignas y hemoglobinopatías, han hecho que las transfusiones sean cada vez más utilizadas en neonatos y niños. En España se transfunden más de 2 millones de componentes sanguíneos cada año. Sin embargo, también conllevan riesgos importantes, por lo que nunca se deben administrar sin una indicación precisa. Hay una amplia variedad de hemoderivados, siendo los más utilizados: concentrado de hematíes, plasma fresco congelado, plaquetas, crioprecipitado y granulocitos. Por centrifugación lenta de la sangre se obtiene concentrado de hematíes y plasma rico en plaquetas. De este último producto se consigue concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado. Los crioprecipitados derivan de plasma fresco congelado. La mayoría de los hemoderivados empleados en la clínica son de origen humano.

RECOMENDACIONES GENERALES

La sangre completa y los hemoderivados sólo se utilizarán cuando los beneficios superen de manera evidente los riesgos. En cualquier caso, su empleo ha de considerar los objetivos esenciales de eficacia y seguridad. Esta última exige la compatibilidad de los hematíes con cualquier anticuerpo preexistente en la circulación del niño receptor. Otros hemoderivados –plasma fresco congelado, plaquetas– también contienen anticuerpos y se debe considerar su compatibilidad con los eritrocitos del receptor. La hemoterapia ha de basarse en la aplicación de productos destinados a suplir los componentes específicos deficitarios, es decir, aportando al enfermo selectivamente los factores sanguíneos que necesita. La tecnología actual ha reducido significativamente el riesgo de transmitir infecciones y el de desencadenar reacciones agudas.

La sangre entera o completa sirve para aumentar la capacidad de transporte del oxígeno y para expandir el volumen. También el concentrado de eritrocitos aumenta la capacidad de transporte de oxígeno, considerándose en general suficiente la tasa de hemoglobina de 7 g/dL para la adecuada oxigenación. El concentrado de plaquetas reduce la incidencia de hemorragias, situándose en 10.000 plaquetas/μL el umbral para la transfusión profiláctica, salvo en el caso de técnicas invasivas. El plasma fresco congelado contiene factores procoagulantes y diversas proteínas plasmáticas que se mantienen estables (fibrinógeno, antitrombina, albúmina, proteínas C y S). Los crioprecipitados contienen fibrinógeno, factor VIII y factor de von Willebrand.

Cualquier componente de la sangre que se transfunda, excepto los granulocitos, debería estar *deplecionado de leucocitos* (menos de 5 x 10^6 leucocitos por unidad). La eliminación de la capa leucoplaquetaria durante la obtención de los productos sanguíneos elimina hasta un 80% de leucocitos. Los filtros de tercera generación eliminan un 99,9%. De esta forma disminuyen problemas como reacciones febriles, aloinmunización, refractariedad plaquetaria, enfermedad del injerto contra el huésped, dificultad respiratoria y algunas infecciones. Los componentes sanguíneos deberían ser *irradiados* antes de ser transfundidos, especialmente en casos de transfusión intrauterina, inmunodeficiencia congénita, trasplante de médula ósea, enfermedad de Hodgkin, prematuros de menos de 1.200 g, transfusión de plaquetas HLA compatibles y receptores de donaciones de un familiar consanguíneo. Las plaquetas deberían ser ABO y RhD idénticas con el receptor.

Todos los componentes deberían administrarse con un sistema de infusión hematológica que incorpore un *filtro* de 170-200 micras, aunque es preferible la filtración antes del almacenamiento. En pacientes inmunocomprometidos con serología negativa para CMV se deben administrar productos hemáticos negativos para este virus.

CONCENTRADO DE HEMATÍES Y SANGRE TOTAL

Son útiles cuando se precisa aumentar los niveles de hemoglobina para mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos. El concentrado de hematíes es el producto indicado, quedando el uso de *sangre completa* restringido a casos excepcionales de choque hipovolémico grave por hemorragia masiva (mayor del 30% de la volemia), aunque incluso en estos casos puede ser preferible el uso de concentrado de hematíes, plaquetas y plasma. Otra indicación para la sangre completa es la exanguinotransfusión en neonatos aunque en los últimos tiempos se prefiere utilizar plasma más eritrocitos con hematocrito del 50-60%.

No existen unos criterios definidos para la *indicación de una transfusión*. En condiciones normales, se podrían posponer hasta cifras de Hb de 7,0 g/dL. Sin embargo, la decisión de transfundir un concentrado de hematíes no depende solamente de una cifra de Hb, sino de otros factores clínicos. Así, la anemia aguda y la hipoxemia causada por problemas respiratorios no toleran cifras tan bajas de Hb como la anemia crónica. Tras una hemorragia aguda, las cifras de hemoglobina pueden ser normales pero, al cabo de unas horas, debido a la hemodilución, descenderán a valores que reflejen la verdadera intensidad del sangrado. Los niños con una cardiopatía congénita cianótica necesitan cifras de hemoglobina entre 14 y 16 g/dL. En las primeras 24 horas de vida, una hemoglobina inferior a 12 g/dL es criterio de transfusión. Estudios recientes demuestran que los criterios más restrictivos para la transfusión de eritrocitos presentan ventajas para la salud de los pacientes, si se excluyen los cardiópatas. Además, aquellos hospitales que utilizan productos hemáticos siguiendo protocolos establecidos realizan menos transfusiones sin diferencias en mortalidad o estancia hospitalaria. La transfusión de hematíes como expansor del plasma, para mejorar el estado general de un niño o para prevenir una posible anemia intraoperatoria, no constituyen indicaciones correctas. Para la toma de decisiones acerca de transfundir a un niño anémico se ha de valorar la presencia de manifestaciones clínicas del síndrome anémico, tasa de Hb (en g/dL) y de valor hematocrito, carácter agudo o de presentación larvada de la anemia y la eventual coexistencia de patología cardiopulmonar o infecciosa que influya en la tolerancia de la anemia.

Los *concentrados de hematíes* se conservan en unidades o bolsas que contienen aproximadamente 300 mL del producto. Su hematocrito se sitúa alrededor del 65-75% con una Hb en torno a 25 g/dL. En ocasiones se deben diluir con suero fisiológico para disminuir su elevada viscosidad, que puede dificultar la infusión. El tiempo máximo de administración será de 4 horas. En la mayor parte de los casos, a dosis de 10 mL/kg de concentrado de hematíes la transfusión puede hacerse en unas dos horas, salvo cuando exista insuficiencia cardíaca, en cuyo caso no debe superarse 2 mL/kg/hora. El paciente debería estar bajo control (frecuencia cardíaca, respiratoria y TA), especialmente en el caso de los lactantes, donde es más difícil descubrir rápidamente posibles efectos secundarios graves. En el Cuadro 27.10.1 se muestra la compatibilidad de grupos entre donante y, receptor y en el Cuadro 27.10.2, el volumen que habitualmente se transfunde.

Las transfusiones intrauterinas se realizan en centros muy especializados para corregir una anemia causada por una isoinmunización de eritrocitos (generalmente, antígeno-RhD). El producto hemático para estas transfusiones y las de niños menores de un año debería proceder de donantes que hayan realizado al menos una donación negativa para todos los marcadores microbiológicos en los 2 años previos. Constituye una buena práctica la preparación de alícuotas procedentes de una sola donación para RN o lactantes que probablemente recibirán varias transfusiones (véase cap. 2.22).

PLASMA FRESCO CONGELADO

Contiene todos los factores de la coagulación, fibrinógeno y gran cantidad de proteínas, entre ellas antitrombina, albúmina y proteínas C y S.

Cuadro 27.10.1. Selección de grupos ABO para transfusión de productos sanguíneos

Grupo ABO del paciente	*Grupo ABO del producto sanguíneo que se transfunde* Glóbulos rojos	Plaquetas	Plasma fresco congelado
O			
1ª elección	O	O	O
2ª elección	-	A	A o B o AB
A			
1ª elección	A	A	A o AB
2ª elección	O	O	-
B			
1ª elección	B	B	B o AB
2ª elección	O	A o O	-
AB			
1ª elección	AB	AB	AB
2ª elección	A, B	A	A
3ª elección	O		

Cuadro 27.10.2. Volúmenes habitualmente transfundidos en neonatos y niños

Componente	*Volumen*
Concentrado hematíes	
• Exanguinotransfusión	
– RN a término	80-160 mL/kg
– RN pretérmino	100-200 mL/kg
• Transfusión	(hemoglobina deseada – actual [g/dL]) x peso (kg) x 3 (generalmente, 10-20 mL/kg)
Plaquetas	
• Niños menores de 15 kg	6 U/m² superficie corporal ó 0,2 U/kg o 10-20 mL/kg
• Niños mayores de 15 kg	Unidad de aféresis/*pool* estándar
Plasma fresco congelado	10-20 mL/kg
Crioprecipitado	5 mL/kg o 15-30 kg: 5 unidades mayor 30 kg: 10 unidades

Es plasma separado y congelado rápidamente. Está demostrada la *eficacia* en la púrpura trombótica-trombocitopénica, púrpura fulminante del RN producida por déficit de proteína C o S cuando no se dispone de estos factores, y exanguinotransfusión en neonatos para reconstituir el concentrado de hematíes como alternativa a la sangre total. Su uso también estaría indicado ante hemorragia grave y alteración de la coagulación en situaciones de transfusión masiva de concentrado de hematíes, déficit de vitamina K, sobredosificación de dicumarínicos cuando no se puede esperar a la administración parenteral de vitamina K, CID, hemorragias producidas por terapéuticas trombolíticas, circulación extracorpórea, plasmaféresis con depleción de factores plasmáticos y déficits congénitos de la coagulación en ausencia de concentrados de factores específicos.

El plasma fresco congelado *no recibe tratamiento para inactivar virus*, por lo que su empleo se limitará a los casos en los que no se disponga de otra terapia más segura. Nunca debe utilizarse como expansor de volumen, ya que no es superior a cristaloides o coloides. Tampoco está indicado para prevenir la hemorragia intraventricular del prematuro, ni como aporte nutricional para corregir una situación de hipoproteinemia o aumentar la presión oncótica del plasma.

En el Cuadro 27.10.2 se expone el *volumen habitualmente utilizado*. Para que los factores de coagulación no se inactiven debería administrarse durante un máximo de 30-60 minutos tras haber sido descongelado. Esta rápida infusión puede favorecer el edema pulmonar en pacientes de riesgo por lo que el niño debería estar monitorizado hemodinámica y respiratoriamente.

PLAQUETAS

Los concentrados de plaquetas obtenidos a partir de una unidad de sangre completa –extraídos primero los eritrocitos, concentradas después las plaquetas y suspendidas en 50 mL de plasma– ofrecen una alta *eficacia terapéutica hemostásica*. Por algunos autores se estima que, por unidad administrada/10 kg de peso, cabe esperar aumento en el número de plaquetas en sangre en 20.000-30.000, incluso de 50.000/mm³. En los 5 a 10 días siguientes se asiste al progresivo descenso de las mismas. Cuando el descenso es brusco cabe sospechar consumo por CID o existencia de infección.

No existen evidencias claras sobre cuál es el volumen óptimo de transfusión (Cuadro 27.10.2). Al igual que con el concentrado de hematíes, parece que cantidades altas (20 mL/kg) producen aumentos más mantenidos en el número de plaquetas cuando se comparan con dosis más bajas (10 mL/kg). Sin embargo, cuando la causa de la plaquetopenia es un consumo muy aumentado puede no obtenerse respuesta incluso con volúmenes altos.

La transfusión de plaquetas está indicada en situaciones de hemorragia activa con *trombocitopenia* de cualquier etiología. No está indicada en el síndrome urémico hemolítico ni en la PTI salvo que existan hemorragias intracraneales importantes, hemorragias retinianas y del tracto digestivo. En la trombocitopenia neonatal aloinmune se transfundirán plaquetas que carezcan del antígeno correspondiente al anticuerpo responsable de la destrucción plaquetar. Cuando no existe hemorragia activa, suele indicarse la administración profiláctica de plaquetas con cifras inferiores a 10.000/mm³. En caso de que exista disfunción plaquetaria por fármacos (antiinflamatorios no esteroideos) o enfermedad de base (uremia, leucemia, CID) el umbral para transfundir sería de 20.000/mm³.

Los neonatos prematuros presentan alteraciones en la función plaquetaria y en los factores de la coagulación por lo que deben tener cifras por encima de 30.000/mm³. Cuando se va a realizar un procedimiento invasivo (intervención quirúrgica o punciones en zonas difícilmente compresibles) debería mantenerse un recuento plaquetario superior a 50.000/mm³. En trombopenias autoinmunitarias o por consumo (púrpura trombopénica idiopática o CID) las plaquetas transfundidas son destruidas en poco tiempo, discutiéndose la oportunidad de su aplicación.

La trombopoyetina y la interleucina 11 están siendo valoradas por su capacidad para estimular la producción de plaquetas y mejorar la trombocitopenia (véase cap. 18.11).

CRIOPRECIPITADO

Contiene los factores VIII, XIII, von Willebrand y fibrinógeno. Estaría indicado cuando existe un déficit de alguno de estos factores. Actualmente, la industria farmacéutica fabrica concentrados de estos productos sometidos a inactivación viral y, por lo tanto, el crioprecipitado solamente se usaría cuando no se dispone de ellos. Cada bolsa contiene unos 150 mg de fibrinógeno y 80 unidades de factor VIII.

GRANULOCITOS

La transfusión de granulocitos podría estar indicada en neonatos con sepsis grave y deterioro progresivo a pesar del tratamiento y que presentan neutropenia intensa durante más de 24 horas. Sin embargo, estos pacientes podrían responder a la administración de factor estimulante de las colonias de granulocitos, sin que esté claro cuál de las dos medidas es más efectiva, o incluso si alguna de ellas es verdaderamente eficaz (véase cap. 18.8).

RIESGOS

La transfusión de productos hemáticos comporta riesgos de distinta gravedad, divididos en tres grandes grupos: infección viral, contaminación bacteriana y reacciones inmunes.

Infecciones virales. Son producidas por los virus de hepatitis A (1/1.000.000), hepatitis B (1/50.000 a 1/170.000), hepatitis C (1/200.000),

Cuadro 27.10.3. Principales agentes infecciosos potencialmente transmisibles

Bacterias
- Bacteriemia asintomática en los donantes
- Contaminación durante la extracción o la manipulación posterior
- Sífilis

Protozoos
- Paludismo, leishmaniasis, *Trypanosoma cruzi,* enfermedad de Chagas, otros

Virus
- Hepatitis B y C
- Retrovirus: especialmente VIH-1 y VIH-2
- CMV, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr. Virus Nilo. Priones

inmunodeficiencia humana (VIH) (< 1/200.000) y parvovirus B19 (1/10.000). Los pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida pueden desarrollar una infección grave –potencialmente mortal– por CMV. Para prevenirla, los hemoderivados –hematíes, plaquetas, granulocitos– recibidos por pacientes inmunocomprometidos seronegativos para el CMV deberán proceder de donantes seronegativos para el CMV o, en su caso, utilizar filtros de reducción leucocitaria.

Contaminación bacteriana. Oscila entre 1/500.000 para los concentrados de hematíes y 1/12.000 para las plaquetas. El germen más frecuentemente implicado es *Yersinia enterocolitica* y, con menor frecuencia, *Salmonella* y otros gérmenes gramnegativos. Tiene relación con un tiempo prolongado de almacenamiento (Cuadro 27.10.3).

Reacciones inmunes. Pueden ser de tipo agudo o retardado. La *hemólisis intravascular* aguda aparece inmediatamente tras la transfusión, siendo provocada generalmente por una incompatibilidad ABO entre donante y receptor, aunque la incompatibilidad de otros sistemas de grupos sanguíneos podría producirla. Los pacientes presentan escalofríos, fiebre alta, hipotensión, dolor abdominal y choque. El tratamiento consiste en parar inmediatamente la transfusión, administrar suero salino y diuréticos, y controlar los síntomas de forma semejante a como se hace en un cuadro de choque anafiláctico (véase cap. 4.9). Si aparece CID se usará plasma fresco congelado y heparina de bajo peso molecular.

La *hemólisis tardía o diferida* suele aparecer a los 10 días de la transfusión en pacientes politransfundidos por inmunización previa con títulos bajos de anticuerpos. En ambos casos, la prueba directa de Coombs es positiva.

El *síndrome de injerto contra huésped* también es una complicación tardía, entre 5 y 30 días tras la transfusión. Es excepcional en pacientes con inmunidad normal. Son pacientes con riesgo los receptores de trasplante de médula ósea, los pacientes con inmunodeficiencias congénitas de células T, niños con linfoma de Hodgkin o neuroblastoma, neonatos con menos de 1.000 g y receptores de transfusión intraútero o neonatales y de transfusiones intrafamiliares. Se produce por la presencia de linfocitos T del donante que provoca una reacción de inmunidad celular. La irradiación de los productos hemáticos es eficaz en la prevención de este problema, y por ello debe realizarse siempre que se transfunda a pacientes inmunocomprometidos.

Otros riesgos o complicaciones. Pueden responder a *hemólisis* (anticuerpos del receptor frente a los eritrocitos transfundidos o a lisis osmótica, térmica o mecánica previa a la transfusión), *crisis febriles no hemolíticas* (anticuerpos del receptor frente a los leucocitos del hemoderivado o a citocinas o bacterias contenidas en el hemoderivado), *alergia* (sensibilidad frente al plasma del hemoderivado, anticuerpos anti-IgA cuando el receptor padece déficit de IgA), *edema pulmonar cardiogénico* (sobrecarga de volumen) y *edema pulmonar no cardiogénico* por anticuerpos antileucocitarios que reaccionan con aloantígenos en los leucocitos del receptor provocando leucoestasis, aumento de permeabilidad en los capilares pulmonares y trasudación de líquido al intersticio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Algora M, Fernández A, Gómez JL et al. Guía sobre la indicación de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y productos plasmáticos lábiles. *Med Clin* (Barc) 1999; 113: 471-4.
- Bolton-Maggs PHB, Murphy MF. Blood transfusion. Revision. *Arch Dis Child* 2004; 89: 4-7.
- British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Task force. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004; 124: 433-53.
- British Committee for Standards in Haematology. www.bcshguidelines.com.
- British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Task force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113: 24-31.
- Comisión clínica de transfusión del Hospital Universitario Central de Asturias. Manual para empleo de hemoderivados. Oviedo: Servicio de Salud del Principado de Asturias, 2003.
- Goodman A, Pollack M, Patel K et al. Pediatric red blood cell transfusions increase resource use. *J Pediatr* 2003; 142: 123-7.
- Hill SR, Carless PA, Henry DA et al. Umbrales de transfusión y otras estrategias para determinar la transfusión de eritrocitos alogénicos (Revisión Cochrane traducida). Oxford: Biblioteca Cochrane Plus, 2005. Número 1.
- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt- Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-21.
- Murray N, Roberts I. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 101-7.
- Pealer LN. CDC. Transmission of the West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003; 349: 1236-45.
- Wolfgang M. Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency. *Thromb Research* 2002; 107: S29-32.

27.11 Trasplante de órganos

J. Brines-Solanes (coordinador), J. Donat, R. Fernández-Delgado, M. Frías-Pérez, L. Hierro, I. Ibarra, P. Jara, S. Jaraba, M. López-Santamaría, S. Málaga, M.A. Martín-Mateos, J.I. Muñoz, J.L. Pérez-Navero, J.A. Tovar, E. Ulloa, M.J. Velasco

27.11.1. ASPECTOS GENERALES DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS EN EL NIÑO

M.A. Martín-Mateos

El trasplante de órganos en el niño es un medio terapéutico cada vez más utilizado, para resolver enfermedades que habían llegado al límite de las posibilidades terapéuticas y en los que persiste un fallo orgánico irreversible. Aprovechó la experiencia de los trasplantes en el adulto, y se ha perfeccionado por los avances técnicos en cuanto al reconocimiento de antígenos de histocompatibilidad, descubrimiento y perfeccionamiento de fármacos inmunosupresores, cuidados post-trasplante en cámaras estériles de flujo laminar, diagnóstico precoz y tratamiento de las infecciones que son la primera causa de muerte en el niño trasplantado, mejores condiciones en la conservación de órganos, sensibilización de la sociedad para incrementar las donaciones y el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas practicables hoy en RN y pequeños lactantes.

Tipos de trasplante. a) *Trasplante autólogo:* un mismo individuo es donante y receptor, es el caso del autotrasplante de médula ósea; b) *trasplante singénico* (isogénico): procede de un individuo genéticamente idéntico, gemelo univitelino y no comporta peligro de rechazo; c) *trasplante alogénico* (homólogo): es el injerto que procede de un individuo de la misma especie, de hombre a hombre, con antígenos HLA iguales o distintos. Es la forma habitual de trasplante; d) *trasplante xenogénico* (heterólogo): de un órgano de otra especie animal; e) *quimera:* es el receptor de un trasplante de médula ósea, ya que el sistema hematopoyético puede contener células propias y células del donante. Son de reconocido efecto terapéutico desde hace años los trasplantes de riñón y células progenitoras hematopoyéticas (*stem cell*). A ellos hay que añadir los de hígado, corazón, pulmón, hueso, piel y los endocrinos, de células de Langerhans, paratiroides y de intestino. Nuevas posibilidades terapéuticas en este campo se esperan para el futuro: tendones, sistema nervioso, mioblastos, entre otros.

INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

Una de las funciones del sistema inmune es el reconocimiento de lo propio y la diferenciación de lo extraño. Si el sistema inmune es competente, al ser invadido por un agente vivo exterior (infección) o implantar en él células o tejidos de composición distinta a las propias (trasplante), rápidamente son reconocidas como algo extraño y se pone en marcha un complejo mecanismo defensivo, para conseguir eliminar el agente exterior. Lo que en el caso de la infección resulta beneficioso, en los trasplantes resulta una importante barrera aún no del todo resuelta para conseguir la supervivencia del órgano o tejido trasplantado: es el fenómeno de rechazo, en el que están implicados linfocitos, macrófagos, células naturales citotóxicas (NK), monocitos, citocinas, interleucinas (IL-1-2-4); anticuerpos (IgG, IgM) e inmunocomplejos.

El sistema inmune está codificado por *genes en su mayoría situados en los brazos cortos del cromosoma 6*. En la misma región se encuentran situados también los genes que componen el complejo mayor de histocompatibilidad humano (CMH), que codifican el sistema HLA (antígenos leucocitarios humanos), proteínas polipeptídicas situadas en la superficie de leucocitos, aunque también de otras muchas células. Existen tres grandes grupos de moléculas HLA: la clase HLA-I está codificada por los genes de los *loci* HLA-A, HLA-B y HLA-C, constituidos por una cadena pesada de 45 kDa unida a una β-2-microglobulina, estos antígenos están situados en la superficie de todas las células nucleadas del organismo, plaquetas y espermatozoides, de modo que el sistema inmune, los linfocitos T citotóxicos, los reconoce como propios y puede diferenciarlos de los de otros tejidos extraños. La clase HLA-II está codificada por los genes HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Son heterodímeros con una cadena α de 34 kDa y una β de 28 kDa. Están en la superficie de las células del sistema inmune: macrófagos, monocitos, células epiteliales, células de Küpffer, células dendríticas, células de Langerhans, linfocitos B y linfocitos T activados, actuando a modo de receptores de antígenos extraños, de tal manera que, para ser reconocido por el linfocito T colaborador, un antígeno extraño debe ser presentado en la superficie de una célula (macrófago) unido a una proteína del sistema HLA-II. Una célula nucleada infectada por un virus expresa en su superficie el antígeno viral y una molécula del sistema HLA-I propia, mientras una célula nucleada de un trasplante expresa en su superficie una molécula del sistema HLA-I del donante. En ambas situaciones, un linfocito T citotóxico las reconoce como extrañas y las destruye. Se comprende así el papel fundamental, en el mantenimiento de la inmunidad y de la identidad, del sistema HLA. La región clase III contiene, al menos, 21 genes que codifican algunos componentes del complemento (C2, C4, factor B de la properdina) y el factor de necrosis tumoral (TNF) (Fig. 27.11.1.1).

Los genes que codifican para estos antígenos se encuentran muy próximos dentro del cromosoma 6, de modo que normalmente se heredan como un haplotipo único. Esto origina que se herede un *haplotipo de cada progenitor* (padre y madre). Los hermanos pueden ser completamente idénticos (2 haplotipos iguales), haploidénticos (1 haplotipo igual) o completamente distintos (2 haplotipos diferentes). Este tipo de herencia permite que los haplotipos se conserven y sea posible encontrar haplotipos comunes en la población general. Sin embargo, las recombinaciones genéticas permiten un amplio espectro de haplotipos HLA. Este hecho reduce la posibilidad de encontrar un donante no familiar idéntico. En efecto, la estructura de cadenas polipeptídicas de las moléculas del sistema HLA, especialmente polimórficas en el caso de las de clase II, permite una inmensa cantidad de combinaciones, confiriendo la gran diversidad que posee este sistema.

RECHAZO DEL TRASPLANTE

Es la eliminación tras el reconocimiento inmunológico del órgano, tejido o células del donante, por el sistema inmune del receptor.

Mecanismos inmunitarios

Los que intervienen en el rechazo del trasplante no son totalmente conocidos, si bien algunos hechos ya han sido contrastados.

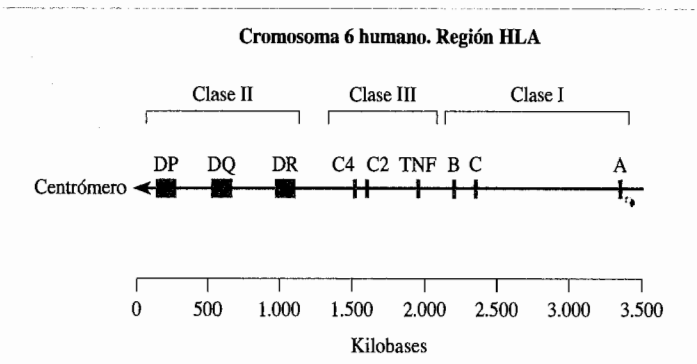


Figura 27.11.1.1. Organización de la región HLA del cromosoma 6 humano. La clase HLA-I incluye los *loci* A, B y C. Los *loci* que codifican el HLA DR, DQ y DP están en la región II, cerca del centrómero. Los *loci* que codifican el complemento C'4, C'2 y el TNF están en la región III, que ocupa el centro.

Linfocitos T o timodependientes. Son de dos clases: unos expresan en su superficie la molécula CD4 (T4) con función colaboradora y reguladora de la inmunidad y otros la molécula CD8 (T8) con función citotóxica o supresora. *Ambos linfocitos* actúan en el rechazo, sobre todo los T8, que son capaces de reconocer y destruir células que presentan en su superficie antígenos HLA no propios sin estar unidos a una molécula propia de HLA-I. También intervienen los *monocitos y macrófagos*, que acuden a la zona del injerto tras ser sensibilizados y estimulados por las linfocinas excretadas por los linfocitos T colaboradores.

Linfocitos B. Son estimulados por los antígenos del trasplante, a través de las proteínas del sistema HLA-II y de los estímulos del linfocito T colaborador y tras transformarse en célula plasmática, secretan *anticuerpos específicos* frente al órgano trasplantado, que inducen rechazo. También se forman anticuerpos frente a los antígenos de grupos sanguíneos ABO (presentes, sobre todo, en el riñón trasplantado) o por sensibilización previa (transfusiones). Los anticuerpos producen fenómenos de rechazo hiperagudo en el trasplante renal, a los pocos minutos del trasplante y suele ser debido a anticuerpos preformados contra antígenos del donante.

Células naturales citotóxicas (NK). No son linfocitos T, tienen una actividad citotóxica natural, que no precisa sensibilización previa frente al antígeno, ni están sometidas al proceso de restricción antigénica HLA, es decir, que naturalmente reconocen antígenos y células extrañas y son capaces de destruirlas. Poseen estas células *natural killer* en su superficie receptores Fc para la IgG. Su mayor efectividad es frente a las células tumorales, pero intervienen también en el rechazo del injerto.

Citocinas. Intervienen amplificando los fenómenos de rechazo. Secretadas por los linfocitos T8, comprenden péptidos proinflamatorios, eicosanoides, factor de necrosis tumoral e interleucinas; estos factores activan a otros linfocitos y células que, en último término, producen la destrucción del injerto.

El CMH del injerto es más inmunógeno o extraño para el receptor cuando se presenta en células viables. Si, además, el tejido del trasplante tiene células presentadoras de antígenos, es decir, leucocitos vivos, éstos pueden pasar a través de la circulación al receptor, llegan a su sistema linfático y sensibilizan al receptor, apareciendo el rechazo del injerto. Se llaman "leucocitos pasajeros" y tienen un importante papel en el inicio de la reacción de rechazo. La *aceptación de un injerto* depende de la situación inmunitaria del receptor y de la composición antigénica de las células del órgano trasplantado. Los injertos con gran expresión de antígenos HLA-II son peor tolerados, lo mismo que los poseedores de células presentadoras de antígenos, como la piel o la médula ósea. Para que un injerto no sea rechazado debe ser lo más idéntico posible en cuanto al sistema HLA con el receptor: se requiere identidad HLA-A, HLA-B, HLA-C y, sobre todo, HLA-DR.

Compatibilidad HLA donante-receptor. Puede verificarse por diferentes métodos, entre los que se encuentran el de linfocitotoxicidad complemento-dependiente, cultivo mixto de linfocitos y biología molecular. Si bien el primero sirve de cribado, para la selección inicial, la identidad debe siempre verificarse mediante métodos moleculares. Además del sistema HLA, existen antígenos menores de histocompatibilidad que desempeñan también un papel importante. Dependiendo del tipo de investigación que se realice, el grado de exactitud en la compatibilidad es diferente. En efecto, los métodos de biología molecular han permitido el reconocimiento de nuevos alelos de los distintos antígenos del sistema HLA. La diversidad HLA y, probablemente también, en los antígenos menores, es responsable del rechazo o de la enfermedad injerto contra huésped. En este sentido, existen tres grandes *tipos de trasplante*: a) órganos injertados directamente en el árbol vascular del receptor (corazón, riñón); en ellos los leucocitos pasajeros del donante pueden pasar al receptor, son tejidos que expresan antígenos HLA-II y en el caso del trasplante renal, si existen anticuerpos previos en el receptor frente a antígenos del donante, se produce un rechazo hiperagudo a los pocos minutos; b) los que se vascularizan lentamente (piel, paratiroides); en estos injertos, el endotelio vascular del donante reemplaza al huésped; después de un tiempo la sensibilidad a los anticuerpos desaparece o está muy disminuida; c) trasplantes inyectados en vena y que se sitúan en su emplazamiento fisiológico más tarde (células progenitoras, *stem cell*, islotes pancreáticos); la vascularización apenas tiene importancia.

Cuadro 27.11.1.1. Tipos y mecanismos de rechazo del aloinjerto

Rechazo	*Tiempo*	*Mecanismo*	*Causa*
Hiperagudo	Horas o min	Humoral	Ac. citotóxicos preformados
Acelerado	2-5 días	Humoral y celular	Sensibilización previa a Ag. donante
Agudo	7-21 días	Celular	Reacción alogénica a Ag. donante
Crónico	Meses o años	Predominio humoral	Trastorno tolerancia huésped/injerto

Respuesta inmune contra el aloinjerto. Incluye, no sólo la respuesta celular, sino también la humoral, siendo ambas las responsables de la lisis de las células del trasplante, aunque por diferentes vías. Así, mientras en el rechazo juega un papel primordial la respuesta celular, tanto el rechazo hiperagudo como el crónico tienen un fuerte componente humoral, si bien siempre se debe tener en cuenta la interconexión entre ambos mecanismos y nunca su acción por separado. En general, los tipos de rechazo se clasifican clásicamente en *hiperagudo*, *agudo* y *crónico*.

Rechazo hiperagudo. Es muy raro y, generalmente, se produce a los pocos minutos o primeras horas de iniciarse la revascularización y afecta, sobre todo, a los trasplantes vasculares. Este tipo de rechazo es debido a anticuerpos citotóxicos circulantes contra el sistema HLA del donante.

Rechazo agudo. Ocurre en los primeros días tras el trasplante. Puede tener dos etiopatogenias distintas, dependiendo de que la respuesta inmunológica se produzca a través de los linfocitos T (rechazo celular) o mediante formación de anticuerpos por linfocitos B (rechazo vascular). El rechazo agudo celular tiene una altísima respuesta al tratamiento, siendo de peor pronóstico el rechazo vascular.

Rechazo crónico. Puede darse en cualquier momento de la evolución del trasplante. El mecanismo principal es de tipo humoral, y está involucrado en él un trastorno de la tolerancia huésped/injerto. Aunque actualmente se considera que no tiene tratamiento, se tiene puesta la esperanza en algunos fármacos más recientes (Cuadro 27.11.1.1).

El proceso de destrucción es altamente selectivo. Así, mientras el rechazo va dirigido a *células alogénicas* del donante, las *células singénicas* del receptor situadas en la proximidad no son dañadas. Este daño preferencial de los vasos puede ser debido a la mayor expresividad de moléculas HLA (clases I y II) y, por tanto, se convierte en la diana preferente del donante. En las *partes siguientes de este capítulo* se tratan ampliamente los aspectos específicos de rechazo de los trasplantes vasculares, tisulares o celulares, su diagnóstico y tratamiento.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Se trata de una complicación grave de los trasplantes de tejidos y órganos, que afecta de forma preferente al TPH, piel, tracto gastrointestinal, árbol biliar y glándulas exocrinas y, con menor frecuencia, al de riñón y de corazón. Se produce por la actividad de los linfocitos T maduros presentes en el injerto, procedentes del donante que, al ser trasplantados al receptor, reconocen a sus antígenos como extraños; los linfocitos del receptor no son capaces de reaccionar frente al injerto por estar inmunodeprimido para evitar el rechazo, o por la propia enfermedad de base que motivó el trasplante, como en las inmunodeficiencias o las leucemias. Los linfocitos T del injerto se dirigen, sobre todo, contra las células de los órganos diana: la piel, el hígado, el aparato digestivo y, ocasionalmente, el pulmón. El mecanismo por el cual las células del receptor resultan lesionadas se desarrolla en dos fases: en la *fase aferente* se produce una activación de los linfocitos T del donante inducida por la disparidad de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad o de los antígenos menores de histocompatibilidad, la presentación de antígenos por parte de las células encargadas (macrófagos, células de Lan-

Cuadro 27.11.1.2. Grado de afectación de los órganos en la EICH aguda

Grado de afectación	*Piel*	*Hígado*	*Intestino*
+	Exantema maculopapular < 25% superficie corporal	Bilirrubina 2-3 mg/dL	Diarrea < 1.000 mL/día. Náuseas y vómitos
++	Exantema maculopapular 25-50% superficie corporal	Bilirrubina 3-6 mg/dL	Diarrea 1.000-15.000 mL/día. Náuseas y vómitos
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina 6-15 mg/dL	Diarrea > 1.500 mL/día. Náuseas y vómitos
++++	Descamación y formación de ampollas	Bilirrubina > 15 mg/dL	Dolor o íleo

R. Fernández-Delgado, J. Donat.

gerhans y células dendríticas), que mediante la interleucina-1 (IL-1) producen una activación de los linfocitos T. Estas células producen interleucina-2 (IL-2) y activan los receptores para esta citocina, estimulándose la proliferación y expresión clonal de linfocitos T. A su vez, y de forma simultánea, se produce una liberación intracelular de IL-3 y de GM-CSF, que estimulan la diferenciación hematopoyética. La *fase eferente* tiene lugar a través de la acción de células efectoras (linfocitos T citotóxicos, células NK, macrófagos) y de las diferentes citocinas que actúan sobre los órganos y tejidos diana, dando lugar a las manifestaciones histopatológicas y clínicas de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Manifestaciones cutáneas. Existe una *forma aguda* que se caracteriza por erupción eritematosa morbiliforme con prurito que afecta al tronco, cara y palmas y más tarde se extiende a extremidades. En algunas presentaciones graves existe un exantema bulloso, que se ulcera, simulando una necrólisis tóxica. La intensidad de las lesiones es variable; con tratamiento inmunosupresor mejoran y, tras la curación, suelen quedar alteraciones cutáneas como hiperqueratosis, hiperpigmentación, atrofia epidérmica y zonas acrónicas. El diagnóstico diferencial debe establecerse con reacciones alérgicas medicamentosas y eritema polimorfo. La *forma crónica* puede ser localizada o generalizada. La forma generalizada se caracteriza por grandes lesiones inflamatorias, parecidas al liquen plano, que afectan a toda la superficie corporal e incluso a las mucosas. Hay pérdida del pelo de la cabeza, axilas y pubis. El cuadro localizado se presenta en el 15 al 20% de los que han tenido una forma aguda y las lesiones cutáneas son similares a la esclerodermia localizada y, al cabo de algunos meses, desaparecen.

Manifestaciones gastrointestinales. Puede presentarse del 30 al 50% de los pacientes que reciben TPH. La sintomatología clínica es muy variable, desde síndromes leves con náuseas y dolor abdominal, a formas graves con diarrea acuosa, signos de irritación peritoneal o diarrea sanguinolenta abundante, de tipo coleriforme. Las alteraciones histológicas de la enfermedad se expresan en grados según su intensidad y se correlacionan con la clínica: los cuadros más leves sólo tienen necrosis celular parcial localizada; las formas más graves, denudación total del epitelio mucoso. Las lesiones afectan sobre todo al intestino delgado; son muy raras en el estómago y recto. Las poblaciones linfoides T y B de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos apenas son detectables en los 130 días posteriores al trasplante y, a partir de esta fecha, se normalizan lentamente: las inmunoglobulinas secretoras y las células plasmáticas intestinales son muy deficientes o ausentes, sobre todo en las formas graves con destrucción difusa de la mucosa, lo que facilita la infección intraluminal por microorganismos. Cuando la mucosa intestinal está denudada, se presenta un síndrome de malabsorción con pérdida de proteínas y electrolitos, que suele requerir alimentación parenteral durante un tiempo prolongado. El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con infecciones intestinales por CMV que afectan al intestino delgado y esófago; la sintomatología clínica es muy parecida, si bien en la enfermedad EICH no suele haber esofagitis; pueden coexistir infección por CMV y enfermedad intestinal EICH, lo que hace más difícil el diagnóstico. El tratamiento requiere altas dosis de metilprednisolona y gammaglobulina antitimocito, aunque sólo tienen éxito en un pequeño porcentaje de casos. La ciclosporina y los anticuerpos monoclonales anti-linfocitos T también se pueden usar, así como el tacrolimus. La enfermedad suele durar de 3 a 6 meses.

Manifestaciones hepáticas. El hígado es un órgano diana de la "enfermedad injerto contra huésped" pero, además, en el paciente trasplantado, puede presentar otras alteraciones, como la enfermedad venooclusiva, infecciones sobre todo por CMV y rechazo. El cuadro clínico de la EICH hepática es de *hepatitis colestásica* de intensidad variable. Se presenta ictericia, aumento de bilirrubina y fosfatasas alcalinas con degeneración o disminución de los pequeños conductos biliares. La histología demuestra infiltrados de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. Los conductos biliares contienen bilis no muy espesa y *detritus* celulares. Si la enfermedad se mantiene durante semanas o meses, evoluciona a grave colestasis panlobular, degeneración de hepatocitos, fibrosis de los sinusoides e hiperplasia de las células Kupffer. Esto se traduce clínicamente como hipertensión portal con ascitis, encefalopatía, insuficiencia hepática y síndrome hepatorrenal.

En el Cuadro 27.11.1.2 se describen de forma resumida las manifestaciones clínicas de la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped.

Síndrome seco. Es un conjunto de síntomas en algunos enfermos trasplantados, como manifestación de EICH. Se caracteriza por sequedad de la mucosa oral con sensación de quemazón y alteración del gusto, lesiones liquenoides en paladar y mucosa bucal, con atrofia secundaria. La mucosa nasal también se afecta y se presentan epistaxis frecuentes. La biopsia evidencia menor número de glándulas salivales y lacrimales, infiltrados linfocitarios y, finalmente, fibrosis, que recuerdan al síndrome de Sjögren.

INMUNOSUPRESIÓN

La supervivencia prolongada de un injerto alogénico necesita efectuar una preparación del receptor y un tratamiento posterior, con agentes inmunosupresores que eviten el rechazo. Para ello se utilizan agentes inmunosupresores potentes, básicamente radioterapia, fármacos citostáticos, inmunomoduladores y anticuerpos dirigidos contra los linfocitos obtenidos por ingeniería genética o tras sensibilización a animales (caballo). La misión de la terapéutica inmunosupresora es eliminar la respuesta del sistema inmune frente a los antígenos del trasplante; el efecto secundario es la falta de respuesta a los antígenos exógenos infecciosos, lo que facilita la aparición de infecciones, que ensombrecen el éxito del trasplante y el pronóstico de vida. Las alteraciones que presenta el niño trasplantado bajo tratamiento inmunosupresor dependen del estado nutritivo e inmunitario previos, del agente usado y del tiempo que se mantiene el tratamiento. Existen efectos adversos debidos al propio fármaco empleado, diferentes en cada caso, y complicaciones infecciosas que son similares a todos ellos. También se han descrito asociados a la inmunosupresión: trastornos linfoproliferativos, enfermedad venooclusiva hepática (EVOH), mucositis, toxicidad cardíaca, cistitis hemorrágica, neumopatía, pancreatitis, trastornos endocrinos, neurotoxicidad y neoplasias.

Agentes inmunosupresores

Clásicamente se empezaron a utilizar los corticoides y la azatioprina. En 1983 comenzó el uso de ciclosporina A, que mejoró ostensiblemente la supervivencia y el pronóstico de los trasplantes renales, cardíacos y hepáticos, e hizo posible los de corazón y pulmón. Posteriormente, se ha incrementado el arsenal de fármacos inmunosupresores, con mecanismos de acción muy diferentes y que actúan de forma secuencial en las fases

Cuadro 27.11.1.3. Mecanismo de acción de algunos agentes inmunosupresores

Agente	*Mecanismo de acción*
Azatioprina	Inhibe síntesis de purinas
Brequinar	Inhibe dehidrogenasa y bloquea la síntesis de pirimidinas
Corticoides	Bloquea la expresión de genes de citocinas
CsA y tacrolimus	Bloquean la activación celular dependiente de Ca (calcineurina)
Deoxispergualina	Desconocido
Mizoribina	Inhibe biosíntesis de purinas
Rapamicina	Bloquea la proliferación celular dependiente de IL-2 y la señal coestimulatoria mediada por CD28/CTLA-4
RS-61443	Inhibe una vía específica en linfocitos de síntesis de guanosina

del ciclo celular (Cuadro 27.11.1.3). Existen multitud de fármacos inmunosupresores, cada uno de los cuales actúa bloqueando la respuesta inmune mediante mecanismos diferentes. De todos ellos, la ciclosporina ha sido base de la mayor parte de las pautas de tratamiento. Por grupos se clasifican según se expone a continuación:

Agentes antiproliferativos. Interfieren en la síntesis de ADN. Previenen la activación de células T, su proliferación y su diferenciación, así como la activación de células B y la producción de anticuerpos. Los más importantes son: azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y micofenolato. La azatioprina es el más utilizado de este grupo, tanto en la inducción de la inmunosupresión como en la etapa temprana del postoperatorio. La ciclofosfamida se utiliza en el rechazo hiperagudo y el metotrexato en rechazos refractarios a otros inmunosupresores. El micofenolato inhibe la síntesis de purinas y así tiene efecto antiproliferativo sobre linfocitos T y B. Parece ser bastante eficaz y con pocos efectos secundarios, provocando menos mielosupresión que los otros agentes antiproliferativos.

Inhibidores de inmunofilias. Bloquean la activación temprana de células T. Inhiben la secreción de interleucinas de linfocitos T y la proliferación de dichos linfocitos. Los más difundidos son la ciclosporina y el tacrolimus (FK506). Son capaces de unirse e inhibir al menos dos familias de proteínas de unión citoplasmáticas con actividad peptidil-prolil-isomerasa. Esas proteínas de unión actúan como receptores intracelulares para ciclosporina y tacrolimus facilitando su entrada en la célula y mediando los efectos inmunosupresores y la mayor parte de los efectos adversos de estos fármacos. El tacrolimus o FK506 *in vitro* es 100 veces más potente que la ciclosporina y, según algunos, tiene un efecto inmunosupresor comparable o mejor que la ciclosporina, e incluso con mejor calidad de vida a largo plazo.

Esteroides. Actúan en casi todos los puntos de la respuesta inflamatoria. Provocan redistribución de linfocitos periféricos, inhiben la producción de interleucina-2 y debilitan la respuesta de los macrófagos a las señales de los linfocitos. Los conocidos efectos secundarios sobre el crecimiento, el metabolismo óseo y la inmunidad, plantean considerar los corticoides como el deflazacort que, con la misma potencia antiinflamatoria e inmunosupresora, tienen quizá menos efectos adversos.

Inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales. Inducen tolerancia inicial, ya que parecen prevenir la interacción entre células T y células presentadoras de antígenos. Se utilizan anticuerpos policlonales contra antígenos de superficie de células T, como las globulinas antitimocito (ATG) y las globulinas antilinfocito (ALG), y anticuerpos monoclonales contra los receptores específicos, siendo el más utilizado el anti-CD3 (OKT3). Se utilizan también anticuerpos monoclonales anti CD4 (OKT4), que permiten una inmunosupresión más prolongada y con menor toxicidad. Anticuerpos monoclonales de reciente uso en inmunosupresión se exponen en el Cuadro 27.11.1.4. Todos son obtenidos mediante hiperinmunización de animales, por lo que son xenoantígenos.

Un nuevo inmunosupresor es el sirolimus (*rapamicina*); es un macrólido que reduce de forma notable los episodios de rechazo agudo, sobre todo combinado con ciclosporina A y prednisona. Se ha descrito hiperlipemia y trombocitopenia como efectos secundarios. Los avances en inmunología hacen pensar que en los próximos años será posible solucionar los problemas de rechazo mediante inmunomodulación, sin necesidad de medicamentos inmunosupresores. El objetivo es lograr la tolerancia inmunológica, de forma que no se rechace el injerto, pero sin inmunosupresión, para así evitar el desarrollo de infecciones y neoplasias (Cuadro 27.11.1.5).

Efectos adversos de la inmunosupresión

Infecciones. Los pacientes sometidos a trasplante padecen infecciones en algún momento de su evolución. Entre los factores predisponentes cabe destacar: 1) pérdida de la integridad de la barrera cutaneomucosa por el uso sistematizado de catéteres venosos centrales, que favorece la penetración de la flora saprofita y patógena; 2) la granulocitopenia es un factor bien conocido, presentando una relación entre duración e intensidad de la neutropenia e infección; 3) la disminución del número y de la respuesta celular de los linfocitos lleva consigo un aumento en la reactivación de parásitos intracelulares (*Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii,* virus herpes, CMV) y una deficiente inmunidad humoral, que condiciona una disminución en la producción de anticuerpos, lo que favorece repetidas infecciones por organismos encapsulados grampositivos, especialmente *Streptococcus pneumoniae*. La incidencia de infecciones durante el trasplante se ha dividido en tres etapas:

1. *Fase inmediata* (desde el día 0 hasta el día +30): son típicas las infecciones bacterianas debidas a bacterias grampositivas, especialmente *Staphylococcus epidermidis*, y las infecciones fúngicas. La utilización de antibioterapia profiláctica de amplio espectro (en monoterapia o en asociación) es efectiva frente al desarrollo de algunas infecciones bacterianas. El fluconazol se ha mostrado eficaz para prevenir las infecciones por *Candida*.

2. *Fase intermedia* (desde el día +30 hasta el día +100): son características de esta fase las infecciones por CMV y *Pneumocystis jiroveci*, aunque también pueden producirse infecciones por hongos, especialmente por *Aspergillus*, además de las diversas especies de *Candida*. La infección por CMV se desarrolla en un 70-80% de pacientes y su manifestación más grave es la neumonía intersticial. Las infecciones por virus herpes (VHS, EB, CMV, VH-6) son más frecuentes en los niños previamente seronegativos y los pacientes trasplantados de órganos sólidos tienen más riesgo de padecer infecciones por virus herpes-6. El rechazo del trasplante renal se asocia a la presencia de antígeno del virus herpes-6, en el riñón rechazado, y aumento de anticuerpos antivirus herpes-6 en plasma. También se relaciona con neumonía intersticial en los receptores de médula ósea; fracaso de injerto y con exantemas que recuerdan la enfermedad injerto contra huésped. La profilaxis con inmunoglobulina EV, en combinación con aciclovir o ganciclovir, disminuye la incidencia de infecciones por virus herpes.

3. *Fase tardía:* comprende desde el día +100 en adelante. El riesgo de infección disminuye paulatinamente. Los receptores de autotras-

Cuadro 27.11.1.4. Algunos anticuerpos monoclonales en inmunosupresión

Nombre genérico	*Mecanismo de acción*	*Indicaciones*
Basiliximab	Unión a la cadena alfa del receptor de la IL2	Profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal
Daclizumab	Unión a la cadena gamma del receptor de la IL2	Profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal
Muromonab	Unión al receptor CD3 del linfocito T	Tratamiento del rechazo agudo en los trasplantes de órganos sólidos. Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped

Cuadro 27.11.1.5. Agentes inmunosupresores

	Acción bioquímica	*APC*	$T_{temprana}$	$T_{tardía}$	*B*	*Fagocitos*
Agentes antiproliferativos						
• Metotrexato	Análogo ácido fólico; disminuye síntesis ADN	++	+	+	++	+++
• Ciclofosfamida	Alquilación ADN; disminuye síntesis ADN	+	++	++	++	
• Azatioprina	Análogo de purinas; ↓ síntesis ADN y ARN	+	++	++	++	+
• Micofenolato	Inhibe IMPDasa; ↓ síntesis nucleótidos de guaninas; disminuye síntesis de ADN y ARN	+	++	++	++	+
Antagonistas de inmunofilias						
• Ciclosporina	Inhibe activación Ca^{++}-dependiente; ↓ IL-2, ↓IFN-γ	±	+++	++	±	±
• Tacrolimus (FK506)	Inhibe activación Ca^{++}-dependiente; ↓ IL-2, ↓ IFN-γ	±	+++	++	±	±
• Sirolimus (rapamicina)	Inhibe la proteína de señal TRO	+	+++	++	+	+
Corticoides	Proteínas de unión a ADN y modificación de la transcripción de genes	++	+	+++	+++	+++
Inmunoglobulinas						
• ATG/ALG	Supresión de timocitos/linfocitos mediada por complemento	–	+++	++	+	–
• Anti-CD3	Unión al receptor CD3	–	+++	–	–	–
• Anti CD4	Unión al receptor CD4	–	+++	–	–	–

APC: células presentadoras de antígenos; $T_{temprana}$: activación temprana de células T; $T_{tardía}$: activación tardía de células T; IMPDasa: inosina monofosfato deshidrogenasa; IL-2: interleucina-2; IFN-γ: interferón-γ.
Gajarski RJ, Rosenblatt H, Frazier OH. Pediatric cardiac transplantation. En: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p. 2515-40 (actualizado).

plantes tienen un riesgo bajo de continuar las infecciones bacterianas, fúngicas o por virus (adenovirus, herpes simplex, varicela zoster y virus respiratorio sincitial). Los receptores de trasplantes alogénicos sin EICH crónica son muy susceptibles a infecciones bacterianas recurrentes, especialmente por bacterias encapsuladas.

Enfermedad venooclusiva hepática (EVOH). Es un proceso que se inicia entre la segunda y tercera semana, y dura unos 30 días. Se caracteriza por hepatomegalia, ictericia, retención hídrica, dolor abdominal y ascitis. Es la tercera causa de muerte relacionada con el trasplante después de la EICH e infección. En la patogenia está implicado el daño endotelial producido por el tratamiento de acondicionamiento sobre los hepatocitos y endotelio de la zona centrolobulillar, influyendo la liberación del TNF alfa, que conduce al aumento o activación de la coagulación con obstrucción de las vénulas y sinusoides hepáticos. El diagnóstico se puede apoyar en algunas exploraciones complementarias: aumento de bilirrubina y de las transaminasas, cambios en los factores de la coagulación y alteración de la función renal. El eco-Doppler es un procedimiento útil y no invasivo para el diagnóstico y evaluación de la gravedad.

Mucositis. La mucositis orofaríngea es muy frecuente en los niños sometidos a trasplante y, en ocasiones, se extiende a las áreas esofágica o gástrica. Su desarrollo se produce sobre todo durante las dos primeras semanas, y la afectación mayor es la del epitelio móvil no queratinizado, como frenillo de la lengua, suelo de la boca y mucosa lateral. Clínicamente se caracteriza por la presencia de edema, úlceras, dolor y disfagia producido, tanto por la acción de la irradiación corporal total, como por la quimioterapia de acondicionamiento (etopósido, ciclofosfamida y citarabina) así como por el uso del metotrexato incluido en la profilaxis de la EICH.

Es difícil prevenir esta complicación, pero se pueden tomar algunas medidas para tratar de que sea menos intensa, como la evaluación dental antes del trasplante, dando solución a los problemas detectados y mantener una cuidadosa higiene oral desde el inicio del acondicionamiento, que consistirá en lavado de dientes con cepillo blando, siempre que no exista trombocitopenia grave y enjuagues frecuentes con clorhexidina. Una vez ha aparecido, es necesario vigilar la sobreinfección por lo que se recogerán frotis orofaríngeos para hongos, virus y bacterias, con el fin de poner un tratamiento específico si se identifica algún agente infeccioso, aunque habitualmente se comienza agregando antimicóticos. Conviene mantener la boca tan libre como sea posible de tejido necrótico y, debido a la presencia prácticamente constante de disfagia, se debe disminuir al mínimo la ingesta oral, indicando nutrición parenteral. Es necesario un correcto tratamiento del dolor. En los casos más leves se utilizarán enjuagues con anestésicos locales y, en los casos más graves, se administrarán opiáceos por vía parenteral. La afectación de la mucosa más distal se manifiesta, generalmente, como diarrea, aunque en el desarrollo de ésta también pueden influir algunos otros procesos como EICH o infecciones. Lo mismo que en el caso de la mucositis orofaríngea, poco puede hacerse para prevenir esta complicación así que, una vez producida y tras descartar otras etiologías, el tratamiento es el indicado para otras localizaciones.

Toxicidad cardíaca. La administración de ciclofosfamida en el régimen de acondicionamiento se ha correlacionado con el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ocurrir en un número pequeño de pacientes. Las manifestaciones clínicas se producen habitualmente a las tres semanas de la administración del fármaco y se caracterizan por alteraciones del segmento ST, disminución en el voltaje QRS y evidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. Para tratar de prevenir esta complicación existe un relativo consenso en contraindicar el trasplante en los pacientes que tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%. *Tratamiento.* Es el mismo que en otras causas de insuficiencia cardíaca, consiguiéndose en la mayoría de los casos una normalización (véanse caps. 17.9 y 17.12).

Cistitis hemorrágica. Es una complicación bien conocida debida a la administración de ciclofosfamida a dosis altas, aunque también otros fármacos, como busulfán y etopósido, pueden ser tóxicos para el urotelio. Aunque la cistitis producida por virus y EICH es de aparición más tardía, no deben descartarse estas causas sin haber realizado cultivos de orina y búsqueda de virus, así como la presencia de otros signos o síntomas de EICH. La *profilaxis* mediante una adecuada hiperhidratación y la administración de 6-mercapto-etanol sulfonato sódico, o cuando no existe una buena diuresis y en ausencia de vómitos considerables, de diuréticos, ha determinado una disminución de la incidencia de esta complicación. En los casos en los que aparezca y aun a pesar de la correcta profilaxis, recibirán *tratamiento* con hiperhidratación, diuréticos y administración de analgésicos y espasmolíticos para aliviar el dolor. Se indicarán transfusiones de concentrados plaquetarios para mantener unas plaquetas por encima de 30 x 10^9 L. Cuando, a pesar de estas medidas, la hematuria continúe y se produzcan coágulos en la orina , se realizará un sondaje vesical con frecuentes lavados y, si procede, una cistoscopia y cauterización.

Complicaciones pulmonares. Son fundamentalmente la hemorragia pulmonar y, sobre todo, la neumopatía intersticial, dejando aparte la infiltración neoplásica o el edema de pulmón. Pueden estar en relación con situaciones previas al trasplante (enfermedad pulmonar o radioterapia previa), o ser consecuencia del propio trasplante (infecciones, EICH, tratamiento de acondicionamiento).

Neumopatía intersticial. Se define como una neumonitis no producida por bacterias ni por hongos: aproximadamente el 50% se deben a

infección CMV pero, en otro grupo importante, no llega a establecerse la causa (neumopatía intersticial idiopática) (NII), asumiendo que al menos en parte está producida por el régimen de acondicionamiento, especialmente cuando en éste se combinan ciclofosfamida e ICT no fraccionada o BCNU y busulfán. La mayoría de NII (90%) aparecen en los primeros seis meses del trasplante, si bien un 50% ya se manifiesta durante el primer mes. Para identificar a los pacientes de riesgo deben realizarse pruebas de función respiratoria previas al trasplante, siendo el parámetro más importante las alteraciones de la ventilación: si el volumen espiratorio forzado en el primer segundo es menor del 70%, las probabilidades de tener una alteración pulmonar son dos veces mayores. De forma empírica se han administrado corticoides a dosis altas para intentar controlar el problema.

Trastorno pulmonar restrictivo. Se presenta en un 20-25% de los casos, especialmente en pacientes con NII previa. Los estudios secuenciales muestran pérdida de la capacidad pulmonar total, disminución en la capacidad vital y una leve alteración de la capacidad de difusión, que son más graves a los 12 meses.

Bronquiolitis obliterante. Surge en la mayoría a los dos años siguientes al trasplante y se caracteriza por la aparición inicial de tos y, posteriormente, de disnea. La radiografía de tórax puede mostrar una hiperinsuflación de los pulmones y aplanamiento de los diafragmas, y puede observarse neumotórax de repetición.

Alteraciones endocrinas. *Disfunción tiroidea*. En forma de hipotiroidismo, compensado o no. Como se ha comprobado que las alteraciones pueden ser transitorias, algunos autores prefieren dar tratamiento substitutivo sólo en casos de fracaso tiroideo primario, vigilando estrechamente los compensados.

Hipocrecimiento. Puede presentarse en relación a deficiencia en la GH, aunque otros factores pueden contribuir, como el daño que la propia radioterapia produce en las epífisis óseas, tiroides y gónadas, así como una malnutrición relativa y factores psicológicos, lo que explica que el tratamiento substitutivo con GH no siempre produzca una respuesta uniforme y duradera. La talla final de los niños con menos de 11 años y sin ser tratados posteriormente con GH puede estar por debajo del percentil 10. La irradiación también puede tener efecto en el desarrollo craneal y dental.

Disfunción gonadal. Puede aparecer en todos los pacientes, pero es más frecuente cuando el trasplante se realizó en edad prepúber. Sus manifestaciones dependen del tipo de tratamiento de acondicionamiento administrado. En niñas prepuberales, se produce una alteración en los caracteres sexuales secundarios de manera prácticamente constante, precisando reemplazamiento con hormonas sexuales. Los niños, por el contrario, pueden recuperar la función de las células de Leyding, produciéndose testosterona, no precisando de terapia hormonal de reemplazamiento en muchos casos. Cuando el acondicionamiento sólo incluye quimioterapia, los caracteres sexuales secundarios son normales para su edad, tanto en los niños, como en las niñas prepúberes. La función reproductora puede conservarse en niños prepúberes que fueron acondicionados con ciclofosfamida. El 65% de los pacientes postpuberales pueden llegar a recobrar una función gonadal normal. La evaluación de los efectos de la quimioterapia sobre la función reproductora de las niñas es más difícil (véase cap. 13.16).

Trastornos linfoproliferativos. La infección por el virus EB (véase cap. 6.5) se ha relacionado con tres tipos de trastornos linfoproliferativos en niños trasplantados y en tratamiento inmunosupresor: a) *trastorno linfoproliferativo asociado a pseudomononucleosis infecciosa, con serología positiva para el virus EB*. Se manifiesta como amigdalitis y adenoiditis con gran inflamación y aspecto necrótico, que produce intensa obstrucción de vías respiratorias altas. Está producido por una infiltración y proliferación de linfocitos T, B y monocitos. El cuadro se resuelve al suprimir el tratamiento inmunosupresor; b) *linfoproliferación difusa polimorfa*. Se produce en niños con gran inmunosupresión y que tienen además varias infecciones oportunistas. Se trata de una proliferación difusa de células B que infiltra tejidos y órganos, de aspecto linfomatoso. En muchos casos se ha aislado el virus EB y en otros seronegativos, en el curso del proceso, se han hecho seropositivos para el virus EB. La mortalidad es elevada por los procesos infecciosos coexistentes. Se considera como una situación prelinfomatosa; c) *linfoma no Hodgkin*. Se ha observado en niños receptores de TPH y otros, localizado en intestino, pulmón, etc., ya que se altera el control inmunológico frente a la infección latente por el virus EB. El linfoma aparece en un período variable que oscila entre 2 y 68 meses después del trasplante. La serología positiva para el virus EB se observa también en ausencia de tratamiento con CP-A. Estos linfomas han llegado a desaparecer en algunos casos, tras suspender la inmunosupresión.

Otras complicaciones. Pueden presentarse de forma precoz, pero son poco frecuentes: pancreatitis, cuya causa sería la administración de fármacos, como los corticoides, trimetoprim-sulfametoxazol, ciclosporina y bloqueantes de receptores H2, de conocida o posible toxicidad pancreática. Se diagnostica demostrando elevación de la amilasa y lipasa en suero (véase cap. 15.20). También se debe contemplar la posibilidad de que aparezca *parotiditis*, generalmente transitoria, en relación a fármacos como etopósido y melfalán, y caracterizada por dolor e hinchazón de las glándulas parótidas y submandibulares, así como una elevación de la amilasa. Algunos regímenes que contienen busulfán y ciclofosfamida se acompañan de *toxicidad cutánea*, apareciendo entre los días 9 y 30 un exantema en flexuras y zonas acras, que puede variar desde una pigmentación hasta erosiones intensas. También se ha visto un eritema tóxico tras la administración de altas dosis de citarabina o tiotepa. La toxicidad por el tiotepa se ve prácticamente en todos los pacientes, y es típico un enrojecimiento semejante a una quemadura por el sol que gradualmente va evolucionando a hiperpigmentación y descamación, durando el tratamiento varias semanas. También puede esperarse *neurotoxicidad aguda* (temblor en tronco y extremidades) con la administración de tiotepa, cuadros cerebelosos con citarabina, neuropatía periférica con etopósido, ototoxicidad con el cisplatino y convulsiones con el busulfán y el melfalán, por lo que se indica el uso de fenitoína para prevenir su aparición. De forma tardía se han descrito *cataratas posteriores subcapsulares*, siendo mayor y más precoz el daño en los pacientes más jóvenes y en los que reciben dosis más altas. *Déficit neuropsicológico*, principalmente alteraciones en las funciones cognoscitivas y en las pruebas de inteligencia forman parte de un espectro, en cuyo extremo estaría la leucoencefalopatía necrotizante progresiva.

Segundos tumores. La posibilidad de desarrollar segundos tumores malignos es un hecho contrastado (véase cap. 19.3) y su aparición se vería favorecida por factores genéticos, la enfermedad primitiva, la quimioterapia, la radioterapia y el tratamiento inmunosupresor. El registro internacional de TPH representa una incidencia de 0,6 por 100 personas y año. Otros estudios encontraron que la probabilidad calculada a los 10 años de desarrollar cualquier segunda neoplasia ascendía al 4,3%. Los tumores más frecuentes son leucemias, linfomas no Hodgkin de tipo B y tumores sólidos, como glioblastomas, adenocarcinomas, melanomas y sarcomas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buckley RH. Transplantation. En: Stiem ER. Immunologic disorders in infants and children. Filadelfia: Saunders, 2004.
- Bueno J. El niño trasplantado en el nuevo siglo. Futuro de los trasplantes en pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 5): 510-7.
- Bueno Recio J et al. Futuro del trasplante en el siglo XXI. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56: 119-26.
- Chinen J, Shearer WJ. Immunosuppression induced by therapeutic agents. En: Stiem ER. Immunologic disorders in infants and children. Filadelfia: Saunders, 2004.
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847-58.
- Jacqz-Aigrain E et al. Pharmacokinetics and tolerance of mycophenolate mofetil in renal transplant immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 100-4.
- Kruger WH, Bolius J, Cornely OA et al. Antimicrobial prophylaxis in allogenic bone marrow transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of German Society of Haematology and Oncology. *An Oncol* 2005; 16: 1381-90.
- Martín Mateos MA. Trasplante de órganos en el niño. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2028 (con más citas bibliográficas de años anteriores).

- Ohta T et al. ABO-incompatible pediatric kidney transplantation in a single-center trial. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1-5.
- Palma-Behnke J, Sotomayor-Fahrenkrog C. Trastornos linfoproliferativos post-trasplante. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 353.
- Reafat E et al. Rol of transplant induction therapy on recurrence of focal segmental glomeruloesclerosis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 189-94.
- Silverstein DM et al. Risk factors of hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 105-10.
- Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation. *Clinical Transplantation* 2004; 18: 485-92.

27.11.2. CUIDADOS DEL PACIENTE DONANTE DE ÓRGANOS

I. Ibarra de la Rosa, J.I. Muñoz-Bonet, J.L. Pérez-Navero

El trasplante pediátrico de órganos sólidos es hoy una terapéutica capaz de ofrecer una alternativa real de vida con calidad, a niños que hasta hace no mucho tiempo estaban irremediablemente condenados a morir o a vivir dependientes de la tecnología médica. Esto es posible gracias al altruismo de los padres, cuyos hijos en muerte cerebral (MC) son la principal fuente de donación de órganos, siendo a destacar que la tasa de donación es más alta en la edad infantil que en cualquier otra.

Antes de proceder a la solicitud de donación es condición *sine qua non* que el paciente haya sido declarado muerto de acuerdo a la legislación vigente, tal y como se resume en el Cuadro 27.11.2.1. Aunque el "donante a corazón parado" (pacientes que fallecen por parada cardiorrespiratoria) es cada vez más frecuente en adultos, y se perfeccionan más las técnicas de preservación de órganos en ese entorno, no existe en la actualidad ningún programa de trasplante pediátrico que contemple ese tipo de donación; por otra parte, el trasplante vivo-relacionado sigue siendo poco frecuente. Por ello, en la práctica, los donantes pediátricos pertenecen casi exclusivamente a la categoría de pacientes en *muerte cerebral* (MC). Como se recoge en el Cuadro 27.11.2.1, este diagnóstico es más complejo a medida que la edad del paciente disminuye, exigiendo más pruebas confirmatorias (Fig. 27.11.2.1). La Figura 27.11.2.2 muestra un algoritmo de diagnóstico de MC. El trabajo del pediatra intensivista no termina con la determinación de la MC. Tras establecer su diagnóstico, es preciso comprobar que el paciente no presente ningún proceso de los que *contraindican la donación* y que se resumen en el Cuadro 27.11.2.2. Una vez determinada la idoneidad de la donación, y si ésta es consentida, se debe extremar el cuidado para que los órganos que se extraigan tengan las máximas posibilidades de implantarse con éxito en otro paciente. Esta "manera de hacer" debe ser imbuida en el personal sanitario que atiende las UCIP, para evitar el desagrado que puede sentirse al estar tratando un paciente en MC durante el tiempo que incluye el proceso de completar el diagnóstico, la realización de analítica espe-

Cuadro 27.11.2.1. Criterios legales del diagnóstico de muerte por parada cardiorrespiratoria. Anexo I del Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre

Diagnóstico

1. El diagnóstico de muerte por criterios cardiorrespiratorios se basará en la constatación de forma inequívoca de ausencia de latido cardíaco, demostrado por la ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico, y de ausencia de respiración espontánea, ambas situaciones durante un período no inferior a cinco minutos
2. La irreversibilidad del cese de las funciones cardiorrespiratorias se deberá constatar tras un período adecuado de aplicación de maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada. Este período, así como las maniobras a aplicar, se ajustarán dependiendo de la edad y circunstancias que provocaron la parada cardiorrespiratoria. En todo momento deberán seguirse los pasos especificados en los protocolos de reanimación cardiopulmonar avanzada que periódicamente publican las sociedades científicas competentes
3. La temperatura corporal inferior a 32 grados se deberá recalentar el cuerpo antes de establecer la irreversibilidad de la parada y, por lo tanto, el diagnóstico de muerte

Maniobras de mantenimiento de viabilidad y preservación

- El equipo encargado del procedimiento de preservación o extracción sólo iniciará sus actuaciones cuando el equipo médico responsable del proceso de reanimación cardiopulmonar haya dejado constancia escrita de la muerte, especificando la hora del fallecimiento
- En los casos en que sea necesaria la autorización judicial según lo especificado en el artículo 10 del presente Real Decreto, se procederá como sigue:
  a. Se podrán reanudar las maniobras de mantenimiento de flujo sanguíneo a los órganos y se realizará la oportuna comunicación al Juzgado de Instrucción sobre la existencia de un potencial donante
  b. Tras la respuesta positiva del juzgado o bien transcurridos quince minutos sin respuesta negativa del mismo, se podrá proceder a la extracción de una muestra de sangre de 20 mL y, si fuera posible, de 20 mL de orina y 20 mL de jugos gástricos (según el protocolo adjunto de cadena de custodia), que quedarán a disposición del Juzgado de Instrucción. Posteriormente se procederá a iniciar las maniobras de preservación
  c. Una vez obtenida la correspondiente autorización judicial, según lo establecido en el artículo 10 de este Real Decreto, se podrá proceder a la extracción de órganos

Figura 27.11.2.1. Estudio de perfusión cerebral en paciente de 18 meses en situación clínica de muerte cerebral secundaria a hemorragia cerebral masiva. Tras la administración EV de 99mTc-ECD, se aprecia ausencia de actividad significativa a nivel de ambos hemisferios cerebrales y en cerebelo.

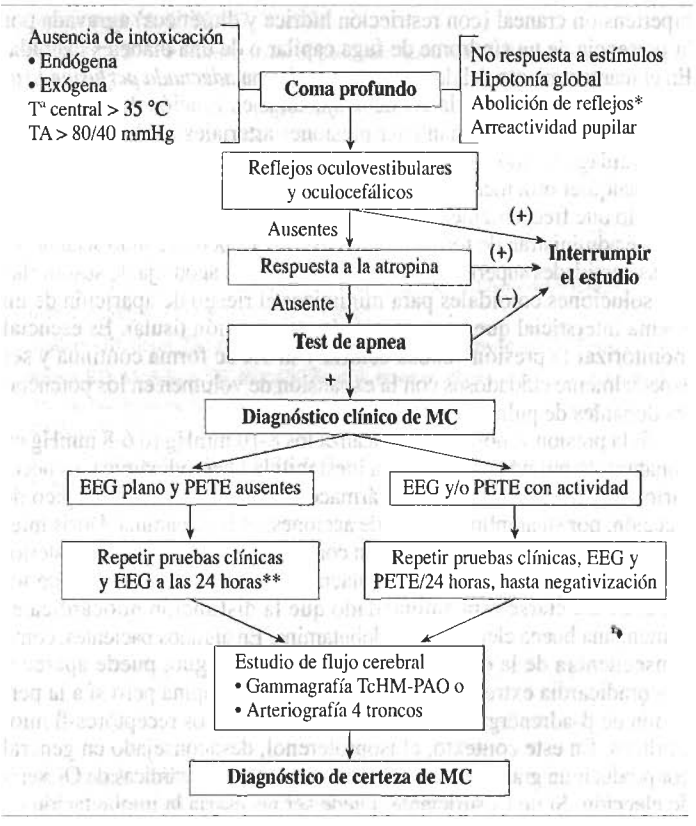


Figura 27.11.2.2. Algoritmo diagnóstico de muerte cerebral (MC). PETE: Potenciales evocados de troncoencéfalo. *Los reflejos espinales pueden estar presentes. **El período de observación debe prolongarse en lactantes pequeños.

Cuadro 27.11.2.2. Contraindicaciones generales para la donación de órganos

Absolutas	*Relativas o sin contraindicación*
Infecciones bacterianas fulminantes	Sepsis tratadas adecuadamente > 24 horas
Infecciones virales generalizadas	Bacteriemia o fungemia
Meningoencefalitis herpética	Infecciones localizadas
Infección por VIH	Infección por virus hepatitis B o C
Virus leucemia-linfoma de células T	
Enfermedades relacionadas con priones	
Enfermedades malignas activas: • Melanoma • Coriocarcinoma • Linfomas • Carcinoma de pulmón, mama, riñón, colon • Tumores cerebrales de alto grado	Tumores: • Cutáneos diferentes del melanoma • Tumores intracraneales de bajo grado de malignidad, sin derivación ventrículo peritoneal

cífica y la espera a que la Organización Nacional de Trasplantes encuentre los receptores idóneos y los equipos extractores se desplacen al hospital donde se efectúa la donación. El objetivo de este período del tratamiento intensivo es mantener la homeostasis en un organismo que ha perdido todo control tras la muerte del troncoencéfalo, mediante terapias que aseguren el aporte de O_2 y nutrientes a los órganos y tejidos potencialmente recuperables. Incluye múltiples aspectos.

Control hemodinámico

Rodeando a la MC se desencadena una auténtica tormenta autonómica (simpática y parasimpática), en la que se produce taquicardia, hipertensión, trastornos del ritmo e incluso infartos miocárdicos focales, que pueden comprometer el funcionamiento posterior del injerto. El uso de bloqueantes α y β adrenérgicos como el labetalol (0,5-3 mg/kg/h en perfusión continua) puede controlar esta situación, si bien no suelen ser necesarios, dado el habitual carácter fugaz y autolimitado de este período. Completada la herniación cerebral, es frecuente la aparición de hipotensión, cuyos efectos suelen ser más nocivos que los de la hipertensión. La pérdida del control pontino del tono vascular desenmascara con frecuencia una hipovolemia oculta, secundaria al tratamiento previo de la hipertensión craneal (con restricción hídrica y diuréticos) agravada por la presencia de un síndrome de fuga capilar o de una diabetes insípida. En el mantenimiento del donante, conseguir una *adecuada perfusión tisular* es una pieza clave y la TA debe ajustarse en función de la edad. En general se recomienda mantener presiones arteriales medias superiores a 60 mmHg en niños mayores y 50 mmHg en los más pequeños. Antes que cualquier otra medida, debe asegurarse una adecuada repleción vascular, lo que frecuentemente permite disminuir el soporte inotrópico previo. Se administran de forma rápida cristaloides pero, cuando sean necesarias cantidades superiores a los 20-40 mL/kg, es aconsejable sustituirlas por soluciones coloidales para minimizar el riesgo de aparición de un edema intersticial que comprometa la oxigenación tisular. Es esencial monitorizar la presión venosa central y la TA de forma continua y ser especialmente cuidadosos con la expansión de volumen en los potenciales donantes de pulmón.

Si la presión venosa central alcanza los 8-10 mmHg (ó 6-8 mmHg en donantes de pulmón) y persiste la inestabilidad hemodinámica, es necesario recurrir a la perfusión de fármacos vasoactivos. El inotrópico de elección, por su amplio espectro de acciones, es la dopamina. Dosis inferiores a 10 μg/kg/min no se asocian con disfunción miocárdica posterior ni comprometen la circulación esplácnica. Si se precisan dosis superiores debe asociarse otra amina; dado que la disfunción miocárdica es común, una buena elección es la dobutamina. En algunos pacientes, como consecuencia de la destrucción del núcleo ambiguo, puede aparecer una bradicardia extrema, que no responderá a atropina pero sí a la perfusión de β-adrenérgicos, al permanecer intactos los receptores-β miocárdicos. En este contexto, el isoproterenol, desaconsejado en general por producir un gran incremento en las demandas miocárdicas de O_2, sería de elección. Si no es suficiente, puede ser necesaria la implantación de un marcapasos externo o endocavitario. En general se acepta que son preferibles presiones arteriales más bajas si se asegura una buena perfusión tisular, que presiones más elevadas a expensas de vasoconstricción. Por esta razón se aconseja limitar el uso de fármacos con efecto vasoconstrictor, como noradrenalina o adrenalina, a aquellos casos en los que sea imprescindible; sin embargo, algunos resultados recientes demuestran un escaso o nulo impacto de la terapia presora sobre la funcionalidad de los órganos trasplantados. Incluso se ha descrito cómo el uso de dosis bajas de vasopresina, un potente vasoconstrictor, mejora la hemodinámica, permite disminuir la dosis de catecolaminas y mejora el funcionamiento inmediato del pulmón trasplantado, al disminuir la necesidad de expansores plasmáticos. También la reposición glucocorticoidea con hidrocortisona disminuye la necesidad de catecolaminas, especialmente en pacientes con trauma o sepsis, en los que es común la existencia de una insuficiencia suprarrenal relativa.

Cuidados respiratorios

Su objetivo es mantener una oxigenación arterial suficiente (saturaciones arteriales de $O_2 \geq 95\%$) para satisfacer las necesidades del organismo, minimizando el posible daño del tejido pulmonar. Durante el control de los pacientes con hipertensión intracraneal, es habitual el uso de la hiperventilación moderada. Tras la MC y secundario a la ausencia del metabolismo cerebral, tono muscular y actividad simpática, la tasa de producción de CO_2 disminuye drásticamente. Esto provoca una hipocapnia acusada, que puede producir arritmias cardíacas y que obliga al rápido descenso de la asistencia respiratoria, para mantener unas cifras de $PaCO_2$ alrededor de 40 mmHg. La disminución de la presión pico o del volumen inspirado permiten minimizar el baro y volutrauma pulmonar. Es aconsejable mantener un cierto nivel de PEEP (presión positiva al final de la espiración), que prevenga la aparición de atelectasias y mejore la oxigenación, permitiendo así disminuir la FiO_2 hasta intentar alcanzar valores $\leq 40\%$. No obstante, el aumento de la PEEP por encima de 5 cm H_2O puede comprometer el retorno venoso y la perfusión esplácnica, por lo que debe ser evitado. En pacientes no donantes pulmonares, es preferible mantener la oxigenación a expensas de aumentar la FiO_2 antes que la PEEP. El *pulmón donante* es extremadamente delicado. Para evitar la aspiración de contenido gástrico y no comprimir la zona de la anastomosis con la tráquea del receptor, el tubo endotraqueal debe ser sustituido por un tubo de silicona con balón de baja presión, situando su extremo distal lo más alto posible. Se aconseja reducir al máximo la aspiración traqueal y la manipulación de la vía aérea para evitar una sobreinfección pulmonar. También se ha comprobado que la fibrobroncoscopia precoz para la resolución de atelectasias y el uso de terapias de reclutamiento alveolar son eficaces para aumentar el porcentaje de donantes pulmonares. Dada la frecuencia de edema pulmonar, que puede disminuir la relación PaO_2/FiO_2 hasta límites excluyentes para la donación, es imprescindible un uso juicioso de los líquidos en general y de los expansores en particular. La indicación de diuréticos puede mejorar también los índices de oxigenación y es posible que su combinación con β_2-estimulantes inhalados y altas dosis de corticoides EV pueda aumentar la tasa de recuperación de pulmones considerados marginales o no válidos.

Control del medio interno

Aparece *diabetes insípida* en un 35-90% de los niños en MC, como consecuencia, bien de la destrucción de la neurohipófisis, bien por incapacidad para su transporte, una vez que falta la circulación cerebral. Esto supone unas elevadas pérdidas de agua libre con hipernatremia, pero también hipokaliemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia. Aunque teóricamente es posible la reposición del exceso de diuresis con soluciones hipoglucosadas adicionadas con el Na y K perdidos por orina, en la práctica es extremadamente difícil y suele acarrear trastornos hidroelectrolíticos y situaciones de hipo o hiperhidratación. Es más utilizado por tanto el aporte EV sustitutivo de ADH: bien como vasopresina acuosa en perfusión continua (2-10 mU/kg/h), o como desmopresina en bolus (0,025 μg/kg, máximo 1 μg). La ventaja de la vasopresina acuosa radica en su corta vida media, lo que hace desaparecer sus efectos de forma inmediata tras la interrupción de la perfusión; su inconveniente es su potente efecto vasopresor que, si bien puede disminuir los requerimientos de catecolaminas, puede comprometer la perfusión renal y hepática. Por el contrario, la desmopresina carece prácticamente de efecto presor pero su actividad se mantiene durante 6-12 horas, pudiendo provocar excesiva retención hídrica en casos de sobredosificación.

La *hiperglucemia* es prácticamente constante en los pacientes con MC, por ausencia de consumo cerebral y resistencia periférica a la insulina. Puede provocar diuresis osmótica con deshidratación, asociarse a cetosis y comprometer la función del injerto. Aunque el aporte de glucosa puede ser reducido, debe mantenerse al menos un 50% del aporte normal, asociando frecuentemente una perfusión de insulina rápida a dosis iniciales de 0,1 U/kg/h, que se irá modificando en función de los sucesivos controles. La hipocalcemia es también relativamente frecuente por la diabetes insípida o la administración de importantes cantidades de hemoderivados. Los niveles de calcio iónico deben ser monitorizados y reponer los posibles déficit para mejorar la función miocárdica. La *función renal* puede verse afectada por la tormenta simpática, el uso de fármacos presores, la deshidratación o el uso previo de medicaciones nefrotóxicas. Habitualmente, con la estabilización hemodinámica y la administración de volumen, la función renal suele recuperarse. El objetivo es mantener una diuresis mínima de 1-2 mL/kg/h. Si con las medidas anteriores no se consigue, pueden utilizarse diuréticos de asa (furosemida en bolus o perfusión continua), que mejoran la tasa de filtración glomerular y la viabilidad del injerto; también, si la osmolaridad plasmática lo permite, puede administrase un bolus de manitol de 0,5 g/kg. La cantidad de *hemoglobina* es un importante factor implicado en la oxigenación tisular, por lo que los pacientes deben ser mantenidos con hematocritos en torno al 30-35%. Si precisan ser transfundidos son preferibles donantes CMV negativos o utilizar sangre sin leucocitos (o filtro de leucocitos). También deben corregirse las anomalías de la coagulación.

Control térmico

La *hipotermia*, que aparece en un alto porcentaje de los pacientes en MC como consecuencia de la pérdida del control hipotalámico, puede originar acidosis metabólica, arritmias (incluso parada cardíaca) y disminución de la contractilidad miocárdica, desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina y disminución de la tasa de filtración glomerular. La temperatura ha de ser monitorizada, siendo útil tan sólo la registrada en recto, esófago o arteria pulmonar. Debe mantenerse por encima de 35 °C, a expensas de mantas eléctricas, lámparas de calor radiante, calentamiento suave de las perfusiones EV y de los gases administrados a través del respirador, además de procurar una adecuada temperatura ambiente.

Profilaxis antiinfecciosa

Es un tema controvertido, por la posibilidad de seleccionar cepas resistentes. En general se mantiene el tratamiento antibiótico que se hubiera instaurado antes de la MC, evitando los agentes nefrotóxicos. En caso de que el paciente no recibiera tratamiento previo y se estime su utilidad, es suficiente con administrar una *cefalosporina* de 1ª ó 2ª generación, mientras se practican cultivos que serán de utilidad para el cuidado del receptor.

Terapéutica hormonal sustitutiva

Se ha debatido sobre si el uso de terapia hormonal mejora el mantenimiento del donante y la calidad de los órganos extraídos. Sin embargo, la secreción de hormonas adenohipofisarias es normal en la gran mayoría de los pacientes en MC. Respecto a la administración de T_3 EV existen resultados contradictorios, probablemente porque, más que un hipotiroidismo, es frecuente encontrar en estos pacientes un cuadro eutiroideo, que no se beneficiaría con el tratamiento sustitutivo. En cualquier caso, podría estar indicada la perfusión de dosis bajas de T_3 para aumentar la recuperación de órganos con viabilidad marginal en pacientes hemodinámicamente inestables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Doig CJ, Burgess E. Brain death: resolving inconsistencies in the ethical declaration of death. *Can J Anaesth* 2003; 50: 725-31.
- Doig CJ, Rocker G. Retrieving organs from non-heart-beating organ donors: a review of medical and ethical issues. *Can J Anaesth* 2003; 50: 1069-76.
- Ibarra I, Jaraba S. Detección y tratamiento intensivo del donante. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Madrid: Norma Capitel, 2003. p. 2081-8.
- Ibarra de la Rosa J, Muñoz Bonet I, Pérez Navero J. Cuidados del paciente donante de órganos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2034 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Lutz-Dettinger N, de Jaeger A, Kerremans I. Care of the potential pediatric organ donor. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 715-49.
- Martínez Sesma A, Zabalza Ollo M. Nursing care in the maintenance of potential donors in brain death. *Enferm Intensiva* 2001; 12: 10-20.
- Tuttle-Newhall JE, Collins BH, Kuo PC et al. Organ donation and treatment of the multi-organ donor. *Curr Probl Surg* 2003; 40: 266-310.
- Wood KE, Becker BN, McCartney JG et al. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004; 351: 2730-9.
- Zawistowski CA, DeVita MA. Non-heartbeating organ donation: a review. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 189-97.

27.11.3. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

R. Fernández-Delgado Cerdá, J. Donat-Colomer

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tiene como objetivo básico la sustitución del sistema hematopoyético enfermo por otro sano. Los primeros éxitos han permitido su aplicación en circunstancias patológicas diversas siendo, en la actualidad, una herramienta terapéutica de gran valor en enfermedades hematológicas, patología oncológica, inmunodeficiencias, alteraciones congénitas del metabolismo y enfermedades autoinmunes. Todas estas aplicaciones han permitido hacer frente a enfermedades infantiles consideradas incurables hasta la era pretrasplante. Su combinación con la terapia génica permite suponer que el capítulo de aplicaciones será mayor en un futuro próximo. En los últimos años, la puesta a punto de nuevas fuentes de progenitores (sangre periférica, cordón umbilical), la mejora en la definición de la compatibilidad y los progresos en la inmunomodulación, así como los avances en la terapia de soporte, han permitido obtener mejores resultados.

Concepto. El TPH es un método terapéutico consistente en la sustitución del sistema hematopoyético erradicado mediante tratamiento mieloablativo quimio o radioterápico por otro procedente de un donante o del mismo sujeto, extraído previamente al tratamiento mieloablativo. La capacidad de los linfocitos T del donante para erradicar la hematopoyesis enferma o las células tumorales está siendo utilizada en los denominados TPH con regímenes no-mieloablativos. De un modo global, el TPH está indicado en enfermedades del propio sistema hematopoyético, en enfermedades enzimáticas en las que las células sanguíneas procedentes del trasplante pueden aportar la o las enzimas deficitarias y en enfermedades en las que una intensificación terapéutica antitumoral o inmunosupresora de beneficio probado tienen como toxicidad mayor el daño medular.

Tipos de TPH. Existen dos tipos básicos: 1) *TPH autólogo:* los progenitores hematopoyéticos derivan del propio receptor. Está especialmente indicado para restaurar la producción de células sanguíneas en pacientes que reciben tratamiento mieloablativo para combatir una enfermedad maligna. En los últimos años su utilidad se ha extendido a algunos casos de enfermedad autoinmune grave en la que un tratamiento inmunosupresor intenso se acompaña de mielosupresión. 2) *TPH alogénico:* la fuente de progenitores hematopoyéticos proviene de un donante sano. Aunque generalmente el donante es un hermano o familiar HLA-idéntico, cada vez con mayor frecuencia, en ausencia de familiar se recurre a donantes no emparentados, gracias a los registros mundiales de donantes de médula ósea (MO) y a los bancos de sangre de cordón umbilical. Esta circunstancia permite reconstituir un sistema hematopoyético o inmune anómalos o afectos de enfermedad maligna. La compatibilidad donante-receptor es el problema más grave en este tipo de TPH. Sus indicaciones fundamentales son las leucemias, anemias aplásicas, hemoglobinopatías, inmunodeficiencias y ECM. Dentro de este grupo se debe distinguir el TPH singénico, en el que el donante es un gemelo univitelino,

Cuadro 27.11.3.1. Comparación de TPH autólogo y alogénico

Tipo de TPH	*Autólogo*	*Alogénico*
Indicaciones	Hemopatías malignas Tumores sólidos ¿Enfermedades autoinmunes? Herramienta futura de terapia génica	Hemopatías malignas Anemia aplásica Hemoglobinopatías Inmunodeficiencias y errores congénitos del metabolismo
Fuente de progenitores	MO o sangre periférica autólogas	MO, sangre periférica, sangre de cordón de donantes familiares o no emparentados, idénticos total o parcialmente
Acondicionamiento	Diseñado como intensificación terapéutica para erradicar la enfermedad maligna	Diseñado como inmunosupresión para permitir el injerto. Intensificación terapéutica en enfermedades malignas

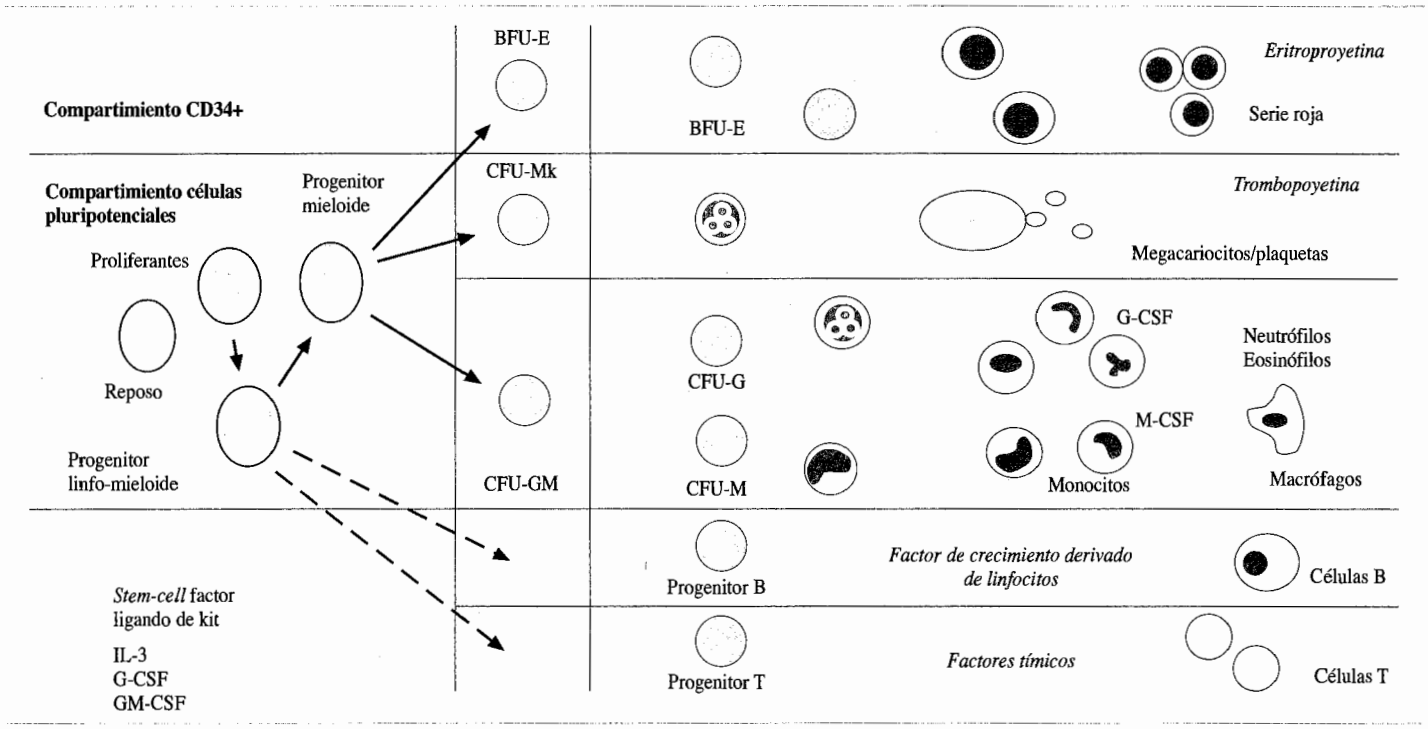


Figura 27.11.3.1. Esquema de la hematopoyesis.

inmunológicamente idéntico y, por tanto, totalmente compatible. La comparación entre ambos tipos se describe en el Cuadro 27.11.3.1.

FUENTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El sistema hematopoyético humano está compuesto por células que derivan de un progenitor común único, denominado célula tronco pluripotencial (Fig. 27.11.3.1). Esta célula, a través de un proceso de amplificación y diferenciación, es capaz de originar las distintas estirpes hematopoyéticas. A lo largo de este proceso de diferenciación, las células van adquiriendo características morfológicas, bioquímicas e inmunológicas propias, permitiendo así su reconocimiento y selección. En la actualidad las células utilizadas para reconstituir el sistema hematopoyético mediante TPH son las que expresan en su superficie el antígeno CD34. En número ideal de células CD34 a infundir para una reconstitución óptima en tiempo y contenido celular es de 5 x 10^6 CD34/kg de peso del receptor, aunque cifras no inferiores a 10^6 CD34/kg de peso del receptor son suficientes para lograr una reconstitución adecuada.

Los progenitores hematopoyéticos que expresan CD34 no pertenecen a un estrato de diferenciación único (véase cap. 18.1). En realidad constituyen un grupo moderadamente heterogéneo en el que se encuentran células tronco muy inmaduras, junto a otras células más maduras, ya comprometidas en la diferenciación hacia alguna de las estirpes celulares sanguíneas (hematíes, plaquetas, linfocitos, monocitos, neutrófilos, basófilos o eosinófilos). Existen, además, otros progenitores hematopoyéticos más maduros, diferenciados en las diversas estirpes, que no expresan CD34 y se encuentran entre las células mononucleares que se infunden al receptor en el momento del trasplante. Las células más inmaduras poseen la capacidad de alojarse en los nichos hematopoyéticos de la MO, liberados previamente de células gracias al tratamiento de acondicionamiento, y desde allí llevar a cabo la repoblación medular, asegurando la producción de células sanguíneas para el resto de la vida. Las células más maduras, ya comprometidas, son responsables de la salida de aplasia ya que, tras un proceso de amplificación y diferenciación corto, originan células maduras que aparecen precozmente en la circulación.

Durante la vida extrauterina (véase cap. 18.1), la hematopoyesis tiene lugar en la MO. Los progenitores están anclados en el estroma medular mediante moléculas de adhesión. La fuente principal de progenitores hematopoyéticos para el trasplante ha sido clásicamente la MO, extraída del donante mediante múltiples punciones aspirativas. La administración de quimioterapia y/o de factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF, GM-CSF, IL-3) altera la adhesión de los progenitores al estroma medular, permitiendo su salida al torrente circulatorio. Esta característica ha sido aprovechada en los últimos años para la utilización de la *sangre periférica* como fuente de progenitores. En la sangre fetal existe una cantidad importante de progenitores hematopoyéticos circulantes y, como consecuencia de ello, al nacimiento, la sangre placentaria está poblada de progenitores hematopoyéticos. La aspiración de la *sangre de cordón umbilical*, una vez pinzado, permite la obtención de una suspensión celular capaz de repoblar la MO y es utilizada, cada vez con mayor frecuencia, como fuente de progenitores para el trasplante.

La infusión celular puede realizarse con todas las células extraídas, sin separación de glóbulos rojos (MO, cordón umbilical) o, lo que es más

frecuente, solamente con las células mononucleares (MO, sangre periférica y cordón umbilical). En algunos casos se realiza un proceso de selección previo destinado a purificar la suspensión celular. Esta selección puede ser negativa ("purga"), siendo su objetivo eliminar células malignas o inmunocompetentes, o positiva, cuyo objetivo es obtener una suspensión exclusiva de progenitores que expresan CD34. La selección puede realizarse tratando la suspensión inicial con anticuerpos monoclonales o con quimioterapia. Se obtienen así infusiones deplecionadas de células malignas, de células T o muy enriquecidas en CD34.

Recolección de progenitores hematopoyéticos

La extracción de MO del donante se realiza generalmente bajo anestesia general, aunque otros tipos de anestesia son opcionales (epidural, caudal) y en condiciones de asepsia máxima. El método consiste en *extracciones repetidas de médula* mediante punciones en crestas ilíacas posteriores. Ocasionalmente las crestas anteriores pueden ser utilizadas y raramente esternón. En cada aspirado no deben extraerse más de 5-10 mL para evitar la contaminación de sangre medular. Dependiendo de la cantidad de médula a extraer (generalmente, 20 mL/kg del receptor), está indicada una transfusión de concentrado de hematíes al donante tras la extracción. La transfusión debe ser, preferentemente, autóloga en el caso de donantes sanos que hayan podido realizar la autodonación en los días previos a la extracción de MO. Una vez extraída la cantidad de médula necesaria, se filtra para desechar fragmentos óseos o tejido graso, y se almacena en bolsas. El número total de células nucleadas presentes en la bolsa debe ser aproximadamente de 2-4 x 10^8 células/kg del receptor si se trata de un trasplante alogénico, y 1-3 x 10^8 células/kg, si se trata de un autotrasplante.

Para la *extracción de progenitores hematopoyéticos* de sangre periférica se utilizan sistemas de aféresis de células nucleadas. Las vías aferente y eferente pueden ser dos venas periféricas o un catéter central de doble luz. Existen diversos separadores celulares de flujo continuo o discontinuo, que reciben la sangre completa del donante y devuelven a éste las células no nucleadas, recolectando las células mononucleadas, entre las que se encuentran los progenitores hematopoyéticos. La movilización de estos progenitores (su salida a sangre periférica) se efectúa mediante quimioterapia, aprovechando la salida de aplasia de ciclos de quimioterapia, generalmente conteniendo ciclofosfamida, o factores de crecimiento hematopoyético, habitualmente G-CSF o factor estimulante de colonias de granulocitos. Se considera necesaria la recogida de una cantidad no inferior a 2 x 10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

Los *progenitores hematopoyéticos de sangre placentaria o de cordón umbilical* para TPH se extraen directamente por punción de los vasos umbilicales y recogida de la sangre en bolsa con anticoagulante. Opcionalmente, puede extraerse una cantidad adicional de sangre mediante punción de los vasos placentarios. En estas condiciones la cantidad total de sangre recogida puede variar entre 50 y 200 mL.

Los progenitores hematopoyéticos obtenidos pueden almacenarse tras un proceso de criopreservación o ser utilizados para el trasplante.

ACONDICIONAMIENTO PARA EL TPH

Se denomina régimen de acondicionamiento al tratamiento inmediatamente anterior a la infusión de células hematopoyéticas. Sus objetivos consisten en producir una aplasia medular completa que permita la reconstitución hematopoyética por los progenitores infundidos, alcanzar un grado de inmunosupresión suficiente para permitir el injerto e impedir el rechazo y, en algunos casos, ser eficaz contra la enfermedad subyacente por la que se realiza el TPH.

- *TPH alogénico:* los regímenes de acondicionamiento deben provocar aplasia e inmunosupresión, añadiendo actividad antitumoral si se combate una enfermedad maligna. Tras el TPH, la actividad injerto contra tumor puede proporcionar un efecto adicional importante para la resolución de la enfermedad. En aquellos receptores con un sistema inmune alterado (inmunodeficiencia combinada grave) en los que se realiza un TPH familiar idéntico, el régimen de acondicionamiento puede obviarse. Los pacientes que reciben un TPH deplecionado en células T para evitar una enfermedad injerto contra huésped grave, presentan un mayor riesgo de rechazo, por lo que se debe aumentar el régimen inmunosupresor. Las combinaciones utilizadas con mayor frecuencia incluyen irradiación corporal total (ICT) y ciclofosfamida. Para evitar las secuelas a largo plazo de la ICT, los pacientes menores de 3-5 años reciben busulfán en lugar de radioterapia. Otros fármacos utilizados con frecuencia son etopósido, citarabina y tiotepa. El efecto inmunosupresor adicional se puede conseguir con globulina antitimocítica.
- *TPH autólogo:* en estos casos la inmunosupresión no es indispensable, por lo que, salvo en el caso de las leucemias, la ICT no es necesaria. La selección del régimen de acondicionamiento se hace teniendo en cuenta la toxicidad extramedular y la actividad antitumoral contra la enfermedad de base, por lo que los regímenes empleados son muy variables (busulfán-ciclofosfamida, busulfán-melfalán, busulfán-tiotepa, BCNU-etopósido-citarabina-melfalán, etc.).

Acondicionamientos no mieloablativos. La finalidad de estos regímenes es producir una inmunosupresión suficiente para impedir el rechazo, facilitar el efecto beneficioso de las células injertadas contra la enfermedad maligna y obviar la elevada toxicidad de los regímenes clásicos de acondicionamiento. La mayoría de los acondicionamientos no mieloablativos incluyen fludarabina acompañada de otros fármacos. Aunque la experiencia es mayor en adultos, este tipo de TPH puede tener utilidad en niños con enfermedad maligna curable pero estado vital alterado. Algunas enfermedades, como la leucemia mieloide crónica y la enfermedad de Hodgkin, parecen especialmente sensibles al efecto injerto contra tumor, por lo que el trasplante no mieloablativo podría tener especial indicación en estos casos.

INDICACIONES DEL TPH

Se pueden dividir en dos grandes grupos según el tipo de enfermedad a tratar: enfermedades no malignas y enfermedades malignas.

Enfermedades malignas

Leucemia linfoblástica aguda. Con los nuevos tratamientos quimioterápicos se consigue la curación de más del 70% de niños con LLA (véase cap. 19.4). Existe, sin embargo, un grupo de enfermos considerados de entrada de muy alto riesgo, para los que la mejor alternativa terapéutica es el TPH alogénico. El grupo de pacientes en los que está indicado el TPH alogénico en primera remisión completa (1ª RC) lo componen los niños con LLA y alteración cromosómica t(9;22) o fusión de los genes BCR/ABL; t(4;11) o reordenamiento del gen MLL en 11q23 y los pacientes que no entran en remisión completa tras el tratamiento de inducción. Se considera que los pacientes con edad inferior a 1 año son susceptibles de TPH en 1ª RC. Los enfermos con las alteraciones genéticas descritas anteriormente tienen tan mal pronóstico con los tratamientos convencionales que constituyen un grupo en el que se debe buscar donante no emparentado en ausencia de donante familiar. Otros criterios de mal pronóstico que, frecuentemente, son indicación de TPH incluyen leucocitosis al diagnóstico > 200.000/mm^3 con fenotipo T y afectación del SNC, y presencia de blastos con un número de cromosomas entre 23 y 28 o índice de ADN ≤ 0,6 (casi haploidía). Los enfermos que presentan recidiva medular precoz (menos de 30 meses tras el diagnóstico) tienen también indicación de TPH alogénico en 2ª RC. En las recidivas extramedulares (testes, SNC) aisladas o medulares tardías (más de 30 meses después del diagnóstico) se debe considerar la posibilidad de un TPH autólogo. El TPH alogénico o autólogo en la LLA debe incluir en el tratamiento de acondicionamiento la ICT en pacientes mayores de 3 años. Los regímenes más utilizados incluyen ICT/ciclofosfamida o, en menores de 3 años, busulfán/ciclofosfamida ± etopósido o melfalán.

Leucemia aguda no linfoblástica. La utilización del TPH en la mayoría de las LANL se ha generalizado en los últimos años. En muchos casos la intensificación terapéutica con posterior rescate con TPH autólogo ofrece excelentes resultados. En estas condiciones, la existencia de un donante familiar HLA-idéntico indica el TPH alogénico en 1ª RC. En

ausencia de donante, la indicación es de TPH autólogo, también en 1ª RC. Solamente las LANL tras síndrome mielodisplásico con alteraciones citogenéticas graves o las recidivas indican el TPH de donante idéntico no emparentado. El régimen de acondicionamiento generalmente utilizado es la administración de busulfán/ciclofosfamida. La inclusión de ICT en el régimen de acondicionamiento no tiene la misma aceptación que en la LLA, ya que en algunos estudios no mejora la supervivencia y, sin embargo, aumenta la toxicidad.

Otras leucemias. La leucemia mieloide crónica tipo adulto (cromosoma Filadelfia +) es poco frecuente en la edad pediátrica, pero presenta una gravedad semejante a la del adulto. El único tratamiento curativo ampliamente demostrado es el TPH alogénico. Tras el diagnóstico se debe buscar un donante familiar HLA-idéntico y, en su ausencia, un donante no emparentado. La aparición de tratamientos específicos de la LMC, como el imatinib, no altera la indicación final de trasplante si existe un donante idéntico. El TPH se debe realizar precozmente en el curso de la enfermedad, no esperando en ningún caso a la transformación blástica. Otra indicación absoluta de TPH alogénico de donante familiar es la leucemia mieloide crónica juvenil. En ausencia de donante familiar, la indicación de TPH de donante no emparentado es más discutible ante los resultados prometedores de algunos regímenes quimioterápicos y la alta morbi-mortalidad del TPH no emparentado.

Síndromes mielodisplásicos (SMD). Excepto las mielodisplasias secundarias a enfermedad mitocondrial, generalmente los SMD secundarios o de aparición *de novo*, tienen un pronóstico ominoso. En esta situación, suponen una indicación de TPH alogénico de familiar HLA-idéntico o no emparentado idéntico.

Linfomas no Hodgkin (LNH). El pronóstico de los LNH ha mejorado ostensiblemente en los últimos años con los nuevos tratamientos quimioterápicos especialmente intensivos. El TPH alogénico no parece tener sitio, en la actualidad, en el tratamiento de esta patología. Por otro lado, el papel del TPH autólogo ha quedado reducido a situaciones de respuesta parcial al tratamiento de primera línea y en las recidivas quimiosensibles. Los regímenes de acondicionamiento más contrastados incluyen la adición de BCNU/etopósido/citarabina y melfalán o ciclofosfamida.

Enfermedad de Hodgkin. El TPH autólogo está indicado como segunda línea de tratamiento en las recaídas quimiosensibles de la enfermedad de Hodgkin. Su papel como tratamiento de primera línea en estadios avanzados de la enfermedad al diagnóstico es motivo de investigación. Como en el caso de los LNH, uno de los regímenes de acondicionamiento más utilizados es el BEAM (busulfán/etopósido/citarabina/melfalán).

Tumores sólidos. El tratamiento de los tumores sólidos (véase cap. 19.3) con altas dosis de quimioterapia se basa en el efecto dosis-respuesta: a mayor dosis, mayor efecto antitumoral, con la limitación impuesta por los efectos tóxicos sobre el organismo, especialmente sobre la hematopoyesis. El TPH en estos tumores, generalmente autólogo, asegura y acelera la recuperación de la hematopoyesis tras las altas dosis de quimioterapia. Dos condiciones básicas para el buen resultado de esta técnica son que el tumor sea sensible a la quimioterapia y que el trasplante se realice durante una fase de remisión completa o, al menos, con muy buena respuesta parcial.

Neuroblastoma. La indicación para realizar trasplante autólogo como terapia de consolidación se limitaría a niños mayores de 1 año con estadio IV, que se encuentran en remisión completa o muy buena remisión parcial. La inmunoterapia tras el TPH autólogo puede mejorar los resultados (véase cap. 19.8).

Rabdomiosarcoma. El trasplante estaría indicado como terapia de consolidación en los pacientes de alto riesgo de recaída como son: 1) enfermedad metastática en el momento del diagnóstico; 2) localización parameníngea; 3) pacientes con mala respuesta al tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y quimioterapia y 4) pacientes en 2ª remisión completa en casos seleccionados (véase cap. 19.9).

Sarcoma de Ewing. Las indicaciones de realizar altas dosis de quimioterapia y rescate con progenitores hematopoyéticos son: 1) pacientes con enfermedad metastática en el momento del diagnóstico; 2) localización de alto riesgo de recidiva como ocurre en la pelvis y 3) tumores con un volumen superior a 100 mL (véase cap. 24.8).

Tumores cerebrales. A pesar de la utilización de diferentes modalidades terapéuticas, los resultados obtenidos en muchos casos (especialmente glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico y meduloblastoma) son aún desfavorables, bien por progresión, bien por recurrencia del tumor. La mayor parte de los pacientes mueren por la progresión de la enfermedad muy poco después de que recidive el tumor. En estos casos estaría justificada la utilización de altas dosis de quimioterapia, especialmente de alquilantes, que atraviesen la barrera hematoencefálica y permitan obtener elevadas concentraciones de estos fármacos en el tumor, seguida de infusión de médula ósea autóloga, o de progenitores hematopoyéticos autólogos de sangre periférica (véase cap. 23.18).

Otros tumores. En los tumores germinales recidivados existe indicación de altas dosis de quimioterapia siempre que sean quimiosensibles. La experiencia en otros tumores, como osteosarcoma y retinoblastoma, es aún muy limitada (véase cap. 19.1).

Enfermedades no malignas

Se incluyen en este grupo una serie de enfermedades propias de la edad pediátrica y susceptibles de curación con trasplante alogénico. *Aplasia medular grave.* El trasplante alogénico está indicado siempre que exista un donante familiar HLA idéntico. La realización de trasplantes con donantes no emparentados HLA idénticos sólo se contemplará en los casos en que, además de no disponer de un hermano HLA idéntico, no exista respuesta a la terapia inmunosupresora. *Anemia de Fanconi.* Con las modificaciones realizadas en la terapia de acondicionamiento, el trasplante alogénico de un donante familiar HLA idéntico es la opción más favorable para pacientes con anemia de Fanconi. El momento de realizar el trasplante sería cuando aparezcan los criterios de aplasia. Caso de no disponer de un donante familiar HLA idéntico, deberá buscarse un donante no emparentado HLA idéntico. *Anemia de Blackfan-Diamond.* El 20-30% de los casos de anemia de Blackfan-Diamond son resistentes al tratamiento esteroideo o inmunosupresor y es en estos pacientes en los que está indicada la realización de un trasplante alogénico de un donante familiar HLA idéntico o de un no emparentado HLA idéntico. *Talasemia maior.* En este grupo de pacientes existe indicación de realizar un trasplante familiar HLA idéntico. El problema se plantea en elegir el mejor momento para realizarlo. En esta patología es preciso valorar minuciosamente el riesgo del TPH y monitorizar la situación hepática del paciente (se ha evidenciado que existe una correlación entre mortalidad y lesiones hepáticas previas). *Anemia de células falciformes.* Sólo tendrían indicación de trasplante alogénico de un familiar HLA idéntico aquellos pacientes con sintomatología grave y que precisan un soporte transfusional intensivo. *Enfermedades de las células fagocitarias.* En las patologías en las cuales la alteración principal radica en la célula fagocítica, la evolución del trasplante está determinada, en muchos casos, por la situación previa del paciente dada la elevada incidencia de infecciones y malnutrición que presentan estos niños. Se han descrito curaciones con trasplante alogénico HLA idéntico en el déficit de adhesión de leucocitos así como en el síndrome de Kostmann, en la enfermedad de Chediak-Higashi y en la enfermedad granulomatosa crónica. *Osteopetrosis maligna.* El trasplante alogénico corrige las anomalías óseas e inmunológicas al proporcionar células troncales hematopoyéticas capaces de dar origen a osteoclastos maduros normofuncionantes. Dado que sin tratamiento la enfermedad es letal, se indicará el trasplante HLA idéntico con donante familiar o no emparentado. Cuando no se disponga de donante apropiado podría indicar el trasplante con un donante familiar haploidéntico. La indicación del trasplante está limitada por la afectación neurológica y sensorial. *Errores congénitos del metabolismo.* El trasplante en estas enfermedades es una terapia de sustitución enzimática. Las indicaciones actuales se restringen a las formas lentamente progresivas, sin afectación neurológica (cociente intelectual > 75). El donante de elección es un hermano HLA idéntico (véase cap. 12.4). *Inmunodeficiencias.* Son procesos de evolución fatal en los que el trasplante es potencialmente curativo. Se pueden contemplar dos grupos: el de las inmunodeficiencias combi-

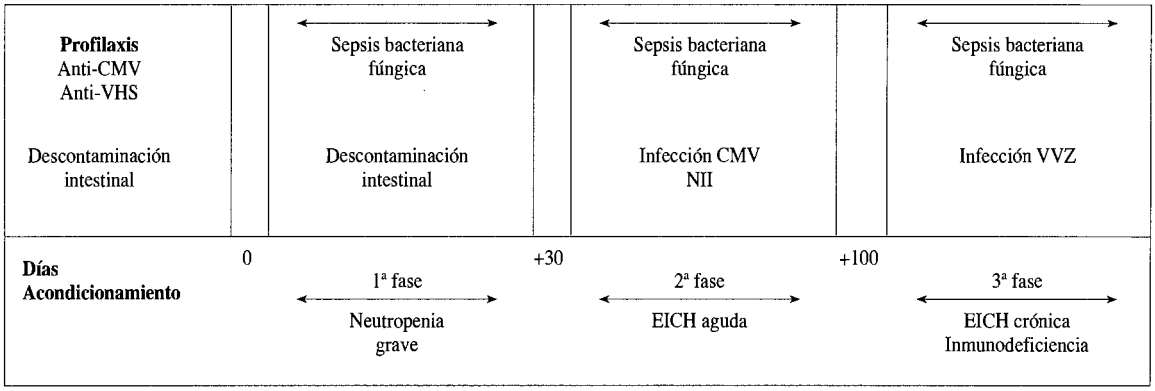


Figura 27.11.3.2. Fases evolutivas en el TPH.

nadas severas (IDCS), en las que los defectos de la inmunidad celular son completos, y otras inmunodeficiencias primarias en las que persiste cierta función de los linfocitos T (síndrome de Omenn, déficit de PNP, síndrome de Wiskott-Aldrich, déficit de la expresión de los Ag, HLA). Tanto en un grupo como en el otro, existe indicación de trasplante familiar HLA idéntico. Otras alternativas serían los trasplantes no emparentados y los trasplantes familiares haploidénticos (véase cap. 4.3).

TERAPIA DE SOPORTE

Previo al inicio del tratamiento de acondicionamiento, el niño será ingresado en una unidad de aislamiento eficaz (flujo laminar aéreo, aire filtrado con presión positiva o aislamiento invertido simple). A todos los pacientes se les insertará un catéter venoso central de doble luz, mediante técnicas quirúrgicas (catéter tunelizado de Hickman) o de forma percutánea (técnica de Seldinger). Se administrará una dieta estéril y un adecuado soporte nutricional en forma de nutrición parenteral total y, en algunos casos, nutrición enteral a débito continuo. Se puede realizar una profilaxis antiinfecciosa con la administración de antibióticos orales no absorbibles (colimicina, neomicina, vancomicina), antifúngicos (fluconazol, amfotericina, trimetoprim-sulfametoxazol) y antivirales (aciclovir, ganciclovir). Todos los productos hemoterápicos que vayan a ser transfundidos serán previamente irradiados con al menos 15 Gy para prevenir la enfermedad injerto contra huésped inducida por linfocitos inmunocompetentes existentes en estos productos hemáticos. El soporte hematológico habitual se realiza de forma preventiva, transfundiendo concentrado de hematíes cuando la tasa de Hb es < a 7 g/dL (en ausencia de complicaciones respiratorias), y plaquetas cuando la tasa es < a 20.000 mm^3. En algunos tipos de trasplantes se administrarán factores de crecimiento hematopoyéticos para acelerar la reconstitución granulocitaria.

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Todos los pacientes sometidos a trasplante alogénico tienen el riesgo de desarrollar una EICH mediada por células inmunocompetentes del inóculo del donante (véase parte 27.11.1 de este capítulo). La profilaxis se dirige a interferir la fase aferente, ya sea deplecionando las células T antes de la infusión medular o bloqueando la activación mediante inmunosupresión, aunque ninguno de los procedimientos actuales es completamente satisfactorio y, además, la utilización de estos métodos de profilaxis se ha relacionado con un mayor número de fracasos del injerto, una menor incidencia de la EICH y con un incremento de las recaídas leucémicas. Para deplecionar de células T la médula ósea, se han utilizado diferentes técnicas inmunológicas y físicas. Existen métodos basados en la lisis celular inducida por anticuerpos monoclonales asociados a complemento, inmunotoxinas o bolas inmunomagnéticas. Entre los procedimientos físicos está la separación mecánica mediante aglutinación con lecitina de soja y depleción de rosetas E. Los agentes utilizados como inmunosupresores son: metotrexato (MTX), ciclosporina (CSP), gammaglobulina antitimocito (GAT) y prednisona. Diferentes estudios han demostrado que la combinación de dos inmunosupresores (habitualmente, MTX y CSP) logra que la EICH sea menos intensa (Fig. 27.11.3.2).

Complicaciones postrasplante

Se exponen en la parte 27.11.1 del capítulo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fernández Delgado R, Donat-Colomer J. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2038 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Gómez-Almaguer D, González Llano O. Trasplante de células hematopoyéticas en niños. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2005; 62: 85-7.
- Madero L, Díaz AM, Lassaleta A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en hematooncología pediátrica. En: Sierrasesúmaga L, Antillón-Klussmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Madrid: Pearson-Prentice Hall, 2006. p. 161.
- Madero L, Muñoz A, Díaz MA. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en hematoncología pediátrica. En: Madero L, Muñoz A. Hematología y oncología pediátricas. Madrid: Ergon, 2005.
- Ness KK, Bhatia S, Baker S et al. Performance limitations and participation restrictions among childhood cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 706-13.
- Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD et al. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en niños y adolescentes empleando esquema de acondicionamiento no mieloablativo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005; 621: 88.
- Satwani P, Harrison L, Morris E et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in adults and children with malignant and nonmalignant diseases: End of the beginning and future challenges. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005, 11: 403-22.
- Steward CG, Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1259-63.

27.11.4. TRASPLANTE CARDÍACO

J.L. Pérez-Navero, S. Jaraba-Caballero, J.I. Muñoz-Bonet

El trasplante cardíaco (TxC) en Pediatría suele considerarse cuando el paciente se encuentra en la etapa final de su cardiopatía (con una calidad de vida inaceptable y una esperanza de vida menor de uno o dos años) y se ha descartado otra opción terapéutica médica o quirúrgica. Así, está indicado en cardiopatías congénitas (CC) no susceptibles de corrección completa o cirugía paliativa, en miocardiopatías en estadio final con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), en arritmias intratables amenazantes para la vida y cuando exista un tumor miocárdico irresecable. Aproximadamente en el mundo se realizan cada año 300-350 TxC infantiles, que representan el 10% del total de TxC. El cuidado adecuado del donante,

Cuadro 27.11.4.1. Indicaciones del trasplante cardíaco

Miocardiopatía en estadio final de ICC y estructura cardíaca normal
- Dilatada:
  - Idiopática
  - Familiar
  - Tras miocarditis
  - Secundaria a agentes quimioterápicos (adriamicina)
  - Consecuencia de arritmias intratables
- Hipertrófica
- Restrictiva (poco frecuente)
- Miocardiopatía isquémica (aneurismas gigantes trombosados tras síndrome de Kawasaki)
- Fibroelastosis endocárdica

Cardiopatías congénitas no susceptibles de corrección quirúrgica o paliación
- Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico o anomalías afines:
  - Complejo de Shone
  - Ventrículo único con obstrucción del flujo sistémico
  - Interrupción arco aórtico más estenosis subaórtica
  - Estenosis aórtica crítica con fibroelastosis endocárdica grave
  - Transposición de grandes arterias (TGA) con VD y arco aórtico hipoplásico
  - TGV con ventrículo único y bloqueo cardíaco
- Atresia pulmonar con septum IV íntegro
- Síndromes heterotáxicos
- Insuficiencia valvular atrioventricular grave con disfunción ventricular
- Defectos atrioventriculares septales no corregibles
- Truncus arterioso con displasia de la válvula truncal severa
- Anomalía de Ebstein con sintomatología grave en RN
- Disfunción miocárdica grave postcirugía paliativa de cardiopatías congénitas

Arritmias intratables amenazantes para la vida (torsades de pointes, taquicardia ventricular)

Tumor miocárdico irresecable

Retrasplante por rechazo o fallo primario del injerto

la disminución del tiempo de isquemia del injerto, el soporte hemodinámico y respiratorio durante el perioperatorio, la inmunosupresión, el diagnóstico precoz y tratamiento del rechazo, a la vez que la profilaxis infecciosa, han mejorado la supervivencia en los últimos años. En la actualidad, la tasa de supervivencia al mes, al año, a los 5 y a los 10 años, es del 90, 85, 75 y 65%, respectivamente. Para el éxito a largo plazo es importante el cuidado pediátrico general una vez pasado el postoperatorio inmediato. En pediatría el número de donantes de órganos es limitado y un gran número de ellos presentan hipoxia o isquemia con tiempos prolongados de reanimación cardiopulmonar que pueden condicionar la viabilidad del órgano para trasplante. Todo ello motiva una alta tasa de fallecimientos en lista de espera, sobre todo en RN y lactantes.

INDICACIONES

La miocardiopatía isquémica y las valvulopatías son las indicaciones más comunes de TxC en adultos. En el conjunto de la población infantil, la miocardiopatía dilatada y la miocarditis aguda fulminante continúan siendo la causa de más del 50% de los TxC, mientras que las CC representan el 45% aproximadamente. Más del 40% de los TxC pediátricos se realizan en niños de 0 a 12 meses y la mayor parte en menores de 6 meses, destacando el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH). En los niños mayores de un año, el 64% de los trasplantes se realizan por miocardiopatía y el 30%, por cardiopatías congénitas.

Las indicaciones de TxC están continuamente evolucionando y muchas veces son complejas y desafiantes (Cuadro 27.11.4.1). Actualmente se incluye una población cada vez mayor de pacientes que presentaron procesos hematooncológicos y desarrollaron miocardiopatía relacionada con quimioterápicos. Con respecto a las miocardiopatías en la infancia, la mayoría son de tipo dilatado, si bien las hipertróficas pueden originarse en niños mayores y adolescentes. En relación con las dilatadas, el riesgo de muerte se eleva en los 3 primeros meses tras su debut, por ello la indicación del TxC debe hacerse relativamente pronto. Son factores de riesgo la edad mayor de 5 años en el momento de la presentación, miocardiopatía familiar y fibroelastosis endocárdica, disminución grave persistente de la función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de acortamiento < 0,12, fracción de eyección < 20%), regurgitación mitral grave, presión telediastólica de ventrículo izquierdo mayor de 20 mmHg, hallazgo de trombos murales en ecocardiografía, forma globular del ventrículo izquierdo y presencia de arritmias atriales y ventriculares complejas. También tienen mal pronóstico los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, historia familiar de miocardiopatía hipertrófica progresiva, arritmias, regurgitación mitral, antecedente de síncopes y casi muerte súbita, debiendo considerarse el TxC si no hay otras opciones terapéuticas. En el caso de la miocardiopatía restrictiva en la infancia, la supervivencia es escasa, con una media de tiempo de un año desde el diagnóstico hasta el *exitus*.

Otras indicaciones de TxC son las CC anatómicamente incorregibles, que incluyen algunas cardiopatías en la que la reparación de los ventrículos no es posible o aconsejable, y que tienen escasa supervivencia. Un caso especial es el SCIH en el RN, en el que la cirugía paliativa está sustituyendo al TxC. Actualmente se recomiendan una serie de intervenciones paliativas (intervención de Norwood y posteriormente Glenn bidireccional) que llevan más tarde al procedimiento de Fontan. Esta corrección paliativa requiere varias intervenciones, quedando al final con un solo ventrículo fisiológico, mientras que el TxC necesita inmunosupresión de por vida. No obstante, ambas opciones llevan, muy probablemente, en la evolución al trasplante o retrasplante cardíaco respectivamente. Para los centros que practican la intervención de Norwood debería considerase el TxC como terapéutica más apropiada si su mortalidad esperada es mayor del 25%. En los pacientes con CC potencialmente corregibles y con alto riesgo operatorio también debe considerarse el TxC, dependiendo del resultado específico en cada centro. Entre estas CC se incluyen: truncus arterioso complejo (con insuficiencia valvular truncal severa, interrupción del arco aórtico o anomalías de las arterias coronarias), algunas formas graves del complejo Shone e interrupción completa del arco aórtico (véase cap. 17.6).

Los enfermos con arritmias malignas intratables pueden presentar muerte súbita o taquicardia ventricular a pesar del máximo tratamiento antiarrítmico. En éstos se indica TxC si la implantación de un desfibrilador automático cardíaco falla o no son candidatos para esta técnica. Los tumores cardíacos primarios raramente metastatizan, por ello el TxC no está contraindicado. Se indica si el tumor es irresecable y origina ICC grave, obstrucción del flujo y arritmias malignas intratables amenazantes para la vida. Por último, el retrasplante cardíaco será necesario en caso de rechazo crónico o fallo primario del injerto.

Cuadro 27.11.4.2. Contraindicaciones del trasplante cardíaco

- Infección activa o sepsis
- Resistencias vasculares pulmonares elevadas por enfermedad vascular pulmonar irreversible
- Embolismo o infarto pulmonar reciente
- Disfunción multisistémica:
  - Fallo renal
  - Fallo hepático
  - Déficit neurológico grave
  - Enfermedad pulmonar restrictiva
- Anomalías genéticas o cromosómicas significativas
- Tumores malignos activos
- Prematuridad y bajo peso al nacimiento
- Problemas psicosociales

CONTRAINDICACIONES

En el Cuadro 27.11.4.2 se resumen las contraindicaciones del TxC. La presencia de infección activa sin respuesta al tratamiento y el SIDA son una contraindicación absoluta. La hipertensión pulmonar (HTP) mantenida desarrolla enfermedad vascular pulmonar progresiva. Si el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) es más de 6 U.Wood/m^2, el gradiente transpulmonar de más de 15 mmHg, la presión arterial pulmonar sistólica mayor de 65 mmHg y no responde a vasodilatadores, tales como

nitroprusiato, prostaglandina E_1 (PGE_1) y óxido nítrico inhalado (NOi), estaría contraindicada la realización de TxC, ya que se desarrollaría disfunción ventricular derecha en el postoperatorio. En estos casos estaría indicado el trasplante cardiopulmonar o el trasplante heterotópico (véase cap. 17.15). El tratamiento prolongado con IECA y antagonistas de la angiotensina puede reducir significativamente el IRVP facilitando el postoperatorio de TxC. Los problemas anatómicos, como la hipoplasia de las arterias pulmonares y las anomalías del drenaje venoso pulmonar sin confluencia de las venas pulmonares, son malformaciones que contraindican el TxC; sin embargo, la malposición sistémica atrial, incluyendo el situs inversus, no limita el éxito. Por otra parte, las cromosomopatías significativas, las malformaciones mayores del SNC, las neoplasias malignas activas con evolución desfavorable y el fallo multiorgánico, son consideradas contraindicaciones absolutas.

Son *contraindicaciones relativas*: el infarto o embolismo pulmonar reciente (puede incrementarse el riesgo de absceso pulmonar con la inmunosupresión), la disfunción hepatorrenal si es secundaria al fallo miocárdico (puede ser reversible tras el TxC, no constituyendo una contraindicación absoluta), la prematuridad (edad gestacional menor de 36 semanas), el bajo peso al nacimiento (< 2.000 g) y problemas psicosociales que pueden condicionar el seguimiento.

PREOPERATORIO

Una vez establecida la indicación del TxC, el objetivo es mantener al niño en las mejores condiciones posibles hasta su realización. Será necesario completar la *evaluación preoperatoria del receptor*. La medición del índice cardiotorácico en la radiografía de tórax es útil para establecer el tamaño adecuado del injerto. Se realizará recuento celular y bioquímica sanguínea, grupo sanguíneo y determinación en el suero del receptor de anticuerpos citotóxicos preformados. Es imprescindible, como en otros trasplantes, un estudio virológico completo: CMV, herpes simple, Epstein-Barr, varicela zoster, virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C; y serología de toxoplasmosis. Para una adecuada evaluación anatómica y funcional es fundamental la realización de un cateterismo cardíaco que, si no había sido necesario en la fase de diagnóstico, se realizará ahora para valorar malformaciones asociadas, resistencias vasculares pulmonares y su respuesta a vasodilatadores, así como la fracción de eyección de ambos ventrículos.

La *compatibilidad donante-receptor* se basa en el tamaño cardíaco y en el sistema ABO, no siendo necesario el estudio de compatibilidad HLA. El estado frente al CMV es importante en el pronóstico, de tal forma que, si el receptor es negativo, se debe intentar que el donante lo sea también, aunque no está establecido como requisito indispensable.

El *tratamiento de soporte* dependerá del estado del niño, siendo necesaria, en la mayor parte de los casos, la permanencia en una UCI. Se administrará el apoyo inotrópico preciso, intentando evitar la inestabilidad hemodinámica. Los casos con HTP previa al trasplante se tratarán con vasodilatadores como prostaciclina y análogos, PGE_1 o nitroprusiato, o con vasodilatadores pulmonares específicos, como el óxido nítrico. Los niños con disfunción ventricular grave pueden mantenerse hasta la realización del trasplante con sistemas de asistencia ventricular externa e incluso, en ocasiones, es necesario el soporte con sistemas de ECMO. Durante el período pretrasplante, es de gran utilidad la realización de ecocardiografías seriadas para valorar la evolución de la función ventricular, la permeabilidad del ductus arterioso o cualquier otra alteración que tenga repercusión en el manejo hemodinámico del paciente. El cuidado de la nutrición de estos niños es otro aspecto fundamental para intentar llegar a la cirugía en un estado nutritivo óptimo y, mientras sea posible, debe realizarse por vía enteral. Se debe tener la precaución de realizar todas las transfusiones de hemoderivados con filtro leucocitario, para evitar la presensibilización del receptor. En ocasiones es necesario realizar plasmaféresis en los pacientes con gran cantidad de anticuerpos preformados.

Existen situaciones que requieren una *atención especial en el preoperatorio*, sobre todo las CC con circulación sistémica ductus-dependiente, como el SCIH. En estos niños es necesario mantener el ductus arterioso permeable (mediante infusión EV continua de PGE1 y, cuando no sea suficiente, inserción percutánea de un *stent*), la existencia de una comunicación auricular no restrictiva (si es preciso se realizará septostomía con catéter-balón o quirúrgica) y mantener un adecuado equilibrio entre el flujo sistémico y el pulmonar mediante un cuidadoso manejo hemodinámico y respiratorio. Otras CC con consideraciones particulares preoperatorias son aquellas con flujo pulmonar aumentado, en las que puede ser necesaria la realización de *banding* de la arteria pulmonar para proteger la circulación pulmonar. Por otra parte, las CC con flujo pulmonar disminuido se beneficiarán de la realización de una fístula sistémico-pulmonar.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO DEL RECEPTOR

Soporte hemodinámico. El postoperatorio del TxC es similar en muchos aspectos al de la cirugía cardíaca infantil convencional. La mayor diferencia consiste en que el corazón trasplantado está denervado. Como resultado de la denervación, el ritmo más frecuente durante el postoperatorio es la bradicardia sinusal y los ritmos de escape ventriculares o de la unión. La disfunción sinusal puede deberse también al traumatismo del nodo, o a daño de preservación que, igualmente, puede ocasionar bajos grados de bloqueo del nodo atrioventricular. Por otra parte, en el paciente trasplantado el gasto cardíaco es altamente dependiente de la frecuencia cardíaca ya que, por la isquemia, existe una disminución temporal de la contractilidad y la distensibilidad. Por estos motivos, se emplea isoproterenol a dosis baja (0,02-0,05 μg/kg/min) o marcapasos auricular durante los primeros días del postoperatorio, para mantener intencionadamente una taquicardia de 100 a 140 l/min, dependiendo de la edad del paciente, hasta la recuperación funcional del nodo sinusal. En caso de persistir la afectación del seno, se emplearán xantinas por vía parenteral u oral, y si son ineficaces, se implantará marcapasos permanente.

El ECG postoperatorio puede tener dos ondas P, una de la aurícula derecha nativa (no conducida) y otra de la aurícula derecha del donante (conducida). De igual forma, al no existir inervación parasimpática, la atropina no puede indicarse para acelerar el nódulo sinusal o AV existiendo, además, una disminución de la respuesta de la frecuencia cardíaca frente al dolor, el estrés y la hipovolemia. La denervación simpática y la isquemia del injerto, sobre todo cuando los tiempos de isquemia del órgano son superiores a 4 horas, pueden provocar disfunción precoz del injerto, siendo frecuente en el período postoperatorio inmediato la elevación de las presiones de llenado de ambas aurículas y la necesidad de soporte inotrópico. Para su uso, debe tenerse en cuenta que el corazón trasplantado es muy sensible a la administración de catecolaminas, debido sobre todo a la pérdida de la regulación presináptica. Los pacientes con HTP pretrasplante pueden presentar aumento de las RVP y de la postcarga ventricular derecha del injerto, lo que conlleva fallo cardíaco agudo y mortalidad precoz; por tanto, es preciso mantener, tras el TxC, el apoyo inotrópico con el mínimo efecto de vasoconstricción pulmonar con dobutamina, isoproterenol o milrinona. La PGE_1, NOi y nitroglicerina son a menudo también utilizados como vasodilatadores. De igual forma, hay que optimizar los cuidados de la vía aérea con el fin de evitar crisis de HTP, que pueden ser letales. Para ello, es fundamental la sedoanalgesia, la hiperventilación moderada y mantener una buena oxigenación.

HTA se observa frecuentemente, siendo su origen multifactorial. Hay riesgo de HTA en miocardiopatía previa y resistencias vasculares sistémicas elevadas, pacientes que recibieron un corazón de mayor tamaño, retención de líquidos en relación con el tratamiento con corticoides, por acción directa de la ciclosporina o tacrolimus, por disfunción renal o recoartación de aorta u obstrucción a nivel de sutura quirúrgica. El nitroprusiato es útil para su control en casos graves; ocasionalmente se pueden utilizar hidralazina y bloqueantes del calcio (nifedipino). En la HTA crónica se utilizan IECA (captopril, enalapril) y antagonistas del calcio. En ocasiones se asocian diuréticos. Los antagonistas de la angiotensina (losartán, valsartán) pueden ser una alternativa a los IECA, ya que tienen menos efectos secundarios. El *derrame pericárdico* puede producirse tras el trasplante de un corazón donante más pequeño que el saco pericárdico. El tratamiento será la pericardiocentesis y drenaje, en el caso de ser un derrame masivo o provocar taponamiento cardíaco. La *desproporción en el tamaño* donante/receptor (D/R) cuando el corazón está sobredimen-

sionado (peso D/R > 2/1) requiere: mantener una frecuencia cardíaca elevada para reducir el volumen telediastólico y disminuir el tamaño cardíaco, realizar el cierre de la esternotomía diferido y tratar la HTA. El injerto cardíaco pequeño se comporta como un corazón restrictivo generando presiones de llenado elevadas. La aparición de *arritmias* puede estar relacionada con un episodio de rechazo pasadas dos semanas.

Soporte respiratorio. Durante el postoperatorio inmediato se mantiene rutinariamente al paciente con ventilación mecánica. Para mantener al paciente adaptado al respirador se emplea sedación con midazolam y analgesia con fentanilo, remifentanilo o tramadol. En ocasiones es necesario el uso de relajantes neuromusculares. Los pacientes con injertos mayores que sus corazones nativos pueden tener *compresión del parénquima pulmonar*. En ausencia de complicaciones la extubación debe hacerse lo más precoz posible. La *paresia diafragmática unilateral* se puede observar en los primeros días del postoperatorio, complicando el destete del respirador. Es más frecuente la izquierda, que habitualmente se atribuye al daño de la hipotermia sobre el nervio frénico, así como a la compresión sobre el pericardio posterior. Esta lesión puede afectar al diafragma derecho y raramente a ambos. Habitualmente la paresia es transitoria, con mejoría a partir de los 7-10 días del postoperatorio. A veces, ante la necesidad de evitar una ventilación mecánica prolongada, se realizará plicatura diafragmática. La persistencia de disfunción pulmonar, fiebre y hallazgos en la radiografía de tórax de una infiltración parenquimatosa, aconseja realizar fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar para cultivo e investigación de patógenos, previo a la cobertura antibiótica empírica. Hay que considerar el *síndrome de distrés respiratorio agudo* (SDRA) en los cuadros de infiltración pulmonar bilateral con hipoxia y sin presión capilar pulmonar (PCP) elevada.

Profilaxis infecciosa. La infección en el receptor de TxC inmunodeprimido ha disminuido mucho con respecto a épocas anteriores, debido principalmente a la introducción de la ciclosporina, tacrolimus y al empleo de regímenes de inmunosupresión menos agresivos con menores dosis de esteroides. La incidencia de infecciones es alta en los tres primeros meses tras el TxC cuando la inmunosupresión es más elevada. Las infecciones víricas son las más frecuentes (véase parte 27.11.1 de este capítulo).

Inmunosupresión. Las pautas de tratamiento inmunosupresor en el TxC pediátrico varían dependiendo de los diferentes grupos de trabajo y de la edad en el momento del trasplante. La pauta más utilizada actualmente es la *triple terapia* con ciclosporina (o tacrolimus), azatioprina (o micofenolato) y corticoides, aunque otros grupos utilizan doble terapia excluyendo los corticoides. En el postoperatorio inicial generalmente se emplea *pauta de inducción* con globulinas antitimocito (ATG), globulinas antilinfocito (ALG) o anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OKT3). La inmunosupresión debe iniciarse en el *preoperatorio* con azatioprina 4 mg/kg EV u oral 2-3 horas antes de la cirugía. En el período *intraoperatorio* se administran ATG (10 mg/kg EV) y metilprednisolona (10 mg/kg EV) al inicio de la circulación extracorpórea (CEC), repitiendo la dosis de metilprednisolona al final de la CEC (para más datos, véase parte 27.11.1 de este capítulo). La tendencia actual en los niños es reducir el tratamiento inmunosupresor a largo plazo, utilizando uno o dos fármacos y suprimiendo los corticoides del tratamiento de mantenimiento, para reducir los efectos secundarios, no asociándose con aumento de incidencia de rechazo. Los niños trasplantados en el período neonatal requieren menos inmunosupresión, por lo que no se emplean corticoides o se retiran pronto, y se intentan mantener con monoterapia con ciclosporina a partir del año postrasplante.

RECHAZO

Las causas más frecuentes de morbimortalidad tras TxC son fallo del injerto, rechazo agudo e infección sistémica. El riesgo de rechazo es más alto en los primeros meses, disminuyendo progresivamente aunque sin llegar a desaparecer. Se debe buscar un equilibrio entre la inmunosupresión suficiente para prevenir el rechazo y no excesiva para evitar la infección.

Cuadro 27.11.4.3. Clasificación del rechazo (*Heart Rejection Study Group*)

Grado 0	Ausencia de rechazo
Grado 1	
• Grado A	Infiltrado focal (perivascular o intersticial) sin necrosis
• Grado B	Infiltrado difuso pero escaso, sin necrosis
Grado 2	Un foco de infiltrado agresivo y/o lesión focal en miocitos
Grado 3	
• Grado A	Infiltrados agresivos multifocales y/o lesión multifocal en miocitos
• Grado B	Proceso inflamatorio difuso con necrosis de miocitos
Grado 4	Infiltrado difuso y agresivo con edema, hemorragia, vasculitis y necrosis de miocitos

Diagnóstico. La mayor parte de pacientes tienen al menos un episodio de *rechazo agudo* en el primer año postrasplante a pesar de la inmunosupresión. La respuesta al tratamiento es mejor cuanto antes se inicie, por lo que es importante un diagnóstico precoz. Los signos clínicos de rechazo moderado-grave son muy inespecíficos, debiendo sospecharse ante fiebre inexplicable, diarrea, vómitos, letargia, arritmias y signos de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el rechazo inicial o leve es asintomático. Los métodos diagnósticos de elección son la ecocardiografía y la biopsia endomiocárdica. El único método realmente fiable es la biopsia endomiocárdica aunque, debido a su mayor riesgo y dificultad técnica en la infancia, se reserva para rechazos persistentes. La *ecocardiografía* resulta de gran utilidad, aunque no es tan sensible como la biopsia y los cambios ecocardiográficos en rechazos incipientes pueden no detectarse. Los signos ecográficos de sospecha incluyen la disminución de la fracción de eyección del VI, el engrosamiento de la pared posterior del VI durante la diástole y la disfunción de las válvulas aurículo-ventriculares, pero el dato más importante y precoz es la disfunción diastólica. También se ha comprobado que la masa del VI medida por ecocardiografía (índice en relación al tamaño corporal) aumenta mucho en los rechazos, pero este índice no es útil en el postoperatorio temprano debido a la discordancia de tamaño entre el órgano donante y el receptor, y al daño por la isquemia y reperfusión. Otros métodos diagnósticos no invasivos son la RM, el ECG intramiocárdico (en el rechazo disminuye la amplitud del QRS), niveles de factor de necrosis tumoral y AMPc y la ventriculografía con anticuerpos antimiosina marcados con indio^{111}.

A pesar del desarrollo de nuevas técnicas, la *biopsia endomiocárdica* sigue siendo el método más sensible y específico para el diagnóstico de rechazo en pacientes trasplantados. Se accede por vía femoral o yugular interna y, con control ecocardiográfico, se toman varias muestras del septum interventricular, evitando la pared libre del ventrículo derecho porque en los niños es más fina y hay más riesgo de perforación. En base a los hallazgos anatomopatológicos, el *Heart Rejection Study Group* ha realizado una clasificación del rechazo en distintos grados (Cuadro 27.11.4.3). Los grados 0 y 1 no necesitan tratamiento, el grado 2 suele precisar aumento de la inmunosupresión de base, mientras que en el 3 y el 4 siempre está indicado iniciar una actuación terapéutica. Por otra parte, cada vez con más frecuencia se identifican episodios de rechazo con biopsia negativa, que corresponden a rechazo humoral, siendo éste más grave y difícil de tratar que el rechazo celular. La necesidad de biopsias rutinarias se basa en el hecho de que los episodios de rechazo pueden ocurrir en pacientes asintomáticos, por lo que se recomienda una biopsia semanal durante los primeros meses en los adultos trasplantados. Pero su realización en lactantes y niños pequeños no es tan fácil y segura como en adultos. En niños pequeños que no colaboran y, por tanto, necesitan anestesia general, se recomienda la realización de una biopsia rutinaria a las dos semanas del trasplante seguida, según algunos protocolos, de un nuevo control a los 4 meses, y después sólo si se sospecha rechazo por la clínica o con parámetros no invasivos o incluso sólo en los casos con dificultad para controlar el rechazo con el tratamiento habitual.

Tratamiento. El rechazo agudo se trata con metilprednisolona EV, 10-20 mg/kg cada 12-24 horas (máximo, 500 mg/día), generalmente 3 dosis y con un máximo de 8 dosis, obteniendo resultado satisfactorio

en la mayor parte de los casos. Si no responde o reaparece al suspender los corticoides, se debe iniciar una pauta con ATG (10-15 mg/kg/día, durante 3-10 días) o con OKT3 (0,1 mg/kg/día, durante 3-7 días), suspendiendo o reduciendo la ciclosporina mientras tanto, ya que son inmunosupresores muy potentes. En el rechazo persistente o recurrente, una posibilidad que está dando buenos resultados es sustituir la ciclosporina por tacrolimus. También es recomendable en estos casos cambiar azatioprina por micofenolato, sirolimus o everolimus. En rechazos en los que fracasan los tratamientos previos está indicado el empleo de metotrexato o ciclofosfamida. Otra posibilidad en el rechazo intratable sería la irradiación linfoidea total. Como última opción se utiliza el retrasplante, con resultados poco satisfactorios.

COMPLICACIONES TARDÍAS

Enfermedad coronaria del injerto. La enfermedad vascular del injerto o arteriopatía coronaria acelerada es la complicación tardía más importante y con mayor mortalidad en el TxC pediátrico. Consiste en una ateroesclerosis de los vasos coronarios gradual e irreversible, que progresa más rápidamente que la debida a otras causas, observándose incluso en niños a los 3 meses del trasplante. Su incidencia en la infancia es menor que en la edad adulta, afectando al 8,3% a los 5 años. Un daño provocado por mecanismo inmunológico celular o humoral sobre el endotelio vascular parece ser el desencadenante. Debido a esto, muchos autores consideran a esta entidad como la manifestación de un rechazo crónico, aunque no se conoce el mecanismo inmunológico responsable y no está claro que el aumento de la inmunosupresión mejore su evolución. Dentro de los factores infecciosos que aumentan el riesgo de enfermedad vascular del injerto son importantes las infecciones virales, sobre todo CMV y aún más combinado con el virus de la hepatitis C. Como factores favorecedores del desarrollo de esta enfermedad se han descrito los episodios de rechazo recurrentes, los niveles séricos elevados de lípidos, la obesidad, la hiperglucemia, los inmunosupresores y la HTA. Parece que la ciclosporina podría estar implicada ya que, al causar depleción de magnesio en el miocardio, favorece la formación de depósitos de calcio, lo que parece jugar un papel en el desarrollo de esta enfermedad. Recientemente se ha demostrado que algunos inmunosupresores, como el sirolimus y el everolimus, son capaces de disminuir la incidencia de enfermedad coronaria del injerto. El diagnóstico se realiza mediante angiografías seriadas, aunque actualmente existen sistemas de ultrasonidos intravasculares que son más sensibles para el diagnóstico. No se dispone de ningún tratamiento eficaz. Se han hecho estudios con captopril (parece inhibir el factor activador de plaquetas, que podría jugar un papel en la proliferación de la íntima), bloqueantes de canales de calcio (útiles en algunos estudios) y micofenolato (interfiere con la síntesis de purinas en células B y T y así puede disminuir el daño endotelial mediado por células B). El único tratamiento actualmente es el retrasplante.

Trastornos linfoproliferativos. El *tratamiento* consiste fundamentalmente en disminuir la inmunosupresión y, si no responden, se administra quimioterapia convencional. El tratamiento antiviral es útil en los linfomas relacionados con virus, utilizándose ganciclovir para la infección por CMV y aciclovir para la infección por virus de EB. Existen nuevas terapias aún en estudio, como el interferón alfa y los anticuerpos monoclonales anti-células B, con buenas perspectivas en un futuro próximo (véase parte 27.11.1 de este capítulo).

RÉGIMEN DE VIDA Y ALIMENTACIÓN

Son frecuentes la desnutrición y la falta de medro secundaria a anorexia y vómitos por presiones elevadas, bajo gasto cardíaco, malabsorción e hipercatabolia por la ICC. Es importante descartar la patología crónica asociada como enteropatía pierde proteínas, hepatopatía y nefropatía crónica, que contribuyen a empeorar los trastornos nutricionales. Por tanto, el cuidado de la nutrición de estos niños es fundamental, tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio inmediato y tardío. Se debe realizar por vía enteral siempre que sea posible, administrando el suficiente aporte calórico-proteico. La nutrición adecuada disminuye las complicaciones perioperatorias tales como la dificultad para el destete del respirador o las infecciones nosocomiales. Casi todos los pacientes progresan a una dieta normal a los 4 ó 5 días tras el TxC, si bien algunos requieren en el postoperatorio inmediato nutrición parenteral. Con frecuencia van a necesitar restricción de aportes de potasio, sodio o glucosa, a la vez que suplementos de magnesio. En el seguimiento se debe insistir en la importancia de una dieta equilibrada, controlando estrechamente el aporte de grasas, evitando su exceso y aconsejando una dieta baja en grasas saturadas y colesterol. Los niveles séricos de lípidos elevados se han relacionado claramente con una mayor incidencia de enfermedad coronaria del injerto. Por otra parte, también es conocido que la ciclosporina se une a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente LDL y, por tanto, la hipercolesterolemia disminuye la fracción libre de este fármaco inmunosupresor, aumentando de esta forma el riesgo de rechazo.

Se evitará el contacto con animales, incluso domésticos, y con personas infectadas. También deben evitarse las ensaladas y las frutas sin pelar, por el riesgo de contagio de infecciones. Es importante el ejercicio moderado y sistemático, debido a que la denervación del injerto cardíaco precisa estimulación con catecolaminas para poder incrementar la frecuencia y el gasto cardíaco. La escolarización puede comenzar a partir del tercer mes. En relación con el crecimiento y desarrollo, la optimización de la inmunosupresión con reducción de esteroides y los complementos nutricionales mejoran el crecimiento. Se han publicado series de RN y lactantes con TxC que tienen una adecuada velocidad de crecimiento, hasta el punto de aproximarse a los valores normales. Ese hecho no se ha evidenciado en niños mayores y adolescentes. En cuanto al peso, los niños pequeños muestran una recuperación del peso proporcional a su crecimiento lineal, en cambio los adolescentes suelen presentar un incremento ponderal considerable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bacal F, Sodre GL, Fernandes DA et al. Methotrexate in acute persistent humoral rejection: an option for graft rescue. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 607-10.
- Blume ED. Current status of heart transplantation in children: update 2003. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 1375-91.
- Bonet LA. Predictors of mortality following heart transplantation: spanish registry of heart transplantation 1984-2001. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 1946-50.
- Boucek RJ, Boucek MM. Pediatric heart transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 611-9.
- Delgado DH, Ross HJ. The promise of C2, Simulect, and Certican in heart transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 504S-8S.
- Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 166-9.
- Kovarik JM, Eisen H, Dorent R et al. Everolimus in de novo cardiac transplantation: pharmacokinetics, therapeutic range, and influence on cyclosporine exposure. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1117-25.
- Lobach NE, Pollock-Barziv SM, West LJ et al. Sirolimus immunosuppression in pediatric heart transplant recipients: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 184-9.
- Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 58-69.
- Morgan JA, Edwards NM. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval and total techniques. *J Cardiac Surg* 2005; 20: 102.
- Pérez Navero JL, Jaraba Caballero S, Muñoz Bonet JI. Trasplante cardíaco infantil. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2042 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Reddy SC, Laughlin K, Webber SA. Immunosuppression in pediatric heart transplantation: 2003 and beyond. *Curr Treat Opin Cardiovasc Med* 2003; 5: 417-28.
- Russo LM, Webber SA. Pediatric heart transplantation: immunosuppression and its complications. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 104-9.
- Smith RR, Wray J, Khaghani A et al. Ten year survival after paediatric heart transplantation: a single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 790-4.
- Waller J, Brook NR, Nicholson ML. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts and treatment. *Transplant Int* 2003; 16: 367-75.

27.11.5. TRASPLANTE PULMONAR

E. Ulloa-Santamaría, M.J. Velasco-Jabalquinto, M. Frías-Pérez, J.I. Muñoz-Bonet

En principio se realizaron trasplantes combinados corazón-pulmón, pero la escasez de donantes y la posibilidad de recuperación cardíaca tras el trasplante pulmonar (TP), unido a un mayor riesgo de arteriosclerosis coronaria precoz en el trasplante combinado, han favorecido la indicación del TP aislado, reservándose aquél para casos de enfermedad pulmonar, vascular o parenquimatosa, asociada a disfunción grave del VI, patología valvular significativa o malformaciones cardíacas complejas sin posibilidad de tratamiento quirúrgico. Se puede considerar que el TP constituye una opción terapéutica válida, en ocasiones la única, para determinados pacientes con enfermedad pulmonar irreversible y con una limitada expectativa de vida. Según el Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar, se realizan en el mundo alrededor de 60 TP pediátricos por año, en unos 25 centros hospitalarios, con una media de 2 a 3 niños trasplantados por centro y año.

INDICACIONES

El TP está indicado en *pacientes con una enfermedad pulmonar parenquimatosa o vascular en situación irreversible*, con una expectativa de vida menor de 12 a 18 meses a pesar del tratamiento médico o quirúrgico. Existen múltiples enfermedades pulmonares en niños que pueden ser susceptibles de trasplante pulmonar (Cuadro 27.11.5.1), siendo la FQ la principal indicación por encima del año de edad, igual que para el trasplante bipulmonar en adultos. En el lactante las indicaciones más frecuentes son enfermedad vascular pulmonar, displasia broncopulmonar, déficit congénito de surfactante, hernia diafragmática congénita y estenosis de las venas pulmonares. En los niños mayores, la hipertensión pulmonar primaria o secundaria a defectos cardíacos congénitos es la segunda indicación de TP tras la FQ.

CONTRAINDICACIONES

Son contraindicaciones *absolutas* para el TP todas aquellas patologías que puedan impedir la supervivencia a largo plazo del paciente, como muestra el Cuadro 27.11.5.2. Sin embargo, hay otras condiciones que deben evaluarse de forma individualizada y, por sí mismas, *no constituyen una contraindicación absoluta*: a) la malnutrición grave se asocia con un aumento importante de la morbimortalidad postrasplante y constituye un hallazgo frecuente en pacientes con FQ. Por ello, se recomienda la corrección del estado nutricional con hiperalimentación por vía enteral, parenteral o mixta antes del TP; b) intervenciones torácicas previas, tales como pleurodesis o lobulectomías, constituyen también contraindicaciones relativas. Estos pacientes presentan un alto riesgo de hemorragia durante la intervención y en el postoperatorio inmediato, debido a las adherencias pleurales y a la formación de vasos sanguíneos colaterales; c) las deformidades torácicas, como la cifoescoliosis grave, pueden alterar la función ventilatoria en el postoperatorio; d) en la dependencia de la ventilación mecánica, los resultados a corto plazo son similares a los de pacientes no dependientes, por lo que actualmente no se considera una contraindicación absoluta, a no ser que el paciente esté gravemente debilitado o con otro proceso sobreañadido; e) las infecciones pulmonares, especialmente en los pacientes con FQ, no constituyen una contraindicación absoluta *per se*, aunque pueden producir un aumento significativo de la morbimortalidad. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Burkholderia cepacia* colonizan con frecuencia la vía aérea pretrasplante y pueden ser responsables de infecciones posteriores. Algunos centros excluyen del TP a los pacientes colonizados por *Burkholderia cepacia*, mientras que otros los consideran aptos en caso de que dicho microorganismo sea sensible al menos a un antibiótico. Tampoco constituye una contraindicación absoluta la colonización por *Aspergillus* o la aspergilosis broncopulmonar alérgica en los pacientes con FQ.

Cuadro 27.11.5.1. Indicaciones de trasplante pulmonar pediátrico

Fibrosis pulmonar
- Fibrosis intersticial
- Fibrosis intersticial descamativa
- Proteinosis alveolar pulmonar
- Microlitiasis alveolar pulmonar idiopática
- Fibrosis quística
- Fibrosis pulmonar post-irradiación
- Bronquiolitis obliterante
- Broncodisplasia pulmonar
- Déficit congénito de surfactante
- Colagenosis
- Enfermedad injerto contra huésped

Enfermedad vascular pulmonar
- Hipertensión pulmonar primaria
- Hipertensión pulmonar secundaria a defectos cardíacos congénitos
- Estenosis de las venas pulmonares
- "Inadecuado" lecho vascular pulmonar
- Atresia pulmonar asociada a CIV y ausencia de arteria pulmonar

Hernia diafragmática congénita

Cuadro 27.11.5.2. Contraindicaciones absolutas de trasplante pulmonar

Disfunción orgánica grave
- Cardíaca: cardiopatía compleja o fallo de ventrículo izquierdo (excepto en trasplante corazón-pulmón)
- Renal: aclaramiento de creatinina < 30-50 mL/min/1,73 m^2
- Hepática: cirrosis o hipertensión portal
- Neurológica: daño cerebral severo

Diabetes mellitus con daño orgánico significativo

Enfermedad neoplásica

Infección
- VIH. Hepatitis B, hepatitis C
- Infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*
- Infección activa extrapulmonar diversa

Otras enfermedades sistémicas con expectativa de vida limitada con o sin trasplante pulmonar

Falta de apoyo familiar

SELECCIÓN DE CANDIDATOS

El proceso de selección de candidatos a TP es de gran importancia, dada la escasez de donantes y de que hasta un 30% de los pacientes en lista de espera fallecen antes de recibir el órgano. La mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria (véase cap. 17.15) presentan intolerancia al ejercicio ya en el momento del diagnóstico y la evolución hacia fallo ventricular derecho suele ser relativamente rápida. La supervivencia tras el diagnóstico suele ser de pocos años, pero el empleo reciente de epoprostenol y sus análogos, asociado o no a otros fármacos que inciden sobre distintos puntos de la fisiopatología de la enfermedad (bosentán, antagonistas del calcio, sildenafilo), prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida de estos pacientes, con resultados superiores incluso a los del trasplante. Esto ha hecho que el número de niños trasplantados por esta indicación cada vez sea menor. De todas formas, algunos recomiendan hacer al menos la valoración del trasplante una vez iniciado el tratamiento con epoprostenol. Las cardiopatías congénitas (CC) con cortocircuito izquierda-derecha no corregidas quirúrgicamente producen a largo plazo hipertensión pulmonar con inversión del cortocircuito que condiciona la aparición de un síndrome de Eisenmenger. En estos pacientes la progresión de la enfermedad es más lenta, permitiendo considerar la indicación de TP en la tercera o cuarta década de la vida. Sin embargo, aunque los síntomas de disfunción ventricular derecha pueden aparecer de forma tardía, una vez desarrollados existe un elevado riesgo de muerte súbita. Por este motivo, se recomienda, en general, que la indicación de trasplante pulmonar sea precoz cuando exista una resistencia vascular pulmonar fija mayor de 10 unidades Wood, con una pre-

Cuadro 27.11.5.3. Evaluación de pacientes con fibrosis quística para inclusión en programa de trasplante pulmonar

- VEMS postbroncodilatadores < 30% del valor predicho para la talla
- Hipoxemia en reposo: PaO_2 < 55 mmHg
- Hipercapnia
- Aumento en número y gravedad de las exacerbaciones
- Complicaciones pulmonares que comprometan la vida, tales como hemoptisis masivas recurrentes
- Aumento de la resistencia a antibióticos de las bacterias que infectan los pulmones

sión en aurícula derecha mayor de 8 mmHg y un descenso del índice cardíaco por debajo de 2,2 L/min/m².

Debido a la variabilidad del curso clínico de la FQ, es difícil valorar el momento idóneo para la evaluación e inclusión en la lista de espera de estos pacientes. El VEMS (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) predice la mortalidad de manera más significativa a corto plazo. Un VEMS < 30% del previsto para su talla, con una pO_2 arterial ≤ 55 mmHg y una pCO_2 arterial ≥ 50 mmHg se asocian a una mortalidad del 50% a los 2 años. Sin embargo, estudios recientes ponen en duda el uso de un VEMS < 30%. Será necesario valorar otros factores, como el sexo (peor pronóstico en las niñas), la velocidad de descenso del VEMS, la frecuencia de uso de antibióticos EV, la respuesta al tratamiento intensivo, las necesidades de oxígeno, la pérdida de peso, la presencia de microorganismos multirresistentes y la calidad de vida del paciente (Cuadro 27.11.5.3).

El TP se ha utilizado, asimismo, como tratamiento de distintas enfermedades del parénquima pulmonar en la edad pediátrica, tales como neumonitis intersticial, displasia broncopulmonar, bronquiolitis obliterante, proteinosis alveolar y fibrosis postirradiación. Sin embargo, existe aún poca experiencia como para establecer criterios que deban cumplir los posibles receptores acerca del momento de la inclusión en un programa de trasplante.

TIPOS DE TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante bipulmonar es el más indicado en niños con enfermedad vascular pulmonar, reservándose el unipulmonar para aquellas situaciones en que sólo uno de los órganos esté disponible y el deterioro clínico del paciente aconseje no continuar más a la espera. La reparación quirúrgica de los defectos intracardíacos congénitos, cuando sea posible, junto con el TP es de elección en pacientes con enfermedad vascular pulmonar secundaria a CC. Cuando la CC es compleja y no tiene corrección quirúrgica satisfactoria, entonces estará indicado el trasplante cardiopulmonar. En la hipertensión pulmonar primaria, el trasplante bipulmonar obtiene resultados mucho mejores que el unipulmonar, con supervivencias a los 10 años del 50 y 10%, respectivamente. El tipo de trasplante de elección en la FQ es el pulmonar bilateral, para prevenir la infección del pulmón transplantado a partir del nativo contralateral. Otras formas de enfermedad pulmonar parenquimatosa en pediatría podrían ser susceptibles de trasplante unilateral pero, en general, es preferible en niños el trasplante bilateral, lo que proporciona una mejor función pulmonar durante el crecimiento y asegura una mayor reserva pulmonar en los episodios de rechazo agudo o crónico. El trasplante cardiopulmonar no tiene ventajas sobre el pulmonar aislado cuando no existe patología cardíaca o ésta puede resolverse, y añade los riesgos y problemas asociados al trasplante cardíaco. Dada la escasez de donantes pediátricos, se han desarrollado técnicas que amplían la donación, como el *trasplante lobar* desde un donante adulto y el *trasplante de donante vivo* que sí es bilateral, requiere dos donantes adultos, proporcionando cada uno un lóbulo inferior al receptor infantil.

EVALUACIÓN DEL DONANTE

El pulmón es quizá el órgano más frágil de un paciente diagnosticado de muerte cerebral (MC), debido a que con frecuencia presenta

Cuadro 27.11.5.4. Criterios de selección del donante pulmonar

- Edad menor de 55 años
- Compatibilidad ABO
- Tamaño del órgano adecuado al receptor
- Radiografía de tórax sin alteraciones
- PO_2 arterial > 300 mmHg con FiO_2 de 1 y PEEP de 5 cm H_2O
- Valoración de la complianza: volumen tidal de 15 mL/kg con presión inspiratoria < 30 mmHg
- Ausencia de daño pulmonar
- Ausencia de cirugía torácica previa
- Vía aérea sin evidencia de bronquitis o aspiración en el examen broncoscópico

contusiones, aspiraciones, edema neurogénico o infección pulmonar secundaria a ventilación mecánica prolongada. Se estima que sólo entre 10 y 20% de los donantes de órganos sólidos tienen pulmones adecuados para ser trasplantados. En la *evaluación inicial* (Cuadro 27.11.5.4) es preciso obtener una cuidadosa historia clínica del donante que descarte enfermedades multisistémicas y hábitos nocivos (tabaquismo). Asimismo, se debe realizar radiografía de tórax, análisis de gases arteriales, estudio del grupo ABO y obtener muestras de exudado bronquial para tinción de Gram y cultivo. También se determinará serología de hepatitis B y C, toxoplasma, VIH, virus de Epstein-Barr y CMV. El hecho de que el donante sea seropositivo para CMV y el receptor seronegativo no contraindica el trasplante, pero servirá de guía en el postoperatorio para el empleo de ganciclovir. Los *criterios de selección del donante* quedan reflejados en el Cuadro 27.11.5.4, siendo la oxigenación (PaO_2 > 300 mmHg con FiO_2 de 1) y la complianza (volumen tidal de 15 mL/kg con presión inspiratoria < 30 mmHg) los aspectos más importantes en la evaluación inicial. Si el donante se considera adecuado, se realiza en la misma sala de quirófano una *evaluación broncoscópica* para descartar la presencia de secreciones purulentas, bronquitis o material aspirado. La correlación más precisa entre el *tamaño del donante y del receptor* se realiza a partir de la edad y la altura, siendo preferible que la diferencia entre la altura de ambos no sea superior a 10 cm, y de las dimensiones torácicas obtenidas al examinar la radiografía de tórax. Es de particular importancia evitar el implante de órganos excesivamente grandes para el receptor, ya que puede dar lugar a atelectasias o inestabilidad hemodinámica. Sin embargo, no constituye un problema que los pulmones donantes sean de menor tamaño, pues la elevación diafragmática combinada con la reexpansión pulmonar consiguen llenar por completo la cavidad torácica del receptor.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

El objetivo es mantener una adecuada función de los pulmones trasplantados, minimizando el daño de isquemia-reperfusión.

Control hemodinámico

Los principios son similares a los de cualquier paciente crítico: mantener una adecuada perfusión tisular. Para ello será preciso una monitorización completa, mediante la utilización de catéteres arterial periférico y venoso central, y catéter de Swan-Ganz para medir presiones pulmonares y gasto cardíaco. Debe restringirse en lo posible la administración de fluidos para evitar el edema pulmonar. En la práctica, siempre es necesario el empleo de agentes inotrópicos, especialmente en las circunstancias en que exista una disfunción previa del ventrículo derecho. En el postoperatorio inmediato son frecuentes las arritmias supraventriculares, que suelen responder adecuadamente al tratamiento con digital.

Manejo respiratorio

Es preciso asegurar una adecuada oxigenación y ventilación, empleando una asistencia respiratoria lo menos agresiva posible, con fracciones inspiradas de oxígeno (FiO_2) bajas y presión positiva al final de la espiración (PEEP). Es aconsejable la retirada precoz de la ventilación mecánica, a ser posible en las primeras 48 horas postrasplante. Sin

embargo, existen numerosos factores que pueden dar lugar a insuficiencia respiratoria, retrasando el momento de la extubación:

Daño pulmonar por isquemia-reperfusión. Suele aparecer en el postoperatorio inmediato, dando lugar a infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, asociado a alteraciones de la complianza pulmonar y del intercambio gaseoso. La utilización de NO inhalado puede ser beneficiosa, al disminuir la presión en la arteria pulmonar y la poscarga del ventrículo derecho. Además, al existir un mejor transporte del gas inhalado hacia las zonas mejor ventiladas, se produce una mayor vasodilatación en estas regiones del pulmón y un aumento preferencial del flujo sanguíneo, con mejoría de la relación ventilación/perfusión. La recuperación puede ocurrir en pocas horas o tardar varias semanas, siendo menor su incidencia en niños.

Edema pulmonar. Es frecuente por varios motivos: *sobrecarga de líquidos*, necesaria para mantener la estabilidad hemodinámica durante el acto quirúrgico y en el postoperatorio inmediato, que se agrava si se asocia a disfunción miocárdica; *incremento de la permeabilidad capilar* secundario al daño de isquemia-reperfusión y, en algunos casos, a la utilización de circulación extracorpórea; la *sección quirúrgica de los vasos linfáticos* juega un importante papel, dificultando el aclaramiento de fluidos. Por todo ello, es preciso restringir la administración de líquidos en el período postoperatorio, empleando coloides en vez de cristaloides y añadiendo diuréticos si la situación hemodinámica lo permite.

Lesión del nervio frénico. En la mayoría de los pacientes el daño suele ser transitorio pero, en algunos casos, la disfunción puede retrasar la retirada de la ventilación mecánica.

Infiltrados pulmonares parenquimatosos. Su aparición obliga a realizar el diagnóstico diferencial entre rechazo e infección, ya que estas dos entidades son las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio. Para ello es precisa la realización de broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial.

Nutrición

Debe comenzarse la nutrición enteral tan pronto como se restablezca la función intestinal para conseguir un aporte calórico adecuado. En los pacientes con FQ será preciso una dieta hipercalórica, añadiendo los suplementos de enzimas pancreáticas. La profilaxis de la úlcera de estrés se hace con antagonistas de receptores H_2. En los pacientes con FQ es frecuente también la aparición de íleo intestinal por empastamiento de heces. Para evitarlo se emplea lactulosa por vía oral y acetilcisteína.

Función renal

Varios factores pueden contribuir al daño renal, especialmente la restricción hídrica y el empleo de fármacos nefrotóxicos (ciclosporina y tacrolimus). Los fármacos bloqueantes de los canales del calcio ofrecen un efecto protector, siendo de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial en estos pacientes.

COMPLICACIONES

Lesión de la vía aérea

Constituyó una de las mayores limitaciones para el éxito de los trasplantes pulmonares. Los avances en la preservación del injerto, la técnica quirúrgica y los cuidados postoperatorios, han reducido la frecuencia y gravedad de esta complicación. Actualmente la incidencia es del 10% al 15% de los trasplantados y se asocia a una escasa mortalidad. Puede tratarse de una dehiscencia, estenosis o broncomalacia, y se deben a isquemia secundaria a revascularización inadecuada. Son más frecuentes cuando se prolonga la ventilación mecánica o existe una infección en la zona de la anastomosis, especialmente en los pacientes con FQ. La *estenosis bronquial* es la más frecuente y se confirma mediante broncoscopia. Suele resolverse con técnicas locales, como dilatación con catéter-balón. En pacientes pediátricos, se evita el empleo de *stents* metálicos o de silicona, por el crecimiento potencial de la vía aérea y la posibilidad de desarrollar tejido de granulación.

Infecciones

Son la primera causa de morbimortalidad en el TP, presentando una incidencia mayor que la encontrada en el trasplante de otros órganos sólidos, posiblemente debido a la mayor exposición de los pulmones al medio ambiente externo y a la mayor magnitud de inmunosupresión utilizada. Otros factores que predisponen a la infección son: un reflejo de la tos deprimido por el dolor postoperatorio, la disminución del aclaramiento mucociliar por la lesión isquémica de la mucosa bronquial y la desorganización del drenaje linfático. A todo esto se añade el estado clínico previo del receptor, a menudo con malnutrición crónica, y las técnicas invasivas durante el postoperatorio, especialmente la ventilación mecánica prolongada. Las infecciones bacterianas, en especial la *neumonía*, desempeñan un papel preponderante dentro de las complicaciones infecciosas en el TP. La profilaxis antibiótica se basa fundamentalmente en los aislamientos bacterianos preoperatorios, tanto del donante como del receptor, o, cuando no existen, se inicia de forma empírica con antibióticos de amplio espectro activos frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus*. Si existe sospecha de síndrome de aspiración en el donante se añadirán antibióticos activos frente a anaerobios.

Entre las infecciones virales, CMV es la segunda en frecuencia en el paciente trasplantado, siendo la *neumonitis* la forma más común de presentación. En la práctica se administra profilaxis con ganciclovir en caso de que el receptor o el donante sean seropositivos. Una pauta empleada es ganciclovir EV durante 2-3 semanas seguido de valganciclovir oral hasta el final del tercer mes. En caso de donante y receptor seronegativos, se realiza un estrecho seguimiento serológico y, ante cualquier evidencia de primoinfección, se inicia tratamiento con ganciclovir. La globulina hiperinmune anti-CMV se añade al tratamiento con ganciclovir en caso de infección grave. Sobre otras infecciones, véase parte 27.11.1 de este capítulo.

Rechazo

Según el momento de aparición tras el TP y el patrón histopatológico, el rechazo puede ser hiperagudo, agudo y crónico.

Rechazo hiperagudo. Se presenta hasta en el 1% de TP. Se produce una rápida trombosis de los vasos sanguíneos del injerto, antes incluso de que se desarrollen fenómenos inflamatorios. Se previene con un correcto tipaje de grupos sanguíneos y determinando la existencia de anticuerpos citotóxicos reactivos en el receptor.

Rechazo agudo. La incidencia es mayor en los primeros meses postrasplante, disminuyendo de forma importante a partir del primer año, aunque el riesgo nunca desaparece. Los lactantes tienen menor incidencia de rechazo que los niños mayores. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas e incluyen mal estado general, febrícula, disnea, tos, hipoxemia y leucocitosis. La radiografía de tórax puede mostrar efusiones pleurales u opacidades alveolares, nodulares o intersticiales, de nueva aparición o diferentes a las que ya existían, si bien, pasado el primer mes, puede no detectarse ningún cambio radiológico. Suele acompañarse de una disminución de al menos un 10% en los valores de la espirometría. Para el diagnóstico, la biopsia bronquial y pulmonar transbronquial con broncoscopio ha demostrado ser un método fiable y con pocos riesgos, siendo actualmente la técnica de elección. El dato histológico clave es la presencia de infiltrados linfocitarios perivasculares que, en los casos más graves, afectan al intersticio y a los espacios aéreos alveolares (Cuadros 27.11.5.5 y 27.11.5.6). El diagnóstico diferencial, en fases precoces, se establece entre el fallo primario del injerto, el edema pulmonar de reperfusión y las infecciones. *Tratamiento*. Administración de metilprednisolona durante 3 días consecutivos a dosis altas (10-15 mg/kg/día, EV), seguida de un aumento transitorio de la dosis habitual de corticoides, que progresivamente se va disminuyendo hasta la dosis de mantenimiento, a la vez que se optimiza el resto del tratamiento inmunosupresor.

Rechazo crónico. Es el principal factor que limita la supervivencia a largo plazo, dando lugar a tasas más bajas que las alcanzadas en el trasplante de otros órganos sólidos. Histológicamente se manifiesta por el desarrollo de una *bronquiolitis obliterante* (BO). En contraste con el rechazo agudo y debido a la afectación focal y parcheada, la confirma-

Cuadro 27.11.5.5. Clasificación y hallazgos histológicos del rechazo pulmonar

Clasificación	*Principales hallazgos histológicos*
Rechazo agudo	Infiltrados mononucleares perivasculares
Inflamación vía aérea	Bronquitis o bronquiolitis linfocítica
Rechazo crónico vía aérea	Bronquiolitis obliterante
Rechazo crónico vascular	Engrosamiento fibroso de la íntima de arterias y venas

ción histológica por biopsia pulmonar transbronquial es difícil, presentando una baja sensibilidad que oscila entre el 15 y 59%. La biopsia a cielo abierto tiene mucha más sensibilidad, aunque no alcanza el 100%. Fisiológicamente se demuestra una limitación al flujo aéreo con progresiva hiperinsuflación pulmonar, lo que permite hablar de *síndrome de BO* en los casos en que no es posible el diagnóstico histológico. El factor de riesgo más importante en la aparición de BO es el rechazo agudo repetido, por lo que en su patogénesis, aún no conocida del todo, deben ser importantes los mecanismos inmunológicos. Es rara su aparición en los primeros 6 meses postrasplante, aumentando de forma constante su prevalencia hasta llegar a ser de un 60% a los 5 años. Lo habitual es que aparezca de forma insidiosa, con tos y disnea. Suele ser frecuente la colonización crónica de la vía aérea por *Pseudomonas aeruginosa*, que da lugar a traqueobronquitis purulenta de repetición. La espirometría muestra una alteración ventilatoria obstructiva progresiva y en la auscultación aparecen estertores crepitantes en bases. La radiografía de tórax suele ser normal o presentar alteraciones inespecíficas, pero la TC puede demostrar un "patrón en mosaico", zonas de bronquiectasias, infiltración y atrapamiento aéreo. *Tratamiento*. Consiste en el aumento de la inmunosupresión lo que, en el mejor de los casos, consigue retrasar la progresión del deterioro de la función pulmonar, siendo el pronóstico malo en todos los casos, con una mortalidad de hasta un 40% a los 2 años del diagnóstico. El retrasplante sería la única opción terapéutica definitiva en los pacientes con afectación grave, pero los malos resultados, en general, en cuanto a supervivencia (40% al primer año), el mayor riesgo de desarrollar BO en el nuevo injerto y la escasez de donantes, hace que este planteamiento sea controvertido. Para prevenir su aparición se ha recomendado la biopsia pulmonar frecuente durante el primer año postrasplante para detectar y tratar precozmente el rechazo agudo, incluso en estadio subclínico; extremar la profilaxis frente a CMV y tratamiento anticipado ante cualquier indicio de infección: empleo desde el principio de tacrolimus como agente inmunosupresor. La azitromicina puede frenar también la progresión de la BO porque disminuye la quimiotaxis de células inflamatorias al pulmón.

Fármacos inmunosupresores. Las estrategias se basan, por un lado, en la elección del órgano que menos problemas inmunológicos plantee al receptor (tipaje ABO correcto, negatividad de anticuerpos citotóxicos, máxima compatibilidad HLA entre donante y receptor) y, por otro, en intentar suprimir o disminuir la respuesta inmune del receptor mediante fármacos inmunosupresores. Los regímenes de triple terapia con fármacos que actúen mediante mecanismos distintos son los más empleados: tacrolimus, micofenolato y corticoides.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante. Véase parte 27.11.1 de este capítulo.

Resultados. La vida media de los supervivientes de TP (según la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar) es de 3,7 años, sin diferencias según la edad del receptor en el momento del trasplante. La mortalidad precoz ha mejorado con el tiempo pero, a partir del primer año postrasplante, los resultados no difieren y la supervivencia para los pacientes que sobreviven al primer año postrasplante se mantiene cercana al 50% a los 10 años. El fallo agudo del injerto (44,4%) es la principal causa de mortalidad en el postoperatorio inmediato; durante el primer año es la infección, y BO después del primer año, seguida por la infección. A partir del 6º año postrasplante, sólo un 40% de los pacientes no presenta bronquiolitis. La rehospitalización, durante el primer año de seguimiento, no es precisa en alrededor del 40% de los trasplantados, y en el resto, la principal causa de reingreso es la infección. A los 3 años, casi un 60% están libres de ingreso hospitalario, siendo de nuevo la infección y la combinación de ésta con el rechazo, las causas más frecuentes de rehospitalización. Al 1º, 3º y 5º año de seguimiento, más de un 80% de los pacientes no muestran limitaciones en su actividad. Es decir, con el paso del tiempo se mantienen unos buenos resultados en cuanto al estado funcional y rehabilitación en pacientes trasplantados de pulmón.

Cuadro 27.11.5.6. Sistema de graduación histológica del rechazo agudo pulmonar

Grado	*Descripción*
A0 (normal)	Sin anomalías significativas
A1 (mínimo)	Infiltrados perivasculares escasos
A2 (leve)	Infiltrados perivasculares frecuentes
A3 (moderado)	Infiltrados perivasculares densos con extensión al septo alveolar
A4 (grave)	Infiltrados difusos perivasculares, intersticiales y alveolares; daño de neumocitos alveolares; ± necrosis parenquimatosa, infartos o vasculitis necrotizante

Trasplante cardiopulmonar en niños. Muestra una tendencia progresiva a disminuir a lo largo de esta década, llevándose a cabo en tan sólo algo más de 10 centros en todo el mundo. Las *indicaciones principales* son hipertensión pulmonar primaria en niños de 1-10 años y en adolescentes, además de aquélla, la fibrosis quística y anomalías pulmonares congénitas. La supervivencia media para todos los grupos de edad es de 3 años y para adolescentes de 4 años, ocurriendo un alto porcentaje de muertes en el primer año postrasplante. En el postoperatorio inmediato la principal causa de mortalidad es el fallo agudo del injerto, seguido de la infección y, posteriormente, por el rechazo crónico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boucek MM, Edwards LB, Keck BM et al. Registry for the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventh Official Pediatric Report-2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 933-47.
- Burch M, Aurora P. Current status of paediatric heart, lung and heart-lung transplantation. *Arch Dis Child* 2004; 89: 386-9.
- Date H, Aoe M, Sano Y et al. Improved survival living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 933-40.
- Frías M, Montero C, Ibarra I et al. Primer programa nacional de trasplante pulmonar infantil: Experiencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 581-6.
- Hachem RR, Trulock EP. Bronchiolitis obliterans syndrome: pathogenesis and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16: 350-5.
- Levy RD, Estenne M, Weder W et al. Complicaciones médicas del trasplante de pulmón. *Eur Respir J* (ed. esp.) 2004; 5: 178-88.
- Mallory GB, Spray TL. Paediatric lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 24: 839.
- Reams BD, McAdams HP, Howell DN et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, presentation and response to treatment in lung transplant recipients. *Chest* 2003; 124: 1242-9.
- Sweet SC. Pediatric lung transplantation: update 2003. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 1393-417.
- Verleden GM, Dupont LJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1465-7.

27.11.6. TRASPLANTE HEPÁTICO

P. Jara, L. Hierro

El trasplante hepático (TH) es realizado tras reconocer el curso progresivo de una enfermedad y la carencia de otros medios eficaces de tratamiento. El diagnóstico correcto de la causa de la hepatopatía, el conocimiento de su riesgo de ocasionar mortalidad en diferentes plazos de tiempo y los datos clínicos asociados al pronóstico de cada caso permi-

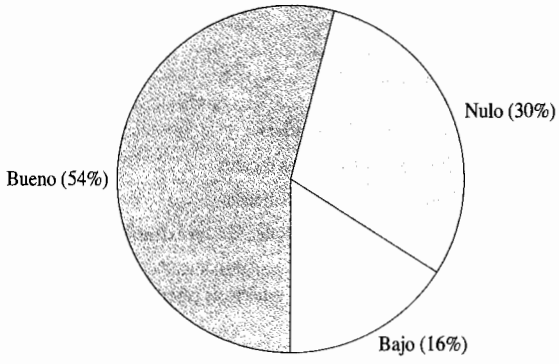


Figura 27.11.6.1. Atresia biliar. Evolución tras realizar portoenteroanastomosis. Valoración del flujo biliar a los 6 meses de edad. Un 54% de pacientes están anictéricos, el 16% tiene algo de pigmento en las heces y el 30% mantiene la ictericia sin cambios.

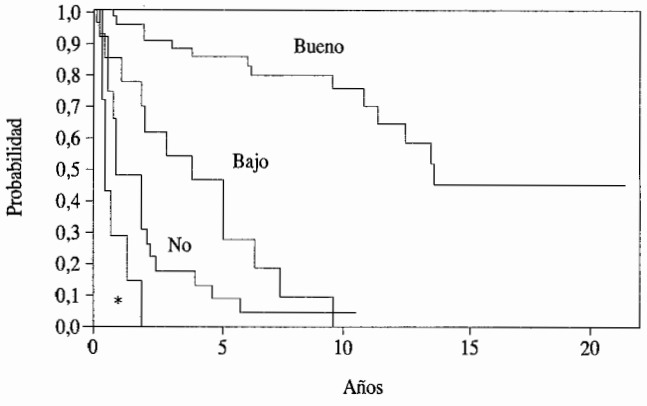


Figura 27.11.6.2. Atresia biliar. Probabilidad de supervivencia con hígado propio hasta el *exitus* o el trasplante. Curvas según la calidad de restablecimiento del flujo biliar del paciente a los 6 meses de edad, en 99 niños con atresia biliar operados en el Hospital Infantil La Paz (1978-1998). El 85% del grupo sin restablecimiento de flujo a los 6 meses fallece o es trasplantado antes de los 2,5 años. El 80% del grupo anictérico a los 6 meses sobrevive a los 10 años.

ten establecer el momento adecuado para la realización del TH. A continuación pueden aparecer complicaciones generales y del injerto, que siguen habitualmente un patrón relacionado con el tiempo transcurrido desde el trasplante. Las complicaciones de los primeros meses y las ocurridas en el seguimiento a más largo plazo son distintas y requieren planteamientos preventivos y terapéuticos diferentes. Los progresos en diferentes campos, incluyendo la técnica quirúrgica, la inmunosupresión y un mejor control de las infecciones, permite que, en la actualidad, el 90% de los niños trasplantados sobrevivan con buena calidad de vida.

INDICACIONES

Como se adelantó, el TH se realiza ante una enfermedad hepática grave no susceptible de otro tratamiento eficaz. Los distintos procesos son expuestos en otros capítulos, por lo que aquí se hace un recordatorio básico:

Atresia biliar extrahepática. Es la enfermedad hepática grave infantil más frecuente. El 40% de los TH realizados en niños en todos los países son debidos a esta enfermedad (véase cap. 2.20). No tratada evoluciona a cirrosis precoz. El niño desarrolla insuficiencia hepática y complicaciones derivadas de la hipertensión portal (ascitis, hemorragia digestiva) que causan el fallecimiento antes del año de edad en el 90% de los casos. Menos de un 3% de niños sobreviven tres años.

Indicación de trasplante. Se basa en la historia natural de la enfermedad. La mortalidad en el primer año en los niños no operados y en los operados (Kasai) con flujo biliar ausente o escaso es tan elevada que hace necesario iniciar los estudios y proponer TH cuando haya transcurrido un tiempo juicioso (2 meses) de seguimiento post-Kasai, que permite descartar una posible interferencia de una colangitis. El retraso en la indicación solamente conlleva mayor riesgo de mortalidad para el paciente, y que el TH se realice en peor condición clínica y nutricional, con aumento de la hipoplasia portal antes de realizar el trasplante. Los niños de evolución anictérica también pueden tener lesiones hepáticas histológicas serias. Algunos precisan TH muy precoz, generalmente por un deterioro irreversible de la función hepática tras colangitis o tras la reaparición de la ictericia sin un desencadenante evidente. Sin embargo, la mayoría toleran períodos largos de supervivencia con buena calidad de vida, sin signos analíticos de insuficiencia, aunque va progresando lentamente la hipertensión portal (esplenomegalia, hiperesplenismo). La curva de supervivencia sin TH baja bruscamente a los 10-15 años, ya que en esta edad suele comenzar la hemorragia digestiva o datos analíticos de insuficiencia hepática. En menos de un 5% de casos con supervivencia prolongada puede surgir una complicación del TH: la hipoxemia por vasodilatación arteriolar pulmonar o derivación arteriovenosa intrapulmonar. Supervivencia hasta la edad juvenil es excepcional sin TH. Las Figuras 27.11.6.1 y 27.11.6.2 muestran la frecuencia de los diferentes eventos en el flujo biliar postoperatorio en niños intervenidos en el hospital de las autoras, y la probabilidad de supervivencia sin TH según la cifra de bilirrubina al año de edad.

Síndrome de Alagille. Es de herencia AD o de presentación esporádica, con una mutación o deleción en el gen JAG 1 del cromosoma 20. El diagnóstico se basa en la existencia de al menos tres de los rasgos mayores: facies peculiar, colestasis intrahepática con escasez ductal, cardiopatía (estenosis pulmonar periférica, Fallot), defecto de cierre del arco posterior vertebral (vértebras en mariposa) y alteración ocular (embriotoxón posterior). El pronóstico está influido por las manifestaciones iniciales: los niños con ictericia neonatal suelen desarrollar colestasis crónica con prurito rebelde, hipocrecimiento y xantomas.

Indicación de trasplante. Es evidente si hay hipertensión portal o insuficiencia hepática (se incluye el descenso de la hipercolesterolemia, cuando no va acompañado de mejoría en el prurito y la ictericia). En la mayoría de los pacientes se realiza el TH antes: si la colestasis causa mala calidad de vida, hay dificultades en la relación social y en el aprendizaje o un marcado retraso de crecimiento. La afectación cardíaca de las estenosis pulmonares periféricas no contraindica el TH, pudiendo efectuarse cirugía o angioplastia percutánea para las estenosis cercanas a la válvula pulmonar. El TH se puede realizar en niños con presión en ventrículo derecho de hasta el 50% de la presión sistémica (Bicetre). A pesar de la hipercolesterolemia, no hay consecuencias cardiovasculares. La hipoplasia renal puede ser inapreciable en el niño pequeño, pero evidente años después. El curso de la enfermedad hepática es distinto cuando falta ictericia neonatal. En este grupo ningún paciente ha fallecido o necesitado TH en el centro de las autoras.

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP). Grupo heterogéneo de colestasis de la infancia con herencia AR, incluye algunos pacientes con trastornos canaliculares: de una ATPasa tipo P implicada en la translocación de los aminofosfolípidos que constituyen la doble capa lipídica en la membrana canalicular (CIFP tipo 1), en la bomba o poro de transporte de sales biliares o BSEP (CIFP tipo 2) o en la secreción biliar de fosfolípidos por carencia o degradación acelerada del transportador MDR 3 (CIFP tipo 3). Se suele conocer mejor la CIFP clasificada según sea normal la GGT (tipos 1 y 2) o esté elevada (tipo 3). En el primer caso se observa prurito rebelde en el lactante pequeño, hipocrecimiento, raquitismo e hipovitaminosis E, con hepatomegalia, pero sin esplenomegalia llamativa.

Indicación de trasplante. Se aconsejará ante grave retraso estatural, colestasis y prurito, refractarios a tratamiento con ácido ursodeoxicólico y soporte nutricional. Solamente un 30% sobrevive con el hígado propio a los 7 años de edad. En el grupo con GGT normal preocupa la posibilidad post trasplante de diarrea crónica y esteatosis hepática, ya que el gen responsable mutado se expresa también en intestino delgado y páncreas. En el caso de GGT elevada el comienzo suele ser precoz (lactante pequeño) con sintomatología similar a una atresia biliar extrahepática. El curso es hacia hipertensión portal y sus complicaciones, lo que impone el TH.

Deficiencia de alfa 1 antitripsina (alfa 1 AT). Revisada en el capítulo 16.13 por sus manifestaciones respiratorias, se recuerda que la alfa 1 AT es codificada por un gen localizado en 14q31-32, cuyas mutaciones condicionan síntesis de una alfa 1 AT anómala. La enfermedad hepática aparece en un 10% de los nacidos con genotipo ZZ, cuando son vigilados hasta la edad de adulto joven. Se atribuye a la retención de alfa 1 AT en el interior del hepatocito y a un defecto de su degradación en el retículo endoplásmico.

Indicación. El 70% de los casos con hepatopatía presentan colestasis en el período neonatal, lo que indica que precisarán TH antes de la edad adulta en su mayoría, siendo el grupo de mayor riesgo los lactantes con ictericia persistente a los 6 meses de edad, con indicación de trasplante antes de los 3-5 años de edad, mientras en los demás el TH se realiza ante hipertensión portal o insuficiencia hepática inicial.

Otras hepatopatías metabólicas. El TH puede estar indicado en varias de ellas como puede verse en la Sección 12 de esta obra: la tirosinemia I (véase cap. 12.6) puede necesitar TH si no hay respuesta al tratamiento con NTBC en 6 semanas o si existe hepatocarcinoma. En la enfermedad de Wilson (véase cap. 12.22), el TH está indicado si existe una clínica aguda de insuficiencia hepática y hemólisis, pudiendo hacer tratamiento con penicilamina o trientina en otras situaciones. La FQ, cuando origina hipertensión portal, es otra indicación de TH. Por otro lado, el trasplante interesa en enfermedades con defecto metabólico hepático aislado, que no ocasiona compromiso de la función hepática ni cirrosis, pero determina una afectación de otros órganos, lo que puede prevenirse con el TH. Es el caso de las enfermedades de Crigler-Najjar, del ciclo de la urea, orina de jarabe de arce, hiperoxaluria primaria o hipercolesterolemia familiar.

Insuficiencia hepática aguda grave. Este síndrome, llamado también de fallo hepático agudo (véase cap. 15.28), puede ser debido a virus, tóxicos, trastorno autoinmune o idiopático, siendo la supervivencia mayor con TH, si se cumplen los criterios estrictos de fallo agudo (coagulopatía grave con protrombina menor del 50%, encefalopatía hepática, paciente sin hepatopatía previa) y sin respuesta a las medidas de sostén en un corto plazo de tiempo, descartando factores precipitantes o agravantes que puedan tener tratamiento médico.

Indicaciones. Varios esquemas han sido propuestos para precisar la indicación del TH en el fallo hepático agudo, pero realmente se basan en el intenso trastorno de la coagulación, elevación de la bilirrubina y encefalopatía. En general, pacientes de curso rápido con encefalopatía en la primera semana tras el inicio de la ictericia tendrían más probabilidades de sobrevivir sin TH, si bien el porcentaje es del 10% en niños menores de 10 años con hepatitis fulminante. La supervivencia es mayor en hepatitis tipo A, autoinmune fulminante, por parvovirus B19 y con factor V superior al 20%. En la hepatitis autoinmune (véase cap. 15.26) se intentará el tratamiento con esteroides, ciclosporina y azatioprina, que responde en pocos días, de modo que el 50% sobreviven sin TH. Es rara la indicación de TH por hepatitis crónica B o C, colangitis esclerosante, hepatopatía idiopática o síndrome de Budd-Chiari.

Contraindicaciones generales. El TH en niños de cualquier edad está contraindicada en pocas condiciones: enfermedad infecciosa grave no controlada, SIDA, neoplasia extrahepática y afectación neurológica irreversible.

ESTUDIO Y PREPARACIÓN DEL CANDIDATO A TRASPLANTE

Se comienza por la revisión de la historia clínica para confirmar la etiología y los datos sobre los que se basa la indicación, aplicando las medidas terapéuticas para sostener el estado general y nutricional. Es aconsejable incluir en los análisis de laboratorio la alfafetoproteína ya que, en toda hepatopatía crónica, puede aparecer hepatocarcinoma. Mediante ecografía y, si es preciso, RM se hace valoración de los vasos, para diseño correcto de la cirugía. Dada la complejidad del curso postrasplante, se tendrá una *evaluación previa de todos los órganos vitales.* El estudio renal puede detectar hipoplasia, glomerulopatía, tubulopatía o nefrocalcinosis, relacionadas con la enfermedad primaria, asociadas fortuitamente o secundarias a la evolución de la hepatopatía, como raquitismo, hiperlipemia, etc. La radiografía de tórax, ECG, ecocardiografía y saturación de O_2 permiten excluir trastornos cardiorrespiratorios, confirmar la buena función ventricular o conocer problemas relacionados con la enfermedad hepática. Un EEG proporciona una referencia a considerar en el caso de que ocurran convulsiones postrasplante. No es precisa la determinación de HLA, pero sí el grupo ABO. La comprobación de *enfermedades infecciosas* comprende: Mantoux, serología para los virus de hepatitis B y C, así como VIH, CMV, EBV, herpes simple y toxoplasma. El niño debería estar siempre vacunado frente a DTP, polio, hemófilus, neumococo, meningococo y hepatitis A y B, así como sarampión, rubéola y parotiditis, si la edad lo ha permitido. Según los antecedentes, puede ser necesario *completar la evaluación* con: enzimas eritrocitarias (antecedente de anemia por fármacos), función plaquetaria (glucogenosis, hepatopatía idiopática), IgA y test de Coombs (enfermedad autoinmune), pruebas de función pulmonar (FQ, déficit de alfa 1 AT) y búsqueda en todos los órganos de angiomas (hemangioma o hemangioendotelioma).

Técnica para TH. Consiste en la extracción del hígado enfermo con la cava retrohepática, seguida del implante de un injerto completo, anastomosando la cava inferior del donante a la del receptor en sus dos extremos. La revascularización portal se efectúa mediante anastomosis término-terminal entre la vena porta del injerto y la del receptor. La revascularización arterial suele hacerse con la boca confeccionada con las arterias gastroduodenal y hepática del receptor, y el tronco celíaco del donante. La reconstrucción biliar es, casi siempre, una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. El *trasplante con injerto entero* precisa que el donante tenga similar edad, lo que limita la posibilidad. Por ello se practica la reducción del injerto, de modo que, entre 1995 y 2000, en Estados Unidos se realizaron el 54% de TH en niños con *injerto reducido.* En el centro de las autoras es del 56% en los últimos 5 años. Consiste en utilizar el lóbulo izquierdo o bien el segmento lateral izquierdo. Suele aprovecharse el lóbulo derecho para TH de un niño mayor o un adulto (*técnica split*). Desde 1995, la *técnica con donante* vivo para niños es una práctica en auge, empleando el segmento lateral izquierdo del donante.

INMUNOSUPRESIÓN

Los aspectos básicos se pueden consultar en la parte 27.11.1 de este capítulo. Son pilares fundamentales los fármacos inhibidores de la calcineurina, como ciclosporina y tacrolimus. Los esteroides se asocian inicialmente. Los nuevos agentes, como rapamicina (sirolimus), micofenolato mofetil y anticuerpos antirreceptor de IL2 (basiliximab o daclizumab) permiten opciones alternativas (asociados a un anticalcineurínico y esteroide) de inmunosupresión primaria en pacientes de alto riesgo o bien sustituyen a los inhibidores de calcineurina en niños con insuficiencia renal o intolerancia a los fármacos convencionales. Los modelos vigentes para inmunosupresión primaria en el TH son: tacrolimus más esteroides o ciclosporina microemulsión más esteroides, complementada los tres primeros meses con azatioprina.

COMPLICACIONES

Puede tratarse de trastornos generales, problemas del injerto o síndrome linfoproliferativo:

Problemas generales en los períodos precoz y tardío

Función renal. Un 15% de pacientes, según la experiencia personal, presentan un filtrado glomerular (FGE) menor de 80 mL/min. Además, la cirugía del TH repercute sobre la función renal por el pinzamiento de la cava inferior, hemorragia o hipotensión. Asimismo, ciclosporina o tacrolimus producen vasoconstricción arteriolar renal. Las manifestaciones son oliguria y descenso del FGE. El aporte de líquido se ajustará a las pérdidas para evitar una retención excesiva de agua. Un diurético, usualmente furosemida, es necesario en casi todos los pacientes en los primeros días

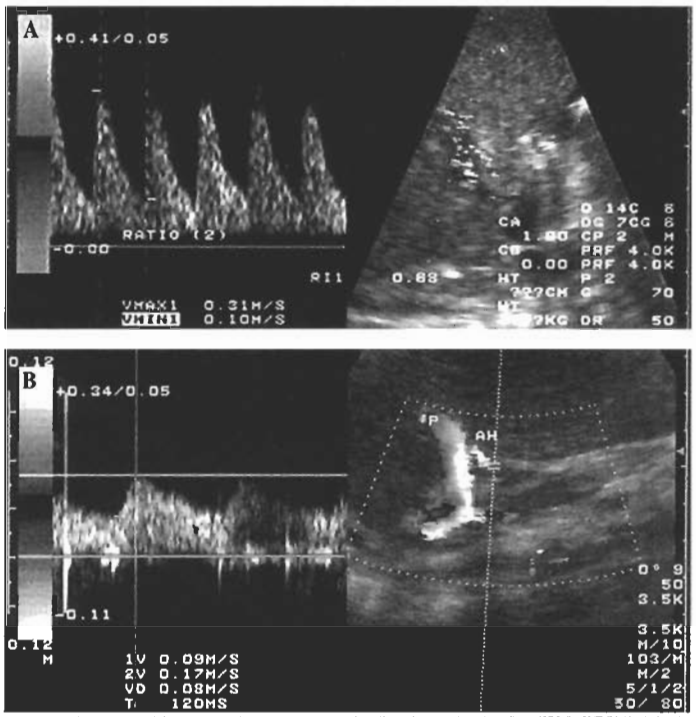


Figura 27.11.6.3. La ecografía Doppler asegura la presencia de flujo normal (A) en la arteria hepática. Un patrón de estenosis (B) puede resolverse o preceder a la trombosis del vaso.

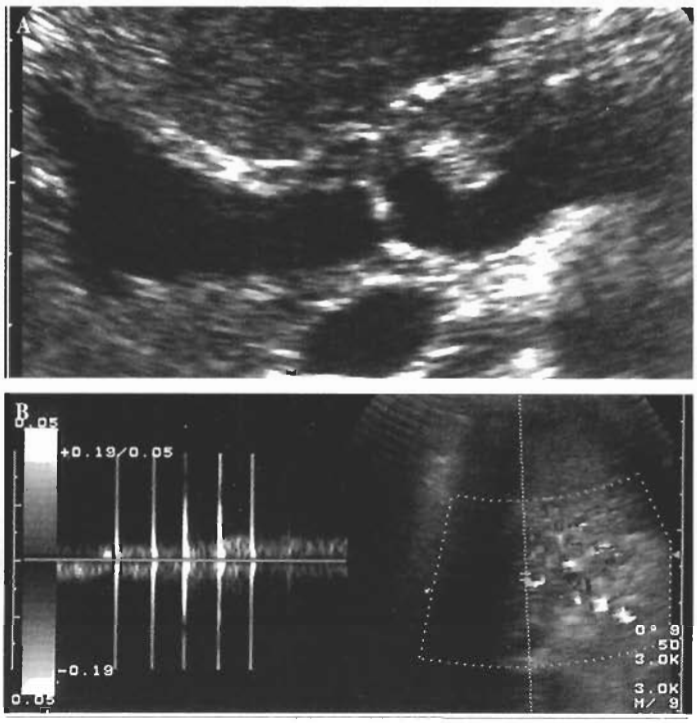


Figura 27.11.6.4. Patología portal a medio y largo plazo después del TH. La ecografía muestra estenosis en la anastomosis portal (A) y cavernoma portal (B). Ambas causan hipertensión portal prehepática en un 7,5% de niños.

del postoperatorio. La nefropatía a medio y largo plazo es atribuida principalmente a los anticalcineurínicos, junto con frecuentes factores añadidos, como nefropatía previa o quimioterapia antineoplásica.

Problemas cardiopulmonares. En más del 70% de los pacientes aparece derrame pleural derecho en el postoperatorio inmediato. Los niños pequeños pueden presentar paresia diafragmática derecha por manipulación intraoperatoria y también dificultad para los movimientos respiratorios debido a un tamaño grande del injerto, lo que hace necesario prolongar el soporte ventilatorio e incluso efectuar una plicatura. El derrame pleural abundante puede ser por paresia del diafragma y, si es prolongado, por estenosis de las venas suprahepáticas. La HTA es muy frecuente en el primer mes postrasplante (tratamiento con hidralazina o nifedipino), si bien el empleo de dosis menores de cortisona y la administración de tacrolimus o ciclosporina han disminuido su frecuencia, persistiendo HTA en un 8% de niños a medio y largo plazo. Miocardiopatía hipertrófica puede aparecer en el paciente (menos del 1%) tratado con tacrolimus.

Infecciones. Son factores de riesgo la intervención quirúrgica prolongada, debido a las adherencias por intervenciones previas, realización anterior de hepático-enterostomía, necesidad de una malla abdominal por un tamaño excesivo del injerto, hemorragia digestiva o intraperitoneal, necesidad de reintervención y perforación digestiva. Para prevenir la infección bacteriana o fúngica se practica descontaminación intestinal (nistatina, tobramicina y colimicina) y antibióticos perioperatorios (vancomicina y aztreonam), continuando posteriormente según el cultivo. Amfotericina liposomal está indicada para prevenir una infección micótica si hay hemorragia postoperatoria. Colangitis puede aparecer si el paciente desarrolla estenosis biliar y en un 20% de los casos con detección de aerobilia. Las infecciones respiratorias no aumentan en los niños trasplantados ya reintegrados a la escuela. Una otitis supurada puede ser por EBV. La infección por *Pneumocystis jiroveci* se previene bien con sulfametoxazol-trimetoprim. Infecciones por CMV y EBV en niños con TH son frecuentes, dependiendo la gravedad del grado de inmunosupresión y en la primoinfección. El injerto y los hemoderivados favorecen la transmisión, por lo que en niños menores de 2 años y en los pacientes seronegativos es fundamental la prevención con ganciclovir desde el TH hasta el alta. Para prevenir la infección por EBV, se amplía el tratamiento con valganciclovir o ganciclovir hasta el tercer mes o incluso más tiempo.

Problemas del injerto

La función del injerto recién implantado se caracteriza por aumento de transaminasas y bilirrubina, debido a sufrimiento en la extracción y conservación hasta el TH, siendo la alteración máxima en los dos primeros días si el injerto ha sido partido.

Mala función inicial y fallo primario del injerto. Por causas generalmente poco previsibles, algunos injertos tienen alteraciones analíticas pronunciadas, siendo factores de riesgo la hipernatremia y la esteatosis hepática en el donante. El retrasplante es urgente. El hígado explantado muestra amplias áreas de necrosis lobulillar hemorrágica.

Trombosis arterial. Afecta a la arteria hepática en un 7% de injertos. La manifestación clínica más frecuente es fallo agudo del injerto. La prevención con heparina en infusión continua comienza cuando se restablece la coagulopatía y trombocitopenia usuales en las primeras 24-48 horas y si el paciente no presenta hemorragia. La profilaxis se extiende al primer mes con dipiridamol o AAS. La vigilancia se realiza mediante ecografía Doppler intraoperatoria y diaria en la primera semana (Fig. 27.11.6.3). La trombosis arterial puede ser tratada con urocinasa local. Sin embargo, puede causar hemorragia en los primeros días. En algunos casos se logra prolongar unos días la supervivencia del injerto, pero el tratamiento final es el retrasplante.

Trombosis portal. Afecta a niños con grave hipoplasia del vaso antes del TH o con antecedente de retrasplante. Es una complicación rara en el postoperatorio inmediato (1%), momento en que causa fracaso del injerto e indica retrasplante urgente. El diagnóstico precoz permite una trombectomía que puede salvar el injerto (Fig. 27.11.6.4).

Estenosis de vena suprahepática o cava. Según la reconstrucción quirúrgica, en el TH pueden ocurrir estenosis en la anastomosis de cava o en la anastomosis de suprahepática a la cava del receptor. El derrame pleural prolongado o abundante inmediato, su aparición evolutiva, el aumento del tamaño del injerto o descenso de la protrombina (sin alteración de otros parámetros) son datos que sugieren una situación Budd-Chiari. El tratamiento con angioplastia percutánea es resolutivo.

Rechazo del injerto. Es la complicación más frecuente del injerto y su diagnóstico es histológico, tanto en el rechazo agudo o celular como en el crónico (ductopénico o arteriopático). El tratamiento de rechazo agudo consiste en intensificar la inmunosupresión mediante corticoides. En niños con inmunosupresión con ciclosporina, el rechazo es resistente a los esteroides; el cambio a tacrolimus puede evitar su progresión a rechazo crónico. El rechazo en niños con inmunosupresión primaria de tacrolimus responde habitualmente a los esteroides. En los casos refractarios se emplea la asociación de micofenolato mofetil.

Patología biliar. Fuga de bilis, colestasis o colangitis derivan usualmente de una estenosis en la anastomosis quirúrgica, siendo mayor el riesgo en el injerto reducido o segmentario. La estenosis tardía afecta por igual a injertos enteros o reducidos, manifestándose por obstrucción biliar o colangitis, ambas precipitadas por litiasis. Se pueden resolver por vía percutánea con dilatación de la estenosis y eliminación de los cálculos.

Síndrome linfoproliferativo postrasplante

Ha sido expuesto en la parte general de este capítulo, así como en el capítulo 6.5. Se recuerda que el diagnóstico se basa, además de en la serología para infección EBV, en los datos histológicos: afectación de la estructura del órgano donde asienta (conservada o perdida), morfología de la proliferación linfocitaria (monomorfa o polimorfa), estado policlonal o monoclonal de la inmunoglobulina y estudio de marcadores de malignidad como P53 y alteraciones citogenéticas. Así se distingue un espectro que abarca desde una hiperplasia plasmocítica (grado leve) hasta un linfoma. En el tratamiento es común la reducción de la inmunosupresión. Todos los trastornos pueden revertir con la retirada de ciclosporina o tacrolimus, manteniendo la corticoterapia, si bien se corre el riesgo de favorecer el rechazo del injerto. El tratamiento antiviral (ganciclovir) es controvertido, pero existe un anticuerpo anti CD 20 (rituximab), que produce destrucción de los linfocitos B, mediada por complemento. La quimioterapia se reserva para las formas de linfoma.

Resultados del trasplante hepático

Por lo expuesto se deduce la complejidad evolutiva del TH, con riesgo de complicaciones graves. Pasado el postoperatorio inmediato, la calidad de vida y el pronóstico es, generalmente, bueno, con supervivencia del 90% en los siguientes 10 años. La mayor eficacia de un programa de TH se logra cuando el paciente llega antes de una descompensación grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berg UB, Ericzon B, Nemeth A. Renal function before and long after liver transplantation in children. *Transplantation* 2001; 72: 631-7.
- Castells LL. Infección por los virus de la hepatitis en el paciente trasplantado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 118-28.
- Demetris A, Adams D, Bellamy C et al. Update of the International Banff Schema for liver allograft rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *Hepatology* 2000; 31: 792-9.
- Florman S, Shneider B. Living-related transplantation in inherited metabolic liver disease: feasibility and cautions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 520-1.
- Jain A, Mazariegos G, Kashyap R et al. Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years. *Transplantation* 2002; 73: 941-7.
- Jara P. Trasplante hepático en el niño. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2052-7 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Jara P, Kelly D, Rodeck B et al. A multicentre, randomized trial comparing tacrolimus with cyclosporin microemulsion in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 436.
- Lacaille F, Sokal E. Living-related liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 431-8.
- Levy G, Burra P, Cavallari A et al. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on 2-hr post-dose levels (C2). *Transplantation* 2002; 73: 957-9.
- Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C et al. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001; 49: 431-5.
- SPLIT Research Group. Studies of pediatric liver transplantations (SPLIT): Year 2000 outcomes. *Transplantation* 2001; 72: 463-76.

27.11.7. TRASPLANTE RENAL

S. Málaga

Los avances tecnológicos conseguidos en los últimos años permiten afrontar sin problemas el tratamiento del niño en insuficiencia renal terminal (IRT) mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. Sin embargo, este tratamiento sustitutivo se muestra incapaz de prevenir el efecto deletéreo de las alteraciones multiorgánicas asociadas a la uremia y proporcionar un adecuado crecimiento y desarrollo del niño, lo que obliga a ofrecerlo sólo de forma transitoria. Por ello, el trasplante de riñón (TR) procedente de un sano (trasplante de vivo) o de un paciente en situación de MC (trasplante de cadáver) constituye el tratamiento de elección durante esta etapa de la vida. Se han incrementado notablemente los porcentajes de supervivencia tanto de los injertos como de los pacientes, en consonancia con los importantes avances que han tenido lugar en la técnica del trasplante y, fundamentalmente, en la inmunosupresión. De acuerdo con los datos expuestos en la parte 1 de este capítulo, puede tratarse de *trasplante autólogo o autotrasplante* (riñón del propio niño que se coloca en un lugar diferente a la localización fisiológica). *Injerto isógeno o isoinjerto* (TR entre gemelos monocigotos idénticos). *Injerto alógeno o aloinjerto* (trasplante entre humanos, no idénticos genéticamente) y *xenotrasplante* (injerto de órganos realizado entre especies diferentes, como riñón de cerdo o mono al hombre).

La incidencia de la IRT pediátrica en Europa es variable según los países y se estima en 7-14 casos por millón de niños entre 0 y 14 años de edad, con una clara preferencia por el varón (véase cap. 20.8). A la hora de afrontar el tratamiento de la IRT en la edad pediátrica, es importante conocer la enfermedad renal causante, ya que un gran número de uropatías y nefropatías congénitas y hereditarias pueden requerir corrección quirúrgica previa al trasplante y, sobre todo, porque algunas nefropatías adquiridas pueden reproducirse en el injerto. En el Cuadro 27.11.7.1 se ofrecen comparativamente las causas de IRT en adultos y niños, que prácticamente son coincidentes con los últimos datos recogidos en el Registro Pediátrico de Insuficiencia Renal (REPIR) correspondientes a 2003 (Fig. 27.11.7.1).

INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE RENAL

En términos generales, en el TR se precisa la *compatibilidad de grupos sanguíneos del sistema ABO del donante y el receptor*, por lo que se aplican las mismas reglas que rigen para las transfusiones sanguíneas: las personas con sangre tipo O son donantes universales y sólo pueden

Cuadro 27.11.7.1. Enfermedad renal primaria en niños y adultos en insnficiencia renal terminal

Enfermedad renal primaria	*Niños (%)*	*Adultos (%)*
Congénitas	38,7	0,2
• Aplasia/hipoplasia/displasia	19,4	< 0,1
• Uropatía obstructiva	16,5	0,1
• Síndrome nefrótico congénito	2,8	0,0
Glomerulonefritis	24,3	15,0
• Glomeruloesclerosis segmentaria y focal	11,6	1,5
• Enfermedad sistémica	4,7	2,3
Enfermedad renal quística	5,3	10-15
Enfermedad renal metabólica (cistinosis, oxalosis, etc.)	3,3	0,5
Síndrome hemolítico-urémico/púrpura trombótica trombocitopénica	2,7	0,2
Diabetes mellitus	0,1	10-25
Hipertensión arterial	0,0	10-15
Otras causas	25,7	15

Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 4): 1-67.

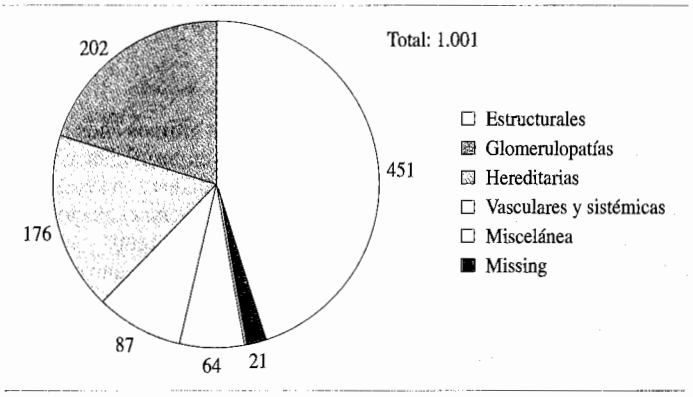


Figura 27.11.7.1. Etiología de la enfermedad primaria en todos los pacientes en España (período 1982-2003). Informe REPIR 2003.

recibir el órgano de donantes de su mismo grupo; por el contrario, los enfermos con grupo sanguíneo AB son receptores universales. En caso de incompatibilidad, las isohematoglutininas formadas reaccionan con el endotelio vascular del riñón injertado provocando la pérdida inmediata. De forma ocasional, se han trasplantado con éxito riñones con incompatibilidad ABO a los que, previamente, se les había eliminado o disminuido la concentración de anticuerpos preformados por medio de plasmaféresis, esplenectomía o inmunoabsorción. El papel del factor Rh es mínimo, lo que implica que su incompatibilidad no constituye contraindicación.

La importancia de la histocompatibilidad HLA en la supervivencia del injerto es mayor cuando se trata de trasplante renal de donante familiar ya que, entre miembros HLA-idénticos, supera el 90% a los tres años del trasplante mientras que, cuando se comparte un solo haplotipo, la supervivencia se reduce al 50-75%. La posibilidad de obtener un donante idéntico en el TR de cadáver es muy pequeña (1/10.000), por lo que su importancia en estos casos es menor. No ocurre así con los antígenos de clase II, al haberse comprobado que la supervivencia del injerto a los 3 años del trasplante en los sujetos con una buena compatibilidad DR es 20-25% mayor. Las *pruebas de compatibilidad* que se realizan habitualmente en el TR son la tipificación del sistema HLA y sistema ABO. Por métodos serológicos se clasifican los antígenos de la clase I (A, B y C) y algunos de la clase II (DR), aunque están siendo desplazados por la secuencia específica de oligonucleótidos mediante PCR. Para más datos, véase parte 27.11.1 de este capítulo.

La ciclosporina ha conseguido incrementar la supervivencia tanto de los pacientes como de los injertos renales procedentes de cadáver. Clásicamente se ha empleado como triple terapia asociada a esteroides y azatioprina. Actualmente se está desarrollando una nueva ciclosporina químicamente modificada, la ISA (TX) 247. El tacrolimus (FK-506), macrólido derivado de *Streptomyces tsukubaensis*, bloquea la síntesis de interleucina-2 de forma similar a la ciclosporina, si bien comparado en ella consigue una supervivencia del injerto 3-5% mayor, un 10% menos de rechazo agudo y una menor incidencia de hipertensión arterial. El micofenolato mofetil ha reducido de forma significativa el rechazo agudo renal en los primeros 6 meses post-trasplante.

INDICACIONES Y PECULIARIDADES DEL TRASPLANTE RENAL

El criterio de inclusión de niños en programa de diálisis se basa en la presencia de aclaramiento de creatinina inferior a 5 mL/min/1,73 m², si bien la tendencia actual, siempre que sea posible, consiste en realizar el trasplante antes de que el niño alcance esa etapa. Así, hasta un 16,5% de los niños trasplantados hasta la fecha en nuestro país no han pasado previamente por un programa de diálisis. Recientemente un comité de expertos ha intentado concretar las *indicaciones de TR pediátrico* bajo el concepto general de que todos los niños en situación de IRT son candidatos y deben tener prioridad en las listas de espera. Otros criterios son la existencia de un síndrome urémico que no responde al tratamiento conservador convencional, la falta de medro secundaria a un inadecuado aporte calórico, hipervolemia, hiperpotasemia y enfermedad ósea metabólica debida a osteodistrofia renal. Información reciente del REPIR confirma que el *tiempo medio de espera* de TR pediátrico en España es de 7 meses.

Características del receptor del injerto

Edad y peso. La edad del receptor es una de las variables pronósticas de mayor influencia en el TR. Se ha comprobado que las tasas de supervivencia del injerto suelen ser menores en el grupo de edad de 0-6 años. Esta situación se justifica por la reactividad inmunitaria propia de estas edades y la mayor frecuencia de fracasos técnicos y trombosis vasculares, unido al hecho del obligado uso de riñones obtenidos de niños de corta edad. El peso mínimo requerido para realizar un injerto depende de la destreza y habilidad del cirujano. En algunos centros se han realizado trasplantes en lactantes de 5-6 kg de peso.

Enfermedad renal primaria. Es útil conocer qué enfermedades renales son capaces de recurrir tras el TR, ya que pueden dar lugar a pérdida del injerto. Si bien no constituyen una contraindicación absoluta de realización del trasplante, obligan a informar detalladamente a la familia de los riesgos de recurrencia. En más del 80% de los casos suele tratarse de alguno de los siguientes procesos: glomeruloesclerosis segmentaria y focal, síndrome hemolítico-urémico atípico, nefropatía membranosa, glomerulonefritis mesangiocapilar y nefropatía IgA. Se estima que hasta un 6% de las pérdidas de injerto renal en los niños son debidas a la recurrencia de la enfermedad renal primaria.

Situación urológica. Antes de incluir a un paciente en un programa de TR, es preciso conocer con detalle el estado de sus vías urinarias. Para ello es preciso realizar una cistografía miccional seriada. El pronóstico del injerto realizado en niños con malformaciones urológicas parece no diferir del llevado a cabo en pacientes con vías urinarias normales.

Detección de posibles infecciones. Es importante conocer el estado inmunitario del niño, sobre todo en relación con posibles infecciones por virus de las hepatitis B y C, VIH, Ebstein-Barr y CMV. En los casos necesarios, antes del trasplante se procederá a administrar las vacunas frente a hepatitis B, neumococo, varicela y CMV. Por otra parte, es imprescindible, asimismo, completar, antes del trasplante, las vacunas contempladas en el calendario vacunal. Algunos niños con nefropatía asociada al VIH han sido trasplantados con buenos resultados a corto y medio plazo.

Características del donante

Injertos procedentes de donante vivo. Se trata habitualmente de familiares en línea directa con el receptor: padres, hermanos. Para ello se requiere una edad entre 18-60 años, compatibilidad ABO y HLA, sobre todo de clase II, pruebas cruzadas negativas y una evaluación clínica completa sin problemas. El donante vivo en pediatría (véase parte 27.11.2 de este capítulo) es cada vez más frecuente teniendo en cuenta la disminución de las donaciones idóneas para esta edad. Aunque esta modalidad de injerto representa más del 60% de los trasplantes del registro pediátrico norteamericano, el REPIR confirma que esta opción sigue siendo todavía poco utilizada en España, donde apenas representa el 8%.

Injerto procedente de donante de cadáver. Se considera como donante potencial a todo individuo con diagnóstico clínico de MC. Se trata habitualmente de sanos que han sufrido un accidente o se hallan en situación de MC y que fallecen en el hospital tras varias horas de observación, manteniendo sus órganos vitales dentro de la normalidad, con presiones arteriales por encima de 80 mmHg, lo que garantiza una buena perfusión renal. Se requiere compatibilidad de grupo ABO y HLA con el receptor. Una vez confirmada la MC y obtenida la autorización familiar, se realizan las pruebas cruzadas con un panel de muestras de sangre de receptores registradas en la lista de espera del Centro Nacional de Trasplantes. El paciente que muestre mayor compatibilidad será el seleccionado para recibir el injerto.

Cirugía del TR

En términos generales, se acepta que en los niños de menos de 15 kg el TR sea intraperitoneal. En los de mayor peso se recomienda colocar el

injerto en fosa ilíaca, preferentemente la izquierda. Los trasplantados que han estado incluidos en programas de diálisis peritoneal deben mantener el catéter de diálisis Tenkhoff durante algunas semanas postrasplante, por si fuera necesario su reutilización en caso de fracaso renal agudo.

Inmunosupresión

En la actualidad la denominada *triple terapia* (asociación de corticoides, azatioprina y ciclosporina A) es seguida sólo por un 15% de los pacientes, al haber sido sustituida por el empleo de alguno de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A, tacrolimus) asociados a micofenolato mofetil y, eventualmente, en el primer período post-trasplante, a prednisona. Esta asociación ofrece la ventaja de que se precisan dosis más bajas de estos fármacos y, por tanto, la presencia de efectos secundarios es menor. Numerosos estudios han demostrado los beneficios de esta nueva estrategia inmunosupresora para los niños que reciben un injerto renal, tanto de cadáver como de donante vivo (véase parte 27.11.1 de este capítulo). Teniendo en cuenta que la corticoterapia mantenida en niños ocasiona numerosos efectos secundarios, la tendencia actual se basa en intentar suprimir totalmente su administración mediante el empleo exclusivo de inmunosupresores potentes, como el tacrolimus o la ciclosporina asociados a micofenolato mofetil. Con el empleo de esta pauta se ha descrito una incidencia de rechazo agudo entre el 8-23%, un significativo *catch-up* de la talla post-trasplante, mejoría de la HTA y de la dislipemia y, en general, una evolución más satisfactoria. La mayoría de los centros utilizan los *anticuerpos monoclonales* (murinos) o *humanizados* (basiliximab y daclizumab) en los momentos inmediatos al trasplante dirigidos contra el receptor de las células T (terapia de inducción). Su empleo consigue la desaparición de los linfocitos T del torrente sanguíneo. Están indicados especialmente en el tratamiento del rechazo agudo inicial y en el resistente a esteroides. Con frecuencia producen reacciones secundarias: fiebre, escalofríos, disnea, dolor torácico, náuseas y vómitos.

COMPLICACIONES

Inmediatas. Acontecen ya durante el acto quirúrgico. En el momento actual es excepcional asistir a un *rechazo inmunológico hiperagudo por incompatibilidad de grupo*. Consiste en la destrucción del injerto de forma fulminante e irreversible, ya que se produce minutos después de restablecida la circulación. El *fracaso renal agudo* cursa con oliguria y puede presentarse inmediatamente después de la intervención, horas después de implantado el injerto una vez restablecida la diuresis y 2-3 semanas después del trasplante. Entre las causas del fallo renal están las atribuidas al donante (situación clínica, edad avanzada, períodos de hipotensión prolongada) así como el tiempo y la forma de preservación del injerto. El tratamiento consiste en restablecer la diuresis mediante el aporte de fluidos y furosemida. Si no se obtiene respuesta, en ausencia de signos de rechazo, es recomendable realizar biopsia renal del injerto al tiempo que se reinicia la diálisis hasta recuperar la función. La *trombosis vascular de arteria o vena renal* ocupa el tercer lugar en frecuencia entre las causas de pérdida del injerto renal en edad pediátrica. Como factores facilitadores de su presentación se han señalado, entre otros, la edad del donante inferior a los 3 años, la presencia de arterias múltiples en el injerto y los problemas técnicos relacionados con anomalías venosas del receptor. Las *complicaciones urológicas* se presentan en un 13% de los casos y, en general, son fácilmente abordables. Es importante la realización sistemática de ecografías del injerto postimplante para su detección precoz.

Tempranas. Tienen lugar durante las primeras semanas o meses. El *rechazo agudo* debe sospecharse en presencia de mal estado general, fiebre, disminución de la diuresis, dolor o sensación de distensión en la zona del injerto e hipertensión arterial. La función renal confirmará la presencia de niveles altos de creatinina plasmática y proteinuria. Desgraciadamente todo este complejo sindrómico puede ser difícil de diferenciar de la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina y también por infecciones, sobre todo por CMV. La confirmación diagnóstica se lleva a cabo mediante ecografía Doppler, gammagrafía renal Tc99 DMSA y, en última instancia, biopsia renal del injerto. El rechazo agudo es reversible en más del 50% de los pacientes tratados mediante la administración de bolos de corticosteroides (20 mg/kg hasta 1 g/día) durante tres días. En los casos de resistencia a corticoides pueden emplearse los anticuerpos monoclonales, que consiguen recuperar la función en el 85% de los casos. La HTA es una complicación muy frecuente en niños trasplantados con una prevalencia del 50-80%. La etiología de la HTA es multifactorial. El rechazo crónico (72,6%) y el mantenimiento de los riñones nativos (10%) son los factores más importantes a tener en cuenta. Menos frecuente es la HTA secundaria a estenosis de arteria renal (4%) y por recidiva de la enfermedad renal en el injerto (8,2%), sin olvidar que la administración de corticoides y ciclosporina pueden ser también factores determinantes de HTA de aparición precoz en el TR pediátrico. No obstante, hasta en un 10% de los casos no es posible encontrar causa etiológica alguna. El correcto manejo de la HTA es preceptivo ya que valores tensionales mantenidamente elevados se asocian con la afectación de órganos diana, como disfunción del injerto renal, miocardiopatía y aterosclerosis precoz.

Tardías. Aparecen después de seis meses del TR. El rechazo crónico consiste en la destrucción tisular lenta del injerto, que conduce a la pérdida de la función renal en meses o años. En ocasiones se trata de pacientes que han presentado varios episodios de rechazo agudo; en otros es debido a incumplimiento de las medidas terapéuticas, como ocurre con frecuencia en los adolescentes, sin olvidar aquellos en los que no es posible atribuirlo a causa alguna. La biopsia renal es la prueba definitiva para confirmar la existencia de fibrosis intersticial, esclerosis glomerular y arteriolar. No se conoce tratamiento eficaz alguno. La posibilidad de *desarrollo de cáncer* en los trasplantados llega a ser hasta seis veces más alta que en la población general.

Para conseguir una correcta adaptación social de los niños sometidos a TR es necesario corregir el *retraso del crecimiento*, presente ya en la mayor parte de los niños en el momento del trasplante. Es importante retener que la talla final baja es la norma en aproximadamente un tercio de los pacientes. Muchos son los factores que se han de tener en cuenta para explicar este hipocrecimiento, entre ellos: la resistencia parcial a la acción de GH, la disminución de la función del injerto, la edad del trasplantado y el tratamiento esteroideo. Se ha podido constatar que la talla perdida en los dos primeros años de vida se recupera muy difícilmente, por lo que resulta de vital importancia iniciar el tratamiento con GH muy precozmente (véase cap. 20.8). Un estudio multicéntrico ha demostrado de forma convincente el efecto beneficioso de la administración de GH sobre la velocidad de crecimiento de los niños trasplantados. Siempre que sea posible, la administración de la hormona debe iniciarse en la etapa prepuberal, ya que es en este grupo de pacientes en el que se han obtenido los mejores resultados. Durante el primer año de tratamiento con GH tiene lugar un importante incremento de la talla, comparado con el año precedente. Este incremento se mantiene durante el 2º y 3er año, pero con menos intensidad que durante el primero. No está probado que el empleo de GH pueda aumentar el riesgo de rechazo del injerto.

La mortalidad de los niños trasplantados es baja y, en general, el pronóstico es mejor que en los adultos. La *infección* es habitualmente la principal causa de muerte, especialmente en los primeros años postrasplante. El tratamiento inmunosupresor les hace muy vulnerables a cualquier tipo de infecciones. En las primeras semanas tras el TR las infecciones más habituales son las que asientan en las vías urinarias y las heridas quirúrgicas, habitualmente producidas por *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Pasados estos primeros momentos son los gérmenes oportunistas los que predominan, entre ellos el CMV, virus herpes y varicela zoster, *Legionella*, *Pneumocystis jiroveci* y virus de hepatitis C. La administración de ganciclovir oral durante el post-trasplante inmediato para prevenir la infección por CMV, seguida de una monitorización de los niveles de antígenos plasmáticos, ha demostrado ser una práctica segura para el diagnóstico y seguimiento de esta infección. En los meses previos a la realización del TR se recomienda la inmunización sistemática contra la *varicela* en los niños que no poseen anticuerpos contra el virus varicela zoster. Ante la sospecha de infección primaria por este virus en un niño no inmunizado, se debe administrar inmunoglobulina específica en las 72 horas siguientes al contacto. Una vez desarrollada la enfermedad, se recurrirá al aciclovir endovenoso, tan pronto como sea posible. La *necrosis ósea aséptica*, atribuida a la administración de corticoides

Cuadro 27.11.7.2. Supervivencia de pacientes pediátricos a los 5 años del trasplante

Edad (años) en el momento del trasplante	*Donante vivo (%)*	*Donante cadáver (%)*
< 6 años	77,27	65,00
> 6 años	77,78	76,81

Alonso A, Bedoya R, Comité de Registro de REPIR. Informe anual del registro de insuficiencia renal crónica y terminal (REPIR) 2003. XXX Congreso de la Sociedad Española de Nefrología Pediátrica. Murcia, junio 2004.

Cuadro 27.11.7.3. Supervivencia del injerto renal pediátrico (todas las edades) a los 5 años del trasplante

Tipo de trasplante	*Donante vivo (%)*	*Donante cadáver (%)*
1º	77,63	74,45
2º	75,00	62,86

Alonso A, Bedoya R, Comité de Registro de REPIR. Informe anual del registro de insuficiencia renal crónica y terminal (REPIR) 2003. XXX Congreso de la Sociedad Española de Nefrología Pediátrica. Murcia, junio 2004.

y el hiperparatiroidismo secundario, aparece en una proporción que varía en un 6-21% de los trasplantes.

SUPERVIVENCIA Y EVOLUCIÓN

La *supervivencia de injerto renal* está condicionada por numerosos factores, entre ellos las edades del receptor y del donante, el número de rechazos agudos y la falta de remisión completa de los mismos, así como por las infecciones por gérmenes oportunistas y la HTA. La importancia de la *edad del receptor* radica en el hecho de que, cuanto menor es su edad, más problemática resulta la supervivencia del injerto, no sólo en los casos de donante cadáver, sino también de vivo. Según datos del REPIR, la supervivencia a los 5 años de los pacientes sometidos a TR pediátrico en nuestro país es superior en los mayores de 6 años sólo cuando se trata de trasplante de cadáver (76%), mientras que no se observan diferencias en los trasplantes de vivo (77%) (Cuadro 27.11.7.2). La supervivencia del injerto renal al año del trasplante en niños no seleccionados supera el 90%. En España, esta supervivencia a los 5 años del primer TR alcanza el 77% para los donantes de vivo y el 74% para los de cadáver (Cuadro 27.11.7.3).

Basado en el hecho de que los riñones procedentes de donantes menores de 24 meses tienen sólo un 4% de posibilidades de sobrevivir al año de su colocación, un grupo de expertos de la ESPN (*European Society for Pediatric Nephrology*) y la NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*) recomiendan no considerar las donaciones de riñones procedentes de niños menores de dos años ya que, aparte de su inmadurez, ofrecen mayor dificultad para las anastomosis vasculares y, por consiguiente, un mayor riesgo de desarrollo de trombosis. Otro factor determinante de la supervivencia del injerto es la existencia y el número de *rechazos agudos*, sobre todo en los primeros 5 años post-trasplante y cuando no se consigue la remisión completa de los mismos. La menor supervivencia del injerto en los *adolescentes* es debida fundamentalmente a la falta de cumplimiento del tratamiento inmunosupresor. En el momento actual se insiste mucho en el papel del pediatra en la prevención de este problema, detectando precozmente al adolescente de riesgo y colaborando con la familia en el seguimiento de estos pacientes.

Rehabilitación y calidad del vida

Como ha puesto de manifiesto un estudio multicéntrico llevado a cabo en nuestro país, los niños y adolescentes trasplantados disfrutan de una buena *calidad de vida*, muy superior a la que ofrecen otros tratamientos renales sustitutivos, como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Al hablar de calidad de vida (véase cap. 1.3) hay que tener presente que el niño es un ser en crecimiento y desarrollo y es deber del pediatra incorporarlos a la vida adulta en las mejores condiciones posibles. La integración social y familiar del paciente trasplantado en nuestro medio es aceptable, aunque mejorable. En la mayor parte de los casos, los niños trasplantados reinician su vida normal 2-3 meses después del TR, de forma que más del 90% reanudan su vida escolar sin problemas. Tras el TR, la tolerancia al ejercicio es buena, lo que permite a estos pacientes realizar los ejercicios propios de la educación física escolar y la práctica de deportes no competitivos, que no comporten riesgo de rotura del injerto. La mayoría de los adolescentes que llegan a la vida adulta alcanzan un nivel de estudios de formación profesional, aunque hasta un 11% consiguen finalizar estudios universitarios. Mayoritariamente viven con sus padres y sólo unos pocos se atreven a formar familia propia y tener hijos. El 66% declaran no haber mantenido relaciones sexuales, que ellos mismos atribuyen a una deficiente percepción de su propia imagen corporal (hipocrecimiento), problemas físicos, sobreprotección familiar y, en las mujeres, el miedo al embarazo.

Situación del trasplante renal pediátrico en España

Las guías europeas de actuación clínica recomiendan el TR como el tratamiento de elección de los niños y adolescentes hasta los 16 años de vida, que deberían tener preferencia sobre los adultos. Estas mismas fuentes consideran que los injertos renales pediátricos han de llevarse a cabo en centros altamente especializados, dotados de los correspondientes especialistas pediátricos: urólogos, anestesistas y nefrólogos, formando equipo con psicólogos, personal de enfermería y trabajadores sociales. La Organización Nacional de Trasplantes ha capacitado a 7 centros de nuestro Sistema Nacional de Salud para realizar transplantes renales pediátricos: Barcelona (Vall d'Hebrón y Sant Joan de Déu), Bilbao (Cruces), Madrid (La Paz y Gregorio Marañón), Sevilla (Virgen del Rocío) y Valencia (La Fe). Según datos del REPIR, durante el período 1982-2003 se han realizado 1.096 trasplantes en población infantil, en su mayor parte de cadáver (87%). No son previsibles mayores necesidades en la edad pediátrica. En estos momentos se dispone de suficiente experiencia en trasplante "preventivo", denominación aplicada al TR realizado antes de que el paciente haya sido incluido en un programa de diálisis. Esta modalidad de tratamiento, generalizada entre los países europeos y EE.UU. gracias a la política del donante vivo que permite el TR programado, ha sido ofertada al 16,5% de los niños incluidos en el REPIR hasta el año 2003. Los objetivos del TR pediátrico para los próximos años van dirigidos a que esta modalidad de tratamiento renal sustitutivo constituya un procedimiento seguro desde el punto de vista médico y al alcance de cualquiera que lo necesite y conseguir supervivencias medias del injerto superiores a los 20 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso A, Bedoya R, Comité de Registro de REPIR. Informe anual del registro de insuficiencia renal crónica y terminal (REPIR) 2003. XXX Congreso de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Murcia, junio 2004.
- Broyer M, Le Bihan C, Charbit M et al. Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1033-7.
- Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 4): 1-67.
- Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Pediatric ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (1 Suppl 2): 154-66.
- Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R et al. Is non-compliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics* 2005; 115: 969-73.
- Gordillo de Anda R. Inmunobiología del trasplante renal. En: Gordillo Paniagua G, Exeni RA, De la Cruz J. Nefrología Pediátrica. 2º ed. Madrid: Elsevier Science, 2003. p. 527-42.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-29.
- Hocker B, John U, Plank C et al. Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation* 2004; 78: 228-34.
- Lledó García E, Díez Cordero JM, Subira Ríos D et al. Trasplante renal pediátrico con injertos de donantes infantiles de corta edad (≤ 6 años). Complicaciones y evolución funcional. *Actas Urol Esp* 2004; 28: 40-8.

- Málaga S. Trasplante renal pediátrico. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon 2001. p. 2057 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Mendizábal S, Estornell F, Zamora I et al. Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. *J Urol* 2005; 173: 226-9.
- Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): 68-74.
- Nissel R, Brazda I, Feneberg R et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int* 2004; 66: 792-800.
- Qvist E, Narhi V, Apajasalo M et al. Psychosocial adjustment and quality of life after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 120-5.
- Riaño I, Málaga S, Mosteiro P et al. Calidad de vida en adolescentes con insuficiencia renal terminal. Estudio multicéntrico. *An Pediatr* (Barc) 2004; 61: 99-100.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Quintela MJ et al. Predictors of final adult height after renal transplantation during childhood: a single-center study. *Nephron* 2000; 86: 266-73.
- Seikaly MG. Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 113-9.
- Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA. Current immunosuppressive agents in pediatric renal transplantation: efficacy, side-effects and utilization. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 445-53.
- Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation. What is the best option? *Drugs* 2003; 63: 1535-48.
- Van der Heijden BJ, van Dijk PC, Verrier-Jones K et al. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 213-21.
- Vester U, Kranz B, Testa G et al. Medical and surgical aspects of pediatric renal transplantation using living donors. *Transplant Proc* 2004; 36: 1308-10.
- Vidhun JR, Sarwal MM Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation: can it be achieved? *Paediatr Drugs* 2004; 6: 273-87.
- Weber LT, Hocker B, Mehls O et al. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2003; 55: 91-9.

27.11.8. TRASPLANTE INTESTINAL

M. López-Santamaría, J.A. Tovar-Larrucea

A pesar de haber sido uno de los primeros en probarse, el trasplante intestinal (TI) no ha evolucionado como el de otros órganos. Los mediocres resultados iniciales, junto a los progresos de la nutrición parenteral, frenaron el desarrollo de este procedimiento durante décadas. No obstante, y pese a estar todavía en evolución, se ha convertido ya en una alternativa terapéutica aceptada en el tratamiento del fallo intestinal permanente, siendo considerado por la administración norteamericana como prestación sanitaria y no como procedimiento experimental desde octubre de 2000, lo que obliga a las aseguradoras de aquel país a costear el procedimiento. En España, el Sistema Nacional de Salud incluye el TI como prestación desde julio de 1997.

FALLO INTESTINAL

Ha sido revisado en parte en la sección 15 de este tratado. Se define el fallo intestinal (FI) como la dependencia permanente de nutrición parenteral (NP) producida por una incapacidad para ingerir, digerir o absorber líquidos y nutrientes en cantidad suficiente para evitar deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos y malnutrición. En los niños, el concepto de FI incluye, además, la imposibilidad de mantener crecimiento y desarrollo adecuados. Se trata de una definición clínica y, por tanto, subjetiva. Sus limitaciones más importantes se refieren a la dificultad para precisar cuándo una dependencia prolongada de NP debe ser considerada como permanente, ya que ésta varía mucho según los centros. Las causas de fallo intestinal se pueden clasificar en tres grandes grupos: 1) *causas anatómicas: síndrome de intestino corto* (SIC) (véase cap. 15.24); 2) *Trastornos motores:* enfermedad de Hirschsprung extensa (véase cap. 15.34), pseudoobstrucción idiopática intestinal crónica: algunos comienzan desde el período neonatal inmediato (síndrome de Berdon o de microcolon, megavejiga, hipoperistalsis intestinal), y otros más tardíamente. 3) *Diarrea intratable de la infancia* (véase cap. 15.22).

INDICACIONES DE TRASPLANTE INTESTINAL

La indicación de TI en el niño presenta dificultades que no se dan en otros trasplantes de órganos sólidos. En primer lugar hay que decidir qué niños trasplantar, en qué momento y qué técnica es la adecuada (trasplante de intestino aislado, trasplante hepatointestinal o multivisceral); en segundo lugar, estas decisiones han de basarse en consideraciones contradictorias, unas que aconsejan retrasar el trasplante, y otras adelantarlo. El intestino no es un órgano vital, a diferencia del hígado, corazón o pulmón, sin los que la vida es imposible y, además, a semejanza de lo que ocurre en la insuficiencia renal y la diálisis, es posible sustituir la función intestinal mediante NP. La indicación de TI habrá de hacerse, por tanto, entre otras consideraciones, haciendo un balance entre los resultados actuales y los de las técnicas de soporte nutricional crónico. Por ello, la NP (véase cap. 11.8) constituye la primera línea de tratamiento del FI, y la indicación de TI debe considerarse sólo en niños crónicamente dependientes de ella que desarrollen complicaciones graves relacionadas con su administración.

El reconocimiento de los niños con riesgo vital, o al menos con riesgo elevado de desarrollar complicaciones graves por NP, requiere identificar de manera precoz los que vayan a hacerse dependientes crónicos de NP. Desgraciadamente, salvo en el caso de algunas enfermedades raras e intratables, como ciertos trastornos congénitos del epitelio intestinal (enfermedad de inclusión de microvellosidades), trastornos de motilidad (enfermedad de Hirschsprung extensa), no es posible anticipar qué enfermos van a desarrollar FI permanente, aunque si la resección intestinal ha ocurrido en el período neonatal, alguno de los siguientes criterios permite discriminar al grupo de enfermos con riesgo elevado: intestino delgado residual de longitud inferior a 30-40 cm; ausencia de válvula ileocecal; resección del colon o parte del colon; tolerancia mínima de nutrición enteral dentro de los tres primeros meses tras la resección intestinal.

Las indicaciones actualmente aceptadas de TI pueden clasificarse en absolutas y relativas:

Indicaciones absolutas

Daño hepático irreversible en NP. Es la indicación más frecuente, especialmente en el niño, mucho más propenso que el adulto a desarrollar esta complicación. Cuando el daño es irreversible (cirrosis establecida o fibrosis confluente que une espacios porta entre sí, asociada a signos de hipertensión portal), obliga a un *trasplante combinado de hígado-intestino* por lo que, ante una situación de progresión del daño hepático, es preferible recurrir precozmente a un centro de trasplante para practicar un *trasplante de intestino aislado*, dado su mejor pronóstico en comparación con el hepatointestinal. El concepto tradicional de una acción tóxica de la NP sobre el parénquima hepático como causante de la lesión se considera simplista, existiendo el convencimiento de que la causa es multifactorial, como la pérdida de tejido linfoide asociado al intestino (en el caso del SIC), la existencia de infección hepatobiliar, manifiesta o larvada, consecuencia de una microflora intestinal alterada, así como la inmadurez hepática propia del RN y prematuro. Tienen riesgo incrementado de desarrollar esta complicación los RN con ictericia precoz (antes del 3º-4º mes de vida), y los casos de intestino ultracorto. El desarrollo o aparición de signos de hipertensión portal en enfermos con ictericia es significativo de la progresión del daño hepático.

Pérdida de accesos venosos profundos. Son niños con riesgo elevado de dependencia permanente de NP y que pierden por trombosis del sistema venoso profundo los accesos para administración de NP. Debe evitarse esperar hasta que el niño requiera de accesos no convencionales como catéteres transhepáticos o intrapericárdicos (aurícula derecha) para confiarlos a un centro especializado.

Sepsis recurrentes por catéter con riesgo vital. Una tasa elevada de episodios de sepsis por catéter no necesariamente indica la necesidad de TI, pero ciertas complicaciones infecciosas relacionadas con la inserción de catéteres implican un riesgo vital, como el desarrollo de focos infecciosos metastáticos (cerebrales, intracardíacos), o cuando la infección es de una gravedad inusual, cursando con fallo multiorgánico. En estos casos, la indicación de TI está justificada. Aunque más discutida,

también se acepta la indicación en casos con flora multirresistente, como consecuencia de tratamientos antibióticos reiterados.

Indicaciones relativas

Fallo intestinal con riesgo de muerte precoz, a pesar de un soporte nutricional óptimo. Se incluyen: *casos de intestino ultracorto* (anastomosis duodeno-cólicas), intestino no reconstruible, intestino delgado residual inferior a 10 cm en niños pequeños, o inferior a 30 cm en niños mayores, traumatismos graves que lesionan la arteria mesentérica superior y tumores intraabdominales que precisan de resecciones intestinales casi totales. Al no existir en estos casos posibilidad de adaptación intestinal, se aconseja adelantar el TI antes del desarrollo de complicaciones relacionadas con la NP. *Trastornos congénitos de la mucosa intestinal que cursan con diarrea intratable;* es preferible anticiparse al desarrollo de daño hepático irreversible, que obligaría a un trasplante combinado de hígado-intestino.

Fallo intestinal asociado a morbilidad elevada y mala calidad de vida. Algunos niños no pueden ser escolarizados, ni pueden desarrollar actividades normales para su edad, bien porque la tasa de complicaciones es tan elevada que obliga a ingresos casi permanentes, o porque las pérdidas intestinales son tan intensas que aconsejan una reposición que sólo puede ser realizada en el ámbito hospitalario. De forma similar, algunos niños con pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal están permanentemente impedidos y muy limitados en sus actividades, como consecuencia de una intensa distensión abdominal. El TI es una alternativa terapéutica a considerar.

Técnica quirúrgica en el receptor

Según la causa del FI, las consecuencias sobre otros órganos y las complicaciones de los tratamientos utilizados (NP), se pueden practicar tres modalidades técnicas diferentes de TI: *trasplante de intestino aislado:* el injerto incluye todo el delgado en caso de donante cadavérico, o unos 100-150 cm de yeyuno-íleon en el caso de donante vivo (procedimiento poco frecuente). En el caso habitual (donante cadáver), la inclusión de parte del colon con el injerto podría asociarse a un incremento de morbi-mortalidad por infecciones pero, en casos seleccionados (enfermedad de Hirschsprung extensa, ausencia de colon en el receptor), es posible usar el ciego y el ascendente. *Trasplante hepatointestinal:* es el procedimiento más frecuente, especialmente en el niño, dada su mayor tendencia a desarrollar colestasis relacionada con la NP. Hoy se prefiere utilizar una técnica "en bloque" que incluye, además del hígado e intestino, el duodeno y cabeza de páncreas del donante, lo que simplifica el procedimiento de obtención del injerto y de implante, a la vez que evita la reconstrucción biliar tras la revascularización, origen de graves y frecuentes complicaciones biliares con la técnica tradicional. *Trasplante multivisceral:* el injerto incluye tres o más vísceras abdominales, generalmente estómago, duodeno, páncreas, hígado e intestino delgado. Con la introducción de la técnica "en bloque" para el trasplante hepatointestinal, que lo convierte en un trasplante multivisceral, se usa este término cuando el injerto incluye el estómago o parte del estómago.

Técnicas innovadoras de trasplante intestinal

Una limitación importante para una mayor extensión del TI es la escasez de donantes adecuados, especialmente si el candidato es un niño de corta edad o de muy bajo peso. La estancia en lista de espera de los potenciales candidatos puede ser muy prolongada, cercana al año, lo que implica los siguientes efectos deletéreos: la mortalidad pretrasplante es muy elevada (alrededor del 25% en adultos, y hasta en un 60% en niños entre 0 y 5 años). Mientras el enfermo aguarda el TI, se produce un deterioro físico y nutricional importante. En niños pequeños, se detiene el crecimiento, lo que es difícil de revertir, incluso si el niño es trasplantado satisfactoriamente. Se produce una progresión de la hepatopatía relacionada con la NP, siendo frecuente que el daño hepático de niños en lista para TI se convierta en irreversible. Ello obliga a cambiar la indicación de candidato a TI aislado a trasplante combinado de hígado e intestino, procedimiento que es mucho más complejo, más costoso, y cuyos resultados actualmente son inferiores a los del trasplante de intestino aislado.

Todos estos inconvenientes pueden ser soslayados eligiendo el momento más oportuno para el TI, algo que se puede conseguir recurriendo a técnicas quirúrgicas destinadas a incrementar las posibilidades de acceso al trasplante de este grupo de niños: a) *reducción combinada del bloque hígado-intestino,* que permite utilizar a donantes de un peso hasta 4 veces superior al del receptor en casos de trasplante combinado de hígado-intestino. b) *Trasplante secuencial de hígado-intestino:* también destinado a niños candidatos a trasplante hepatointestinal. Se puede hacer de forma asincrónica o sincrónica. En la primera se trasplanta el hígado, y semanas después el intestino, una vez normalizada la función hepática y mejorada la desnutrición secundaria a la hepatopatía. En la segunda modalidad, en un mismo acto quirúrgico se trasplantan por separado ambos órganos. c) *Trasplante de intestino aislado con injertos procedentes de donante vivo:* el uso de injertos procedentes de donante vivo se ha desarrollado con éxito en el trasplante renal, hepático, pancreático y pulmonar. Recientemente se ha comenzado a aplicar al intestino. El injerto es un segmento de unos 150 cm de íleon, siempre que la resección sea inferior al 40% de la longitud total de intestino del donante, y dejando en éste un mínimo de 20 cm de íleon terminal. Los resultados son similares, e incluso superiores a los de donante cadavérico, dada la hipotética ventaja inmunológica por haploidentidad en el caso de utilizar donantes relacionados (padre o madre, fundamentalmente). Desde la perspectiva del donante, el procedimiento implica un riesgo inferior al de la donación de segmentos hepáticos. d) *Trasplante de hígado sin TI:* algunos enfermos con FI secundario a SIC, son enviados a centros de trasplante ante la progresión de la hepatopatía hacia enfermedad hepática terminal, a pesar de poseer una longitud de intestino residual que permitiría alcanzar a largo plazo autonomía digestiva completa, quedando libres de NP. Una alternativa posible en estos casos es el trasplante hepático sin TI asociado, cuyo objetivo es romper el círculo vicioso de la desnutrición por incapacidad de absorción de nutrientes secundaria a la hepatopatía, lo que facilitaría el proceso de adaptación intestinal. Las ventajas de esta estrategia sobre el trasplante combinado de hígado-intestino son claras: la disponibilidad de órganos es mayor, las técnicas alternativas de trasplante hepático con injertos reducidos están mejor establecidas, sus resultados están contrastados, y se requiere de menor inmunosupresión. No obstante, los resultados hasta el momento son controvertidos.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

Tratamiento inmunosupresor. Los aspectos básicos han sido expuestos en la parte 1 de este capítulo. El inmunosupresor de base en el TI es el tacrolimus que se usaba inicialmente por VE asociado a esteroides, azatioprina o micofenolato mofetil, y anticuerpos monoclonales antireceptores de IL-2 (humanizado, como el daclizumab, o quimérico, como el basiliximab). Actualmente se utiliza la *inmunosupresión tolerogénica,* que persigue el desarrollo de una población linfocitaria quimérica que, en su punto de equilibrio, evitaría el rechazo y el fenómeno contrario, o enfermedad de injerto contra huésped. Para ello se usa tacrolimus (oral desde el inicio) asociado como inducción, bien a suero antilinfocítico (timoglobulina) o Campath 1H (anti CD52), cuya administración produce una casi total depleción de linfocitos T y B que dura cerca de 6 meses, por lo que apenas ha sido usado en niños. Tanto la timoglobulina como el Campath permiten reducir los niveles de tacrolimus y evitan el uso de corticoides. Alternativamente, puede usarse rapamicina (sirolimus) como inductor durante los 3-6 primeros meses, en sustitución de la azatioprina o micofenolato, o incluso como inmunosupresor de base en caso de nefrotoxicidad por anticalcineurínicos (tacrolimus). Se recomiendan niveles de tacrolimus de entre 15-20 µg/mL durante el primer mes postrasplante, reduciendo progresivamente la dosis hasta alcanzar niveles entre 5-10 µg/mL a partir del 6º mes. Los corticoides, caso de usarse, se administran en forma de metil-prednisolona, a dosis iniciales de 20 mg/kg, reduciéndose hasta llegar a la semana postrasplante a 2 mg/kg. La dosis de mantenimiento es de 0,3 mg/kg.

Tratamiento de los episodios de rechazo. En caso de desajuste de los niveles de tacrolimus, se incrementa la dosis, o se recurre a la admi-

nistración EV hasta conseguir los niveles deseados. Los episodios de rechazo se tratan con bolos de metil-prednisolona y, en caso de rechazo corticorresistente, las opciones son los anticuerpos monoclonales anti-CD3, el micofenolato mofetil o la rapamicina. Recientemente se ha propuesto como alternativa el uso de Campath 1H o de timoglobulina. Otra alternativa es el uso de infliximab, anticuerpo monoclonal contra el factor alfa de necrosis tumoral, que ha demostrado su eficacia incluso en situaciones de rechazo muy evolucionadas.

Tratamiento antiinfeccioso. Es obligado el uso de antibióticos sistémicos, incluyendo antifúngicos. El uso de antivirales durante períodos prolongados (un año) es también recomendable, dada la frecuencia de infecciones por gérmenes oportunistas. Es habitual el uso de gammaglobulina hiperinmune anticitomegalovirus en el período inmediato postrasplante, seguido de ganciclovir durante tres meses y aciclovir hasta el primer año postrasplante. Todos los enfermos reciben descontaminación selectiva intestinal en las primeras semanas postrasplante, así como profilaxis frente a infección por *Pneumocystis jiroveci* mediante trimetoprim-sulfametoxazol dos veces por semana.

COMPLICACIONES

Muchas de las complicaciones del TI son motivadas por las peculiaridades anatómicas y fisiológicas del tracto gastrointestinal, que impidieron el desarrollo del procedimiento durante décadas entre las que se deben destacar la gran cantidad de tejido linfoide asociado, que le convierten en el mayor órgano linfoide del organismo, y el hecho de ser un órgano colonizado por gérmenes (se estima que la luz intestinal está colonizada por unas 10^{14} bacterias repartidas en 400 especies diferentes).

Complicaciones técnicas. Son poco frecuentes, excepto en niños muy pequeños (menores de 2 años) en quienes son responsables de la mitad de las pérdidas del injerto. Las más frecuentes son las habituales de las operaciones intraabdominales (hemorragia, dehiscencia anastomótica, perforación, peritonitis, absceso). Las trombosis de anastomosis vasculares son poco frecuentes, pero conducen a la pérdida del injerto. En los trasplantes que incluyen el hígado, las complicaciones biliares (fístula, dehiscencia, estenosis) eran frecuentes con la técnica convencional, que incluía reconstrucción de la vía biliar mediante hepaticoyeyunostomía. Desde que se ha implantado la técnica "en bloque", este tipo de complicaciones apenas se observa. La enterocolitis necrotizante es rara, pero grave. Su patogenia es desconocida, aunque se supone que deben estar implicados fenómenos de isquemia-reperfusión tras la isquemia fría del injerto, así como episodios de hipovolemia tras diarrea y deshidratación. El cierre de pared constituye en algunos casos un serio problema, especialmente en niños con síndrome de intestino corto congénito, pues tienen una cavidad abdominal con una capacidad reducida. Incrementan las complicaciones de la herida el hecho de que la mayoría de los candidatos hayan tenido derivaciones, fístulas enterocutáneas, incluso defectos de pared abdominal secundarios a intervenciones quirúrgicas previas.

Rechazo. Es la complicación más frecuente del TI, y la primera causa de pérdida del injerto (56,3% de los casos en la serie global, y 62,4% en la serie pediátrica en datos del Registro Mundial de Trasplante de Intestino, sobre 989 TI). Histológicamente, el *rechazo agudo* se caracteriza por infiltrado de linfocitos activados en la lámina propia, lesión del epitelio de las criptas y apoptosis. Se clasifica en leve, moderado y grave. El control del injerto intestinal mediante endoscopia, en función de la situación clínica, con muestras de mucosa intestinal para biopsia, es en la actualidad el procedimiento más eficaz en la prevención y tratamiento precoz de los episodios de rechazo. Ésta es una de las razones por lo que es práctica habitual la derivación distal (ileostomía) del intestino trasplantado. La inclusión del hígado con el injerto parece que protege el aloinjerto intestinal frente al rechazo, aunque esta ventaja inmunológica no se traduce en mejores resultados en términos de supervivencia, por lo que actualmente no se justifica la inclusión del hígado exclusivamente por este motivo. El *rechazo crónico* es una complicación de la que aún existe poca experiencia.

Sepsis. Segunda complicación por orden de frecuencia, después del rechazo, y la principal causa de muerte, responsable del 50% del total. El uso de accesos venosos profundos, la sepsis de origen intraperitoneal, por problemas técnicos (dehiscencia, perforación, necrosis) y las infecciones de origen intraluminal por incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal al paso de microorganismos (generalmente por estasis intraluminal, daño de preservación, rechazo) son factores predisponentes al desarrollo de fenómenos sépticos. Existe además una estrecha relación entre sepsis y rechazo, inhabitual en otros trasplantes de órganos sólidos, consecuencia como se ha comentado del incremento de la translocación tras un episodio de rechazo:

Infecciones por gérmenes oportunistas. Véase parte 27.11.1 de este capítulo.

Trastornos linfoproliferativos postrasplante. Véase parte 27.11.1 de este capítulo.

Dismotilidad y diarrea. La diarrea secretora postrasplante puede ser un problema grave, especialmente en los niños. En algunos casos se asocia a rechazo y responde a un incremento de la inmunosupresión pero, en otros, la etiología no es muy clara, considerándose la acción de determinados patógenos, habitualmente virales, trastornos de motilidad y la denervación con alteración del tono simpático. También se implican mecanismos inflamatorios e inmunológicos, la desconexión linfática, denervación intestinal, incremento de la carga osmótica intraluminal por malabsorción de ácidos grasos hidroxilados, carbohidratos y sales biliares, enfermedad de injerto contra huésped y efectos adversos de la inmunosupresión (micofenolato, mofetilo particularmente).

Aversión a los alimentos. Problema muy frecuente, especialmente en niños con FI secundario a problemas neonatales, y que nunca han recibido alimentación oral, así como en enfermos con pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal, que relacionan la alimentación oral con experiencias previas desagradables de dolor abdominal, flatulencia, etc. No parece corregirse con el tiempo, requiriendo en algunos casos apoyo psicológico. A los 5 años del TI, más de la mitad de los niños trasplantados sufren esta complicación.

Enfermedad de injerto contra huésped. Produce diarrea, lesiones cutáneas y colestasis. Pese a la gran carga de tejido linfoide del intestino trasplantado, sorprendentemente, pocos enfermos desarrollan esta complicación. Cuando aparece, generalmente responde favorablemente a un incremento de la inmunosupresión (véase parte 27.11.1 de este capítulo).

Recurrencia de la enfermedad. Es un riesgo potencial que se puede producir en enfermos con trastornos metabólicos, vasculares, neoplásicos e inmunológicos, indicaciones de trasplante intestinal todas ellas infrecuentes en el ámbito pediátrico.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE INTESTINAL

El TI es un procedimiento con una elevada mortalidad y morbilidad, como se muestra en los Cuadros 27.11.8.1 y 27.11.8.2, que reflejan los resultados de la actualización del Registro Internacional de Trasplante Intestinal. La mortalidad es cercana al 50%, generalmente por sepsis. Desde 1998 en adelante, la supervivencia a un año del injerto y del enfermo es de un 56 y 77%, respectivamente, para el trasplante de intestino aislado, 59 y 60% para el trasplante de hígado-intestino, y 61 y 66%, respectivamente, para el trasplante multivisceral. Son *factores pronósticos asociados a la supervivencia del injerto*: la procedencia del enfermo en el momento del trasplante (68% de supervivencia del injerto al año en los que acuden al trasplante desde su domicilio *vs* 50% en enfermos ingresados); el uso de anticuerpos antirreceptores de interleucina 2 o anti

Cuadro 27.11.8.1. Causas de pérdida del injerto

	Pediátrico (n = 72)	*Adulto (n = 49)*	*Total (n = 121)*
Rechazo	63,5%	44,9%	57,0%
Trombosis/isquemia/hemorragia	15,3%	28,6%	20,7%
Sepsis	4,2%	10,2%	6,6%
Linfoma	2,7%	0%	1,6%
Otras	12,5%	16,3%	14,0%

Fuente: Registro Internacional de Trasplantes de Intestino actualizados a mayo 2001.

Cuadro 27.11.8.2. Causas de muerte

Causas	*n*	*Causas*	*n*
Linfoma	26	Respiratorias	26
Rechazo	33	Cardíacas	9
Sepsis	166	Cerebrales	12
Fallo multiorgánico	5	Trombosis/isquemia/hemorragia	5
Fallo renal	4	Hepatitis C	2
Causas técnicas	26	Fallo hepático	7
Otras	19	Pancreatitis	3
		Total	339

Fuente: Registro Internacional de Trasplantes de Intestino actualizados a mayo 2001.

linfocitos T/B (75% de supervivencia del injerto a 1 año *vs* 48%). Desde el punto de vista *nutricional*, el 77% de los supervivientes a un TI consiguieron autonomía digestiva completa tras el trasplante, un 14% requirieron de suplementos de NP, 3% nutrición parenteral total, pese a conservar el injerto viable y un 6% NPT tras extirpación del injerto trasplantado.

Los estudios de *calidad de vida* de los supervivientes a un TI son escasos, pero los disponibles demuestran que, en el caso de los adultos, durante el primer año son comparables a los de pacientes en NPT, con tendencia hacia una mejoría con el tiempo conforme disminuye la ansiedad del paciente por la viabilidad del injerto. Recientemente se ha estudiado una serie pediátrica, concluyendo que la calidad de vida del niño en edad escolar trasplantado es similar a la de niños normales, y superior a la de niños con enfermedades crónicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J et al. 2003 Report of the Intestine Transplant Registry. A New Era has Dawened. *Ann Surg* 2005; 241: 601-13.
- Gupte GL, Beath SV, Kelly DA et al. Current issues in the management of intestinal failure. *Arch Dis Child* 2006; 91: 259-64.
- Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: A position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 80-7.
- López-Santamaría M, Tovar-Larrucea JA. Trasplante intestinal en el niño. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2061 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Mittal NK, Tzakis A, Kato T et al. Current status of small bowel transplantation in children: update 2003. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 1419-33.

27.12 Empleo y dosificación de los medicamentos en pediatría

F. Botet-Mussons, M.A. Peiré-García

La terapéutica es la culminación de la actuación clínica asistencial. Es preciso darle la mayor importancia y aplicar de forma correcta los numerosos y cambiantes fármacos. Los *fundamentos* han sido expuestos en el capítulo 1.6. Las indicaciones han procurado ser establecidas al tratar cada trastorno patológico. A propósito de las distintas enfermedades se puede encontrar una selección y jerarquización terapéutica, así como una exposición del esquema de tratamiento más adecuado en cada caso. Aquí se ofrece un resumen de los recursos farmacológicos de forma obligadamente esquemática, insistiendo en la *dosificación* pero, como podrá apreciarse, se anotan otros aspectos de conocimiento obligado: las vías de administración, los intervalos, las interacciones y los efectos adversos posibles.

Cuando en la dosificación sea conveniente el cálculo según la *superficie corporal*, se utilizará un nomograma, como el de West, presentando en la Figura 27.12.1, o bien se acudirá a la fórmula de Mosteller:

$$SC\ (m^2) = \sqrt{[\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}] / 3.600}$$

o de Haycock y cols.:

$$SC\ (m^2) = [\text{Peso}^{0,5378}\ (\text{kg}) \times \text{Altura}^{0,3964}\ (\text{cm})] \times 0,024265$$

Si sólo se conoce el peso se puede calcular

$$SC\ (m^2) = [4 \times \text{Peso (kg)} + 7] / [\text{Peso (kg)} + 90]$$

No se incluye la terapéutica dietética, la vitaminoterapia y otros recursos terapéuticos no farmacológicos, como la cirugía y el cateterismo intervencionista, por ejemplo. Tampoco se incluye aquí la mayor parte de la terapéutica dermatológica.

Las *abreviaturas* se recuerdan en el Cuadro 27.12.1.

Los *grupos de medicamentos estudiados* están enumerados en el Cuadro 27.12.2.

En la reciente literatura biomédica, cada vez más se pone de manifiesto la preocupante situación de los errores médicos por medicamentos. Se estima que la utilización inadecuada de medicamentos son riesgos que pueden y deben prevenirse (a diferencia de las reacciones adversas). Los factores que agravan esta situación en pediatría son diversos: necesidad de usar pequeñas cantidades de fármacos, uso de unidades diversas (miligramos, microgramos), múltiples diluciones y complejos cálculos aritméticos, entre otros. Para evitar equivocaciones se recomienda:

- Cálculo cuidadoso de las dosis (manualmente y con calculadora).
- Si es posible, obtener una segunda comprobación de la operación aritmética por un tercero.
- Confirmación del peso del paciente, viendo que es correcto (para dosificaciones basadas en el mismo).
- Escribir las instrucciones por completo, evitando abreviaturas.
- No se debe utilizar un cero a la derecha de la coma decimal (p. ej., 5,0) así como un cero a la izquierda (p. ej., 0,5). Emplear unidades totales (se evitarían errores de dosificación en 10 veces).
- Anotación completa de las unidades de dosificación (miligramo, microgramo) en vez de sus normales abreviaturas (mg, µg).

Recomendaciones para facilitar la terapéutica medicamentosa a través de esta obra

- Utilizar el índice alfabético si se encuentra difícil localizar en los cuadros siguientes el fármaco que interesa.

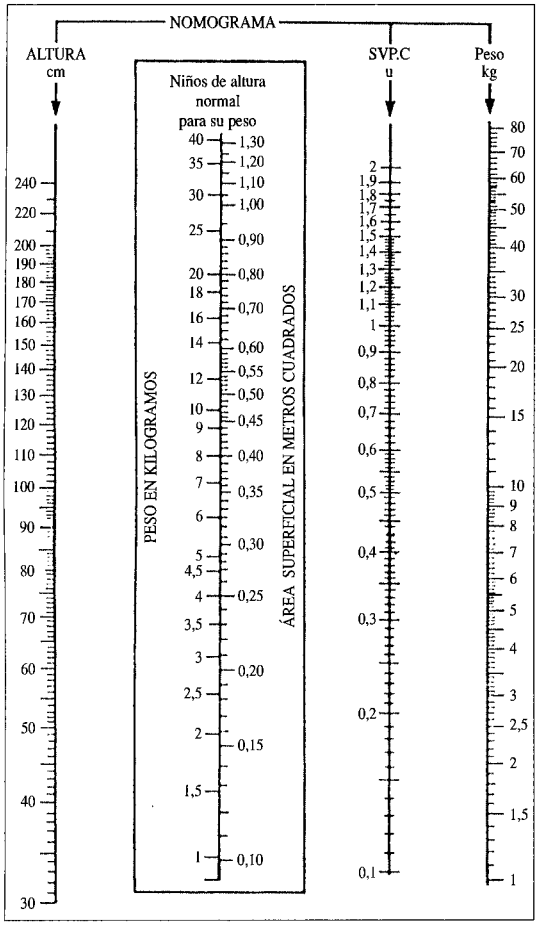


Figura 27.12.1. Nomograma de West, modificado por Boyd. La línea recta que une las cifras de altura y peso corta a nivel del área de superficie correspondiente. Si el desarrollo es normal para la edad, la superficie corporal viene dada a partir del peso en el recuadro.

Cuadro 27.12.1. Abreviaturas (utilizadas en la dosificación de los medicamentos)

a	= Años	m	= Minuto
Aer	= Aerosol	Med	= Medida
Cáps	= Cápsulas	O	= Oral
Compr	= Comprimidos	Perf	= Perfusión intravenosa lenta
d	= Día	R	= Rectal
Der	= Derivados	SC	= Subcutánea
Gr	= Grageas	Sem	= Semanal
Gran	= Gránulos	Sdme	= Síndrome
h	= Horas	Sb	= Sublingual
IA	= Intraarticular	Sobr	= Sobres
IM	= Intramuscular	Sol	= Solución oral, suspensión oral
IN	= Endonasal	Sup	= Supositorios
In	= Inhalación	Tóp	= Tópico
Iny	= Inyectables	Tr	= Trastornos
IR	= Intratecal o intrarraquídea	U	= Unidades
EV	= Endovenosa	V	= Vía

Cuadro 27.12.2. Relación de grupos de fármacos revisados

1. Antibióticos. Quimioterápicos. Antifúngicos. Antivirales
2. Analgésicos. Antiinflamatorios. Antitérmicos
3. Anticonvulsivantes. Antiepilépticos
4. Antiparasitarios intestinales
5. Antihistamínicos. Inhibidores y antagonistas de mediadores
6. Antineoplásicos. Citostáticos
7. Inmunoterapia
8. Fármacos para el tubo digestivo
9. Farmacoterapia del aparato respiratorio
10. Farmacoterapia del aparato circulatorio
11. Farmacoterapia nefrológica
12. Farmacoterapia hematológica
13. Neuropsicotropos
14. Hormonoterapia y fármacos afines
15. Antídotos

- Consulta del capítulo de la enfermedad correspondiente.
- Revisión y comprobación de las características básicas del fármaco con los datos expuestos en este capítulo.
- Ver otras características en un Vademécum, sea libro o de soporte electrónico.
- Recordar, como se advierte desde la primera página de este libro, que hay posibles variaciones en tolerancia, indicación y dosificación, según la más reciente experiencia.
- En el RN y, especialmente, en el prematuro, las dosis e intervalos de administración pueden variar en relación con otras edades pediátricas.
- Subsanar con todas estas precauciones los posibles cambios en relación con la información facilitada por esta edición, en su mayor parte actualizada en 2005-2006.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abajo FJ. Ensayos clínicos en niños: aspectos éticos. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56: 27-38.
- Armengaud D. La prescription médicale. *Soins Pediatr Pueric* 2003; 210: 21-3.
- Atienza Fernández M, Castelano Zurero M, Martínez Atienza J et al. Demasiados excipientes en especialidades de posible uso pediátrico. *Farm Hosp* 2004; 28: 229-30.
- Barroso C, Juárez JC, Moraga FA. Errores de medicación. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 501-2.
- Campino A, López Herrera MC, García Franco M et al. Errores en la prescripción y transcripción de medicación en una unidad neonatal. *An Pediatr* (Barc) 2006; 64: 330-5.
- Chambers TL. The relationship between european paedatricians and commerce: ethical principles in pediatrics. Working group recommendations (CESP). *Eur J Pediatr* 2000; 159: 116-20.
- Cidras Pidre M. Nomograma gráfico y ecuación universal para facilitar la administración de medicamentos en perfusión continua en Neonatología. *An Pediatr* (Barc) 2004; 60: 592-4.
- Costello I, Wong IC, Nunn J. Literature review to identify interventions to improve the use of medicines in children. *Child Care Health Dev* 2004; 30: 647-65.
- Cruz Hernández M. Fundamentos de terapéutica pediátrica. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 9ª ed. Madrid: Ergon. 2006. cap. 1.6.
- Gilbert ND, Moellering RC, Sande MA. The Stanford guide to antimicrobial therapy. Nueva York, 2005.
- Hampton T. Pediatric drug studies required by law. *JAMA* 2004; 291: 412-3.
- Hill P. Off license and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 2005; 90 (Suppl 1): 17-8.
- Hirschfeld S. Pediatric patients and drug safety. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 122-4.
- Isitt VL. Off label prescribing in children. Children's human rights are violated. *BMJ* 2002; 325: 338.
- Koren G, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off label drug use in pediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 665-70.
- Kaushal R, Jagi T, Walsh K et al. Pediatric medication errors: what do we know? What gaps remain? *Ambul Pediatr* 2004; 4: 73-81.
- Martindale. The extra Pharmacopoeia. 34 ed. Londres: Royal London Pharmaceutical Society. 2005.
- Roberts R, Rodríguez W, Murphy D et al. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003; 290: 905-11.
- Rodríguez WJ, Roberts R, Murphy D. Current regulatory policies regarding pediatric indications and exclusivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37 (Suppl 1): S40-5.
- Rodrigo C. Antibióticos. *An Ped Contin* 2005; 3: 1-17.
- Sullivan JE, Buchino JJ. Medication errors in pediatrics, the octopus evading defeat. *J Surg Oncol* 2004; 88: 128-8.
- Villa LF. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. Ed. Adis. 2005.
- Woo TM. Pediatric pharmacology update. Essential concepts for prescribing. *Adv Nurs Pract* 2004; 12: 22-7.

1. ANTIBIÓTICOS, QUIMIOTERÁPICOS, ANTIFÚNGICOS Y ANTIVIRALES

Antibióticos y quimioterápicos

Medicamento	*Dosis (intervalos)*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Reacciones adversas*
Penicilinas naturales			*Comunes:* no mezclar preparados parenterales con aminoglicósidos Alopurinol Cumarina	*Comunes:* hipersensibilidad, anafilaxia, fiebre, convulsiones a dosis altas, anemia hemolítica
Penicilina G benzatina (bencilpenicilina-benzatina)	50.000 U/kg/d (2-4 semanas)	IM	Anovulatorios orales, tetraciclinas	Sensibilidad benzatina Hipersensibilidad, anafilaxia Fiebre
Penicilina V (fenoximetil-penicilina)	25-50 mg/kg/d (6-12 h) (1 mg equivale a 1.600 U)	O		
Penicilina G sódica (bencilpenicilina)	100.000-400.000 U/kg/d (4-6 h)	IM, EV	Anovulatorios orales, tetraciclinas	Hipersensibilidad, anafilaxia Fiebre
Penicilina G procaína (bencilpenicilina-procaína)	25.000-50.000 U/kg/d (12-24 h)	IM		Sensibilidad procaína
Isoxazolil penicilinas (resistentes a penicilinasas)			*Comunes:* no mezclar preparados parenterales con aminoglicósidos Probenecida Vitamina B	*Comunes:* fiebre, exantema, aumento transaminasas
Cloxacilina	50-100 mg/kg/d (6 h)	O, IM, EV	Anovulatorios orales, tetraciclinas	Anafilaxia Eosinofilia Vómitos/diarrea
Aminopenicilinas			*Comunes:* ídem penicilina	*Comunes:* ídem penicilina
Amoxicilina	40-200 mg/kg/d (8-12 h)	O, IM, EV	Anovulatorios	
Ampicilina	50-400 mg/kg/d (4-6 h)	O, IM, EV	Anovulatorios orales, tetraciclinas, alopurinol	Exantema no alérgico si infección concomitante por virus de Epstein-Barr Diarrea (O) Hipersensibilidad, anafilaxia Fiebre
Aminopenicilinas + inhibidor de betalactamasa				
Amoxicilina + ácido clavulánico	40-100 mg/kg/d amoxicilina (8 h)	O, EV		Tr. gastrointestinales
Ampicilina + sulbactam Sultamicilina	50-150 mg/kg/d ampicilina (6-12 h)	O, EV		Tr. gastrointestinales Hipersensibilidad, anafilaxia Fiebre Exantema si infección concomitante por virus de Epstein-Barr
Carboxipenicilinas (antipseudomonas)				*Comunes:* fiebre, exantema, enfermedad del suero, trastornos gastrointestinales
Piperacilina	200-300 mg/kg/d (4-6 h)	IM, EV	Cefoxitina	Coombs+ alteración fórmula leucocitaria
Ticarcilina	200-300 mg/kg/d (4-6 h)	EV		
Carboxipenicilinas + inhibidor de betalactamasa				
Piperacilina + tazobactam	200-300 mg/kg/d de PPZ (4-6 h)	EV	Cefoxitina	Coombs+ alteración fórmula leucocitaria
Ticarcilina + ácido clavulánico	200-300 mg/kg/d	EV		
Cefalosporinas de 1ª generación			*Comunes:* probenecida, fenilbutazona, furosemida	*Comunes:* Coombs+
Cefadroxilo	25-100 mg/kg/d (12 h)	O		Sensibilidad cruzada a penicilinas Alteraciones hematológicas
Cefalexina	25-50 mg/kg/d (6 h)	O		
Cefalotina	75-125 mg/kg/d (4-6 h)	IM, EV	Furosemida	Flebitis Exantema Fiebre Anafilaxia Trombopenia Convulsiones Nefrotoxicidad

Cefalosporinas de 2ª generación				
Cefaclor	20-40 mg/kg/d (8-12 h) –máx. 1-2 g/d–	O		Enfermedad suero y artralgias Sensibilidad cruzada a penicilinas Se han descrito necrólisis epidérmica tóxica y sdme. de Stevens-Johnson
Cefamandol	100-150 mg/kg/d (4-6 h)	IM, EV	Anticoagulantes orales Alcohol	
Cefmetazol	25-100 mg/kg/d (8-12 h)	IM, EV	Anticoagulantes orales	Eosinofilia Alteraciones de la coagulación
Cefonicida	20-40 mg/kg/d (24 h)	IM, EV		
Cefoxitina	80-160 mg/kg/d (4-6 h)	IM, EV		Hipersensibilidad Anafilaxia Tr. gastrointestinales
Cefprozil	15-30 mg/kg/d (12 h) –máx. 1-2 g/d–	O		Enfermedad del suero
Cefuroxima	75-150 mg/kg/d (6 h)	IM, EV		Hipersensibilidad Sensibilidad cruzada a penicilinas
Cefuroxima axetilo	20-30 mg/kg/d (12 h) –máx. 1-2 g/d–	O		Vómitos
Cefalosporinas de 3ª generación				*Comunes:* exantema, eosinofilia
Cefixima	8-12 mg/kg/d (12-24 h) –máx. 400 mg/d–	O		Diarrea Sensibilidad cruzada a penicilinas Exantema Eosinofilia
Cefotaxima	100-300 mg/kg/d (6-8 h)	IM, EV		Cefaleas Sensibilidad cruzada a penicilinas Exantema Eosinofilia
Ceftazidima	100-300 mg/kg/d (8 h)	IM, EV		Exantema Eosinofilia Sensibilidad cruzada a penicilinas
Cefalosporinas de 4ª generación				
Cefepima	100-150 mg/kg/d (8-12 h) (> 2 meses)	IM, EV		Coombs+ cefalea Sensibilidad cruzada a penicilinas
Penemes				
Imipenem	40-60 mg/kg/d (6 h)	EV		Convulsiones Sensibilidad cruzada penicilinas
Meropenem	60 mg/kg/d (6-8 h)	EV	Probenecid	Flebitis Urticaria Cefaleas Aumento transaminasas Convulsiones Sensibilidad cruzada penicilinas Coombs+
Monobactámicos				
Aztreonam	90-120 mg/kg/d (6-8 h)	IM, EV		Exantema Hipersensibilidad Alteraciones hepáticas y coagulación Diarrea
Aminoglicósidos			*Comunes:* no mezclar con penicilinas, cefalosporinas parenterales, furosemida (ototoxicidad), bloqueantes musculares	*Comunes:* nefrotoxicidad, ototoxicidad, leucopenia, plaquetopenia
Amikacina	15-22,5 mg/kg/d (8-12 h)	IM, EV	Anticoagulantes Antiinflamatorios Cefalosporinas. Clindamicina Ciclosporina Diuréticos. Furosemida (ototoxicidad)	
Gentamicina	3-7,5 mg/kg/d (8-24 h)	IM, EV	Anticoagulantes Antiinflamatorios Cefalosporinas Ciclosporina Clindamicina Diuréticos. Furosemida (ototoxicidad)	Nefrotoxicidad Ototoxicidad Leucopenia Plaquetopenia

Tobramicina	3-7,5 mg/kg/d (8-12 h)	IM, EV	Anticoagulantes Antiinflamatorios Cefalosporinas Ciclosporina Clindamicina Diuréticos. Furosemida (ototoxicidad)	Nefrotoxicidad Ototoxicidad Leucopenia Plaquetopenia
Netilmicina	3-7,5 mg/kg/d (8-24 h)	IM, EV		
Anfenicoles				
Cloranfenicol	50-100 mg/kg/d (6 h)	O, EV	Cumarínicos Hidantoínas. Barbitúricos Hierro. Ácido fólico Vitamina B Rifampicina. Sulfonilureas	Síndrome gris Aplasia medular Anafilaxia Atrofia óptica Neuritis periférica
Tetraciclinas (derivados de la naftaceno carboxiamida policíclica) No en niños menores de 8 años, embarazo y lactancia				*Comunes:* pigmentación dientes, gastrointestinales, fotosensibilidad
Tetraciclina	25-50 mg/kg/d (6 h)	O	Anticoagulantes Antiácidos Anovulatorios orales Penicilinas. Sales de hierro	Hepatotoxicidad Síntomas vestibulares Alergia Hipertensión endocraneal
Minociclina	4 mg/kg/d (12 h)	O, EV		Síntomas vestibulares Fotofobia
Macrólidos				
Azitromicina	10 mg/kg/d (24 h)	O	Antiácidos. Anticoagulantes orales Antihistamínicos H1 no sedantes (mayor riesgo de prolongación intervalo QT)	Tr. gastrointestinales
Claritromicina	15 mg/kg/d (12 h)	O	Teofilina. Carbamazepina Ciclosporina Warfarina. Anticoagulantes orales Zidovudina Antihistamínicos H1 no sedantes (mayor riesgo de prolongación intervalo QT)	Exantema Cefaleas Tr. gastrointestinales
Eritromicina	20-40 mg/kg/d (6-12 h) –máx. 1-2 g/d–	O, EV	Vitamina B Carbamazepina Teofilina Ácido valproico. Benzodiazepinas Bromocriptina Ciclosporina. Tacrolimus Anticoagulantes orales Antihistamínicos H1 no sedantes (mayor riesgo de prolongación intervalo QT)	Vómitos Diarrea Abdominalgias Náuseas Diarrea Ictericia colostática
Espiramicina	12,5 mg/kg/d (6 h)	O	Anticoagulantes orales Antihistamínicos H1 no sedantes (mayor riesgo de prolongación intervalo QT)	Tr. gastrointestinales
Josamicina	12-25 mg/kg/d (12 h)	O	Anticoagulantes orales Antihistamínicos H1 no sedantes (mayor riesgo de prolongación intervalo QT)	Vómitos Diarrea
Lincosamidas				
Clindamicina	20-40 mg/kg/d 10-20 mg/kg/d (6-8 h) –máx. 1-2 g/d–	O, IM, EV	Potencia bloqueo muscular por aminoglicósidos	Fotosensibilidad Tr. gastrointestinales Colitis pseudomembranosa Hepatopatía
Quinolonas Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, fibrosis quística, infecciones masivas por *Salmonella*, *Shigella*, pielonefritis grave, inmunodeprimidos				
Ciprofloxacino	20-30 mg/kg/d (12 h) –máx. 1-2 g/d–	O, EV	Teofilina Antiácidos (Mg, Al) Calcio. Hierro Metoclopramida Ciclosporina	Artropatía con afectación crecimiento Precaución en epilepsia (disminución umbral epileptógeno) Cristaluria

Glicopéptidos				
Teicoplanina	6-10 mg/kg/d (2-24 h)	IM, EV	Aminoglicósidos	Hipersensibilidad Fiebre Erupción Broncoespasmo Aumento enzimas hepáticos Alteraciones hematológicas
Vancomicina	40-60 mg/kg/d (6 h)	EV	Aminoglicósidos Anestésicos Heparina sódica	Hipersensibilidad Nefrotoxicidad Ototoxicidad Sdme. "hombre rojo"
Nitromidazoles			*Comunes:* anticoagulantes, anticonvulsivantes	*Comunes:* exantema, neutropenia, tr. gastrointestinales
Metronidazol	15-30 mg/kg/d (6-12 h)	O, EV	Alcohol Cimetidina Warfarina. Litio	Tr. gastrointestinales Exantema Neutropenia

Sulfamidas y otros quimioterápicos

Medicamento	***Dosis (intervalos)***	***Vía administración***	***Interacciones***	***Reacciones adversas***
Cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprim)	86-12 TMP 40-60 SMX mg/kg/d (6-12 h)	O, EV	Ciclosporina A. Azatioprina Diuréticos Hidantoína Anticoagulantes	Hipersensibilidad Tras. hematológicos (anemia) Meningitis aséptica
Sulfadiazina	120-150 mg/kg/d (4-6 h)	O	Warfarina Metotrexato Ciclosporina	Hemólisis si déficit G6PDH Precaución insuficiencia renal y hepática Evitar exposición solar
Trimetoprim	4-10 mg/kg/d (12 h)	O	Fenitoína. Digoxina Zidovudina Anticonceptivos hormonales Ciclosporina. Rifampicina	Hipersensibilidad Tras. hematológicos

Antituberculosos (véanse caps. 8.2 y 8.3)

Medicamento	***Dosis (intervalos)***	***Vía administración***	***Interacciones***	***Reacciones adversas***
Estreptomicina	20-30 mg/kg/d (12 h)	IM	Anticoagulantes Antiinflamatorios Cefalosporinas. Ciclosporina Clindamicina Diuréticos. Furosemida (ototoxicidad)	Nefrotoxicidad Ototoxicidad Neuritis Fiebre
Etambutol	15-20 mg/kg/d (24 h)	O	Verapamilo Aluminio	Neuritis óptica Sensibilidad
Isoniazida	5-20 mg/kg/d (12-24 h) –máx. 300 mg/d–	O, IM, EV	Rifampicina Antiácidos Carbamazepina. Valproato Corticoesteroides Fenitoína. Teofilina	Neuropatía Hepáticas Náuseas, vómitos
Pirazinamida	20-40 mg/kg/d (12-24 h)	O	Lorazepam Sulfonamidas Zidovudina	Nefrotóxico Alteraciones hepáticas
Rifampicina	10-20 mg/kg/d (12-24 h) –máx. 600 mg/d–	O, EV	Bloqueantes beta Corticoesteroides Isoniazida. Hidantoínas Anticonceptivos orales Analgésicos opioides Anticoagulantes Antidepresivos. Benzodiazepinas Calcioantagonistas Ketoconazol. Teofilina	Alteraciones hepáticas Alteraciones hemáticas Coloración rojiza de secreciones corporales (saliva, orina, lágrimas: puede teñir lentes de contacto)

Antifúngicos (véanse caps. 10.1 y 10.8)

Medicamento	***Dosis e intervalo***	***Vía administración***	***Interacciones***	***Efectos adversos***
Amfotericina B liposómica	1-5 mg/kg/d (24 h)	EV	Digoxina Relajantes musculares Corticoides. Ritonavir	Hipopotasemia Menor toxicidad que amfotericina B

Amfotericina B complejo lipídico	5 mg/kg/d (24 h)	EV	Digoxina Relajantes musculares Corticoides. Ritonavir	Menor toxicidad que amfotericina B
Amfotericina B	0,25-0,5 mg/kg/d aumentar hasta 1 mg/kg/d (24-48 h)	EV	Corticoides Antineoplásicos Digoxina Relajantes musculares Corticoides Ritonavir	Elevada toxicidad Nefrotóxico. Cardiotóxico Efectos gastrointestinales, neurológicos, hepáticos Febrícula. Cefalea Mialgias, artralgias
Flucitosina	50-150 mg/kg/d	O	Amfotericina B	Leucopenia, trombopenia Náuseas, vómitos, diarrea Hepatotoxicidad. Sordera
Fluconazol	3-6 mg/kg/d (24 h)–máx. 600 mg/d–	O, EV	Ritonavir	Náuseas, diarrea. Flatulencia
Griseofulvina	15 mg/kg/d (24 h)	O	Alcohol Anticoagulantes orales Anticonceptivos orales Ritonavir	Exantema, urticaria Necrólisis epidérmica Náuseas, vómitos Cefaleas. Fiebre Neutropenia Hepatitis. Neuritis periférica Ginecomastia
Itraconazol	3-5 mg/kg/d (24-48 h)	O	Terfenadina. Astemizol Cisaprida Midazolam Digoxina Ciclosporina Fenitoína. Carbamazepina	Tr. gastrointestinales Cefalea. Vértigo Hipersensibilidad Hipokaliemia. Hepatotoxicidad Erupción, prurito Trombocitopenia
Ketoconazol	3,3-6,6 mg/kg/d (24 h)	O	Griseofulvina Antiácidos. Antihistamínicos H_2 Anticoagulantes Rifampicina Ritonavir	Náuseas, vómitos Erupción, prurito Trombocitopenia Hepatotoxicidad Kernicterus en el lactante con LM

Antivirales sistémicos (véanse secciones 4 y 6)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Aciclovir	80 mg/kg/d (6 h) 30-50 mg/kg/d (8 h)	O EV	Zidovudina Probenecid Ácido valproico Fenitoína	Erupción Tr. gastrointestinales Bilirrubina. Enzimas hepáticas Cefalea, astenia Hipersensibilidad
Famciclovir	250 mg/12 (7 días)	O	Zidovudina Probenecid Ácido valproico Fenitoína	Erupción Tr. gastrointestinales Enzimas hepáticas Cefalea, astenia Hipersensibilidad
Ganciclovir	10 mg/kg/d (inducción) 5 mg/kg/d (mantenimiento) (12 h)	EV, O	Flucitosina Vincristina. Vinblastina Sulfametoxazol-trimetoprim	Neutropenia, trombocitopenia, anemia Fiebre. Erupción Raro: arritmias, hipotensión
Nevirapina (NVP)	15 mg/kg/d (24 h)	O	Ketoconazol Rifampicina	Erupción (frecuente) Fiebre. Náuseas Hepatotóxico
Ribavirina	20 mg/mL (12-18 h)	Aerosol	Digital	Hipotensión. Anemia Síndrome pseudogripal Neutropenia (supresión medular) Irritación ocular y cutánea
Zidovudina (AZT)	1,5-2 mg/kg/dosis (6 h)	EV, O	Valproico Claritromicina Paracetamol	Neutropenia, trombocitopenia, anemia Erupción Acidosis láctica (grave)

Para otros antirretrovirales véase el capítulo 4.5.

2. ANALGÉSICOS, ANTIINFLAMATORIOS Y ANTITÉRMICOS (véanse caps. 5.1 y 27.4)

Antiinflamatorios no esteroideos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Derivados ácido acetilsalicílico			*Contraindicaciones:* enfermedad viral aguda, especialmente varicela (riesgo de síndrome de Reye). Evitar en asma bronquial	
Ácido acetilsalicílico	65-100 mg/kg/d (3-6 h)	O	Hipoglucemiantes Nitroglicerina. Hipotensores Metotrexato	Hemorragia Úlcera gástrica Salicilismo
Acetilsalicilato de lisina	10-25 mg/kg/d (8-12 h)	O, EV		Ídem AAS
Piroxicam	0,2-0,3 mg/kg/d (24 h) –máx. 15 mg/kg/24 h–	O	Aminoglicósidos, betabloqueantes Metotrexato. Ciclosporina	Como otros AINE
Analgésicos no opioides (no incluidos en los AINE)				
Paracetamol	20-40 mg/kg/d (6 h)	O, R	Anticoagulantes. Anticolinérgicos Cloranfenicol. Zidovudina	Exantema Hepatotoxicidad
Derivados del ácido acético				
Diclofenaco	0,5-3 mg/kg/d (8-12 h)	O, IM, R	Verapamilo	Tr. gastrointestinales Hepatotóxico
Indometacina	1,5-2,5 mg/kg/d (6-8 h)	O, EV, R	Aminoglicósidos Betabloqueantes	Tr. gastrointestinales Hemorragias Insuficiencia renal Cefaleas, mareo, vértigo Hepatotoxicidad Convulsiones en lactantes
Derivados del ácido propiónico				
Ibuprofeno	20-40 mg/kg/d (6-8 h)	O	Inhibidores ECA Ciclosporina. Metotrexato Diuréticos Litio. Baclofeno Ciprofloxacino	Tr. gastrointestinales Hemorragia Insuficiencia renal Hipersensibilidad

Analgésicos opioides

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Buprenorfina	15 µg/kg/d (6-8 h)	EV		Ídem
Codeína fosfato	1-1,5 mg/kg/d (4-6 h)	O, R, SC	Antidepresivos tricíclicos Butirofenonas IMAO Fenotiazina Rifampicina	Habituación Convulsiones. Somnolencia Hipertensión Estreñimiento. Íleo paralítico
Fentanilo	0,5-1,5 µg/kg/d continua	EV	Antidepresivos tricíclicos Butirofenonas. IMAO Fenotiazina. Rifampicina	Depresión respiratoria Rigidez muscular (tórax inmóvil)
Meperidina (petidina)	6 mg/kg/d (4-6 h)	O, IM, SC	Antidepresivos tricíclicos Butirofenonas. IMAO Fenotiazina. Rifampicina	Habituación Hipertensión intracraneal
Metadona	0,7 mg/kg/d (4-6 h)	O, SC	Fenitoínas	Habituación. Vértigo Náuseas. Sequedad boca
Morfina sulfato	0,2-0,8 mg/kg/d (12 h)	O, IM, SC	Antidepresivos tricíclicos Butirofenonas. IMAO Fenotiazina Rifampicina	Habituación Depresión respiratoria Hipotensión Coma

3. ANTICONVULSIONANTES Y ANTIEPILÉPTICOS (véanse caps. 23.3 y 23.4)

Barbitúricos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Fenobarbital	3-5 mg/kg/d (12-24 h)	O, EV	Inducción hepática Variable con fenilhidantoína Ácido valproico. Tiagabina Corticoides Griseofulvina Carbamazepina Cimetidina Cloranfenicol	Somnolencia, sedación, nistagmo, ataxia Irritabilidad, hiperactividad Erupción morbiliforme Anemia megaloblástica y aplástica Osteomalacia Hipoprotombinemia Hipercinesia paradójica (idiosincrasia)
Primidona	10 mg/kg/d	O	Fenitoína. Ácido valproico Anticoagulantes orales Tiagabina	Alteraciones digestivas Exantema Semejantes a los del fenobarbital

Hidantoínas

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Difenil hidantoína (fenitoína)	5 mg/kg/8-12 h	O	*Aumenta efecto:* Amiodarona. Cimetidina Etanol. Ibuprofeno Isoniazida. Salicilatos *Disminuye efecto:* Antiácidos Barbitúricos. Carbamazepina Rifampicina Teofilina Acetazolamida. Ácido fólico Valproato. Benzodiazepinas Cloranfenicol. Diuréticos Felbamato. Fluconazol Fluoxetina. Isoniazida Omeprazol. Rifampicina Salicilatos. Tiagabina Trimetoprim. Verapamilo	Arritmias Depresión SNC Hiperplasia gingival Alteraciones dentarias (idiosincrasia)

Iminoestilbenos (derivados carboxamida)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Carbamazepina	10-20 mg/kg/d (8-12 h) –máx. 1 g–	O	*Aumentan metabolismo:* Anticonvulsivantes. Teofilina *Inhiben su metabolismo:* Propoxifeno Eritromicina. Isoniazida Anticoagulantes Valproico. Benzodiazepinas Cimetidina Claritromicina. Danazol Fenitoína. Fenobarbital Fluoxetina. Teofilina Tiagabina. Verapamilo	Somnolencia, estupor o coma Hiperreactividad Convulsiones Depresión respiratoria Vértigos Ataxia, diplopía, visión borrosa (sobredosis) Discrasia sanguínea
Felbamato	> 4 a 7,5-15 mg/kg/d aumentar 600 mg cada 2 semanas	O	Barbitúricos Fenitoína Carbamazepina Valproato	Mareo, náuseas Somnolencia o insomnio Anorexia Dolor abdominal

Ácido dipropilacético

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Ácido valproico	30-40 mg/kg/d (12-24 h) –máx. 60 mg/kg/d–	O	Fenobarbital Cimetidina Salicilatos Lamotrigina Fenitoína Rifampicina Benzodiazepinas	Tr. gastrointestinales Sedación, ataxia, temblor Alteraciones hepáticas de leves a graves Alopecia, aumento de peso, tr. de la personalidad Anorexia o hiperorexia No en RN

Benzodiazepinas

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Clobazam	0,5-2 mg/kg/d (8 h)	O	Antiepilépticos Inhibidores enzimáticos (cimetidina)	Astenia. Cefalea Acción ansiolítica
Clonazepam	Inicio: 0,01-0,05 mg/kg/d (6-8 h) Mantenimiento: 0,1-0,2 mg/kg/d	O EV	Valproato Sedantes Inductores enzimáticos	Somnolencia Hipersecreción bronquial Ataxia. Sialorrea Acción paradójica
Clorazepato	0,5 mg/kg/d (12-24 h)	O		Ídem diazepam
Diazepam	0,1-0,3 mg/kg/dosis (2-4 h) –máx. 0,6 mg/kg en 8 h–	O, EV, R	Depresores SNC Cimetidina Valproico. Fenitoína Fenotiazina. IMAO Omeprazol Betabloqueantes Haloperidol. Rifampicina	Somnolencia, fatiga Ataxia, vértigo Mareos, síncope Depresión respiratoria Alteración visión colores
Lorazepam	1 mg/8-12 h 50/100 mg/kg/dosis	O EV	Depresores SNC Antihistamínicos	Ídem diazepam
Midazolam	200 mg/kg/dosis 50-300 mg/kg/dosis	O EV	Cimetidina Valproico. Fenitoína Fenotiazina. IMAO Omeprazol Betabloqueantes Haloperidol. Rifampicina	Amnesia anterógrada Cefalea Discinesia Debilidad muscular
Nitrazepam	0,2-0,5 mg/kg/d (8 h)	O	Inhibidores enzimáticos Inductores enzimáticos (rifampicina)	Somnolencia. Teratógeno Hipersecreción mucosa Depresión respiratoria Cambios de carácter

Otros fármacos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Gabapentina	Inicio: 300 mg/d Mantenimiento: 900 mg/d (6-8 h)	O	Los antiácidos disminuyen la biodisponibilidad Antiepilépticos Anticonceptivos	Somnolencia Ataxia, disartria Aumento de peso Cambios comportamiento
Lamotrigina	Monoterapia: niños > 12 años Inicio: 25 mg/d Mantenimiento 100-200 mg/d Coadyuvante con valproico: iniciar con 0,5 mg/kg/d y seguir con 1-5 mg/kg/d (12-24 h)	O	Inductores enzimáticos ($t^{1/2}$): Fenobarbital. Carbamazepina Ácido valproico ($t^{1/2}$) Etosuximida	Erupción cutánea Sdme. de Stevens-Johnson Cefalea Ataxia
Vigatrina (γ-VINIL-GABA)	40-100 mg/kg/d (12-24 h)	O	Fenitoína Fenobarbital Primidona	Cansancio, irritabilidad Diplopía, ataxia La supresión brusca produce agitación, delirios, alucinaciones
Tiagabina	> 12 a: 2,5-10 mg/6-8 h –máx. 50 mg/d–	O	Inductores enzimáticos: Fenobarbital. Carbamazepina Fenitoína. Primidona	Cansancio Somnolencia Tr. gastrointestinales

4. ANTIPARASITARIOS INTESTINALES (véanse caps. 10.15 y 15.32)

Amebicidas

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Diloxanida	20 mg/kg/d (8 h) x 10 d	O		Tr. gastrointestinales Urticaria. Prurito
Yodoquinol Diyodohidroxi-quinoleína	25-30 mg/kg/d (8 h) x 5-10 d	O	Pruebas tiroideas Primaquina	Tr. gastrointestinales Cefalea. Fiebre. Erupción Atrofia óptica Debilidad muscular
Paromomicina	25-30 mg/kg/d (8 h) x 5-10 d	O	Nefrotóxicos	Tr. gastrointestinales Sobrecrecimiento bacteriano Nefrotoxicidad
Tinidazol	50-60 mg/kg/d	O		Náuseas Leucopenia. Trombopenia

Antihelmínticos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Albendazol	> 6 años: 15 mg/kg/d (12 h) 400 mg/dosis única	O		Estreñimiento. Dolor abdominal Náuseas
Dietilcarbamazina	0,5-2 mg/kg/d (8 h) –máx. 150 mg–	O		Tr. gastrointestinales. Alergia Somnolencia. Encefalitis
Flubendazol	100 mg dosis única	O		Tr. gastrointestinales Anorexia. Alergia
Mebendazol	> 2 años: 100 mg (oxiuros) 200 mg (Ascaris) (12 h x 3 d)	O	Carbamazepina Cimetidina Fenitoína Carbamazepina	Diarrea Dolor abdominal Acúfenos Alergia
Piperazina	65 mg/kg/d (oxiuros, 7 d) 75 mg/kg/d (Ascaris, 2 d)	O	Pirantel	Tr. gastrointestinales. Urticaria Toxicidad neuromuscular
Pirantel	11 mg/kg dosis única (oxiuros, repetir 15 d)	O	Piperazina	Color rojo heces. Tr. gastrointestinales Fotosensibilidad
Pirvinio, pamoato	5 mg/kg dosis única (oxiuros, repetir 15 d)	O		Color rojo heces y orina Tr. gastrointestinales Calambres. Fotosensibilidad Aumento transaminasas
Tiabendazol	50 mg/kg/d (12 h) x 2 d	O	Teofilina	Tr. gastrointestinales Hepatotoxicidad. Hipotensión Olor peculiar orina Somnolencia. Enuresis Sdme. de Stevens-Johnson
Antihelmínticos: cestodos				
Niclosamida	1-2 mg/kg dosis única	O	No hay datos	Tr. gastrointestinales. Alergia
Antihelmínticos: trematodos				
Bithional	30-50 mg/kg 4 dosis a días alternos	O		Tr. gastrointestinales Hipersalivación. Hipersensibilidad Cefalea. Hepatotóxico Leucopenia
Praziquantel	10-20 mg/kg/d 60-75 mg/kg/d dosis única	O	Fenitoínas Fenobarbital Carbamazepina Dexametasona Cloroquina Alcohol	Tr. gastrointestinales Somnolencia Convulsiones Cefalea Prurito. Fiebre. Erupción

Otros antiparasitarios				
Medicamento	***Dosis e intervalo***	***Vía administración***	***Interacciones***	***Efectos adversos***
Mepacrina (quinacrina)	7 mg/kg/d (8 h) x 5-7 d	O	Alcohol (reacción disulfan)	Náuseas, vómitos Color piel y orina amarillo Cefalea, mareo
Antibióticos				
Metronidazol	15-35 mg/kg/d (8 h)	O	Anticoagulantes	Náuseas, vómitos Color orina Mareos, ataxia. Trombocitopenia
Aminoquinoleínas. Antipalúdicos				
Cloroquina	20-25 mg/kg/d (6-12 h) Profilaxis: 5 mg base kg/semana, 1-2 semanas antes de posible exposición Tratamiento: inicial, 10 mg base/kg y seguir 5 mg base/kg	O	Antiácidos. Cimetidina Ampicilina Prometazina. Penicilamina	Pérdida peso Despigmentación capilar Tr. acomodación
Mefloquina	Profilaxis: 20 mg/kg/sem, 1-2 semanas antes de posible exposición Tratamiento: inicial 15-30 mg/kg dosis única	O	Betabloqueantes Primaquina	Pérdida peso Despigmentación capilar Tr. acomodación
Antimoniales				
Antimoniato de meglumina	10-20* mg/kg/d (24 h) *de antimonio, máximo 800 mg	IM, EV		Hipertermia. Hipersensibilidad
Antifólicos				
Pirimetamina	1-2 mg/kg/d (12-24 h)	O		Alteraciones hematológicas Exantema. Vómitos. Diarrea
Pentamidina	2-4 mg/kg/d (24 h)	INH, IM, EV	Didanosinas	Taquicardia. Hipoglucemia Tr. gastrointestinales

5. ANTIHISTAMÍNICOS. INHIBIDORES Y ANTAGONISTAS DE MEDIADORES (véanse caps. 4.8 y 4.9)

Sistémicos: primera generación más sedantes				
Medicamento	***Dosis e intervalo***	***Vía administración***	***Interacciones***	***Efectos adversos***
Alimemazina	Adultos: 10-40 mg/d en varias dosis Niños > 2 a: 2,5-5 mg/d (12-24 h)	O	IMAO Alcohol Depresores SNC Macrólidos Antidepresivos tricíclicos	Sedación intensa; considerable acción anticolinérgica: sequedad boca, retención urinaria, visión borrosa, tr. gastrointestinales Sedación, somnolencia Cefalea, hipotensión ortostática Estimulación paradójica en niños
Clemastina	Niños: < 3 a: 0,25 mg Niños 3-11 a: 0,5 mg (12 h)	O, IM, EV	IMAO Alcohol Depresores SNC Macrólidos Antidepresivos tricíclicos	Efectos anticolinérgicos: sequedad boca, retención urinaria Sedación, somnolencia Cefalea, hipotensión ortostática Estimulación paradójica en niños
Dexclorfeniramina	Niños > 2 a: 0,15 mg/kg/d (6 h)	O	IMAO Alcohol Depresores	Efectos anticolinérgicos: sequedad boca, retención urinaria, visión borrosa, tr. gastrointestinales Sedación, somnolencia Cefalea, hipotensión ortostática Estimulación paradójica en niños
Difenhidramina	5 mg/kg/d (6-8 h)	O	IMAO Alcohol Depresores SNC Antidepresivos tricíclicos	Efectos anticolinérgicos: sequedad boca, retención urinaria Sedación

Hidroxicina	1-3 mg/kg/d (6 h)	O	IMAO Alcohol Depresores SNC Macrólidos Antidepresivos tricíclicos	Sedación intensa Efectos anticolinérgicos: sequedad boca, retención urinaria, visión borrosa, tr. gastrointestinales Sedación, somnolencia Cefalea, hipotensión ortostática Estimulación paradójica en niños
Oxatomida	1 mg/kg/d (12 h) –máx. 60 mg/d–	O	IMAO Alcohol Depresores SNC	Efectos anticolinérgicos: sequedad boca, retención urinaria, visión borrosa, tr. gastrointestinales Sedación, somnolencia Cefalea, hipotensión ortostática Estimulación paradójica en niños
Prometazina	0,25-1 mg/kg/d (6 h) –máx. 100 mg/d–	O, IM, EV	IMAO Alcohol Depresores SNC	Efectos anticolinérgicos: sequedad boca, retención urinaria, visión borrosa, tr. gastrointestinales Sedación, somnolencia Cefalea, hipotensión ortostática Estimulación paradójica en niños

2ª generación (menos sedantes)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Astemizol	0,2 mg/kg/d (24 h)	O	Macrólidos Ketoconazol. Itraconazol Claritromicina Diltiazem Zumo pomelo	Dosis altas convulsiones Sedación leve. Aumento peso Cefalea, náuseas, vómitos (raros) Alargamiento QT, taquicardia, arritmias, *torsade de pointes*
Cetirizina	Niños > 6 a: 10 mg/d 2,5-10 mg/d (12-24 h)	O	Macrólidos Antidepresivos tricíclicos	Dosis alta: convulsiones Sedación, cefaleas. Náuseas, vómitos Prolongación QT Inhiben pruebas cutáneas
Ebastina	Niños de 2-5 a: 2,5 mg/24 h en 1 dosis (o) Niños de 6-11 a: 5 mg/d en 1 dosis Niños > 12 a: 10 mg/d en 1 dosis	O	Macrólidos Antidepresivos tricíclicos	Dosis alta: convulsiones Sedación leve Cefalea, náuseas, vómitos Prolongación QT, inhiben pruebas cutáneas
Loratadina	Niños: 0,11-0,24 mg/kg/d (12 h)	O	Macrólidos Antidepresivos tricíclicos	Dosis alta: convulsiones Sedación leve. Aumento peso Cefalea, náuseas, vómitos
Mequitazina	Niños: 0,25 mg/kg/d (12 h) –máx. 5 mg/d–	O	Macrólidos Antidepresivos tricíclicos	Dosis alta convulsiones Sedación leve. Aumento peso Cefalea, náuseas, vómitos
Terfenadina	Niños > 3 a: 2 mg/kg/d (12-24 h) –máx. 60 mg/12 h–		Macrólidos Zumo pomelo Pérdida de peso	Sedación leve Cefalea, náuseas, vómitos Alargamiento QT, arritmias, *torsade de pointes*

Otros antihistamínicos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Ketotifeno	1-2 mg/d (12 h)	O	Alcohol	Somnolencia, vértigo, sequedad boca, náuseas, cefaleas
Mepiramina (mepifilina)	3-8 mg/kg/d 0,4 mg/kg/d 0,15 mg/kg/d (8-12 h)	O, IM, EV	Ídem	Ídem
Ciproheptadina	0,12-0,25 mg/kg/d (6-8 h)	O		Utilizado como orexígeno

Inhibidores de la liberación de mediadores (véase cap. 16.12)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Cromoglicato disódico	Inhalación: 20-40 mg/d cada 6-8 h Solución nebulización 1%: 2 mL/6-8 h Local nasal: 1 gota/12 h Oftálmico: 1 gota/6 veces al día	IN T		Tos, broncoespasmo transitorio, irritación local Congestión nasal tras varias semanas de uso Raros: náuseas, vómitos, tos, urticaria, infiltrados pulmonares con eosinofilia

Lodoxamida 0,1%	Niños > 4 a tópico ocular: 1-2 gotas/4 veces al día	T	No conocidas	Escozor ojos. Visión borrosa Ojo seco. Lagrimeo Blefaritis, dolor ocular Mareos, somnolencia Sequedad nasal
Nedocromilo	Niños > 6 a: 6 mg/12 h (inhalación) Oftálmico: 1 gota/2-4 veces al día	IN T	No conocidas	Sabor amargo, náuseas, vómitos Irritación laríngea. Tos Cefalea. Broncoespasmo
Antileucotrienos (véase cap. 16.12)				
Montelukast	Niños 2-6 a: 4 mg/d Niños > 6 a: 5 mg/d	O	Fenobarbital Rifampicina Fenitoína	Cefalea. Dispepsia gástrica Hipertransaminasemia Detención crecimiento Posible sdme. de Churg-Strauss
Zafirlukast	Niños > 12 a: 20 mg/12 h	O	AAS Eritromicina. Teofilina Warfarina. Terfenadina	Cefalea Dispepsia gástrica Transaminasas

6. ANTINEOPLÁSICOS. CITOSTÁTICOS (véanse caps. 19.3 a 19.10)

Los tratamientos antineoplásicos deben establecerse siguiendo pautas específicas en general en medio hospitalario. Por su elevada toxicidad las dosis deben ajustarse individualmente y bajo una estricta vigilancia

Medicamento	*Dosis*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Antibióticos glicósidos				
Bleomicina	10 mg/m² (3-4 d)	EV, IM	Otros citostáticos	Fiebre, día inyección Reacciones alérgicas Toxicidad cutánea. Disqueratosis Fibrosis pulmonar. Neumonía intersticial
Daunomicina	30 mg/m²	EV	Ídem	Cardiotoxicidad Depresión medular. Estomatitis
Epirubicina	35-120 mg/m²	EV	Ídem	Aplasia medular Posible teratogenia Alopecia. Mucositis
Mitoxantrona	14 mg/m²	EV	Ídem	Colestasis. Mielosupresión Aumento creatinina Coloración piel y orina azul Cardiotoxicidad
Alcaloides vegetales				
Vinblastina	4-6 mg/m² (máximo 10 mg) Si bilirrubina > 50 µm/L reducir dosis 50%	EV	Otros citostáticos	Extravasaciones locales Alopecia. Debilidad muscular Neuropatía periférica
Vincristina	1,5-2 mg/m² (dosis máxima: 2 mg/semana)	EV	Ídem	Alopecia. Íleo paralítico Neuritis periférica, parestesias Mielosupresión. Broncoespasmo
Vindesina	2 mg/m²	EV	Ídem	Menor neurotoxicidad
VP 16 (etopósido)	100 mg/m²	EV	Warfarina Fenitoína Fenobarbital	Náuseas y vómitos. Mucositis Alopecia Mielosupresión
VM 26 (tenipósido)	30 mg/m² 100 mg/m²	EV		Choque anafiláctico
Bloqueadores síntesis				
L. asparaginasa	5.000-10.000 U/m²	EV	Otros antineoplásicos	Choque anafiláctico. Hipersensibilidad Fibrinopenia Somnolencia, coma, alucinaciones Pancreatitis. Tr. digestivos Hiperglucemia

Derivados metilhidrazina				
Procarbazina	100-200 mg/m²/d (20-30 d)	O Administrar con comida, mejora vómitos y náuseas	Ídem	Tr. digestivos Tr. psíquicos, ataxia, parestesias, temblor, nistagmus, diplopía Mielosupresión
DTIC	375 mg/m²	EV	Ídem	Náuseas y vómitos
Nitrosoureas				
BCNU	60-100 mg/m²	EV	Ídem	Náuseas, vómitos. Hiperazoemia
CCNU	100-130 mg/m²	O	Ídem	Fibrosis pulmonar
Agentes alquilantes				
Ciclofosfamida	0,5-1,5 g/m² 20-100 mg/kg/d	O EV	Dexametasona Alopurinol	Depresión medular (todos) Alopecia. SIHAD Cistitis hemorrágica
Ifosfamida	1.800-2.400 mg/m² Precisa hidratación adecuada	EV		Similar a ciclofosfamida Profilaxis de cistitis hemorrágica con MESNA
Clorambucilo	4-10 mg/m²/d	O		
Melfalán	4 mg/m²/d 10 mg/m²/d	O EV		
Trofosfamida		O		Tr. digestivos
Carboplatino	300-600 mg/m² cada 24 h	EV		Depresión medular Neuropatía periférica o fototoxicidad Disfunción hepática y renal
Busulfán	2-4 mg/m²	O		Fibrosis pulmonar
Cis-diaminodicloro platino (cis-platino)	100 mg/m² Precisa hidratación adecuada EV	EV		Insuficiencia renal Neuropatía periférica Náuseas, vómitos Mielosupresión. Ototoxicidad Pérdida Mg, K. Aumento ácido úrico
Antagonistas ácido fólico				
Metotrexato	20-25 mg/m²/48 h 12 mg/m²/dosis x 5 d bisemanal 100-300 mg/kg (24 h)	O, IM, IR, EV	Otros cistostáticos	Deficiencia ácido fólico Úlceras bucales y aparato digestivo Fibrosis pulmonar Toxicidad hepática y renal (altas dosis requiere hiperhidratación, alcalinización urinaria y rescate con ácido folínico)
Raltitrexed	(No en niños)			
5-fluorouracilo	375-500 mg/m²	EV	Ídem	Diarrea, mucositis
Análogos pirimidinas				
Citosina-arabinósido	100-1.000 mg/m² 1,2 g/m² (12-24 h)	EV	Ídem	Reacciones alérgicas
5-azacitidina	200 mg/m² (8 d)	EV	Ídem	Neurotoxicidad. Mucositis
Hidroxiurea	1.000 mg/m² (3-4 d)	O	Ídem	Gastritis
Análogos purinas				
6-mercaptopurina	60 mg/m²/d 1-1,5 mg/kg/24 h	O	Alopurinol	Ictericia colostática Tr. gastrointestinales Mielosupresión. Cistitis hemorrágica
6-tioguanina	100 mg/m²/d (5 d)	EV, O		Exantemas. Colestasis
Antibióticos				
Actinomicina D	0,5 mg/m² 15 mg/kg/d (5 d)	EV	Otros antineoplásicos	Estomatitis. Alopecia Tr. gastrointestinales
Adriamicina	60 mg/m² (4 d x semana)	EV	Ídem	Cardiotoxicidad
Idarubicina	10 mg/m²	EV		
Doxorubicina	20-60 mg/m²	EV (vía central)	Múltiples	Náuseas, vómitos. Mielosupresión Daño tisular por extravasación

7. INMUNOTERAPIA (véase cap. 4.2)

Inmunosupresores

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Azatioprina	0,5 mg/kg/d	O	Alopurinol Captopril Enalapril Vacunas vivas Trimetoprim-SMT	Depresión medular Tr. gastrointestinales Hepatotoxicidad Erupción cutánea (rara) Pancreatitis, neumonitis Neoplasias secundarias. Infertilidad
Ciclofosfamida	Inicio: 2-8 mg/kg 60-250 mg/m² Mantenimiento: 2-5 mg/kg 50-150 mg/m²	O, EV	Barbitúricos Inductores enzimáticos Dexametasona	Leucopenia. Alopecia Náuseas, vómitos Reacción anafilactoide Visión borrosa. Confusión
Ciclosporina	15 mg/kg/d 5-6 mg/kg/d	O, EV	Acetazolamida. Diuréticos Aminoglicósidos Antiinflamatorios Claritromicina. Corticoesteroides Eritromicina Metoclopramida. Omeprazol Sulfamidas. Verapamilo Antibióticos nefrotóxicos Otros inmunosupresores (excepto corticoides)	Nefrotoxicidad Tr. electrolíticos, leucopenia Hirsutismo Hipertrofia gingival Convulsiones Nefrotoxicidad Angioedema Hipertrofia gingival
Tacrolimus	0,15-0,30 mg/kg/d 0,05-0,1 mg/kg/d	O EV Cutánea	Eritromicina Ibuprofeno	Nefrotoxicidad Neurotoxicidad Hipertensión. Diabetes ↑ K^+, ↓ Mg^{2+}, ↑ glicemia Riesgo cáncer, linfomas
Etanercept (antirreceptor TNF)	25 mg/2 veces semana 400 µg/kg	SC	No conocidas	Infección respiratoria Reacción local. Anticuerpos Reducción respuesta inflamatoria

Citocinas

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Interferón alfa-2a	< 3 años: 1-3 MUI/m²/d > 3 años 3-10 MUI/m²/d	SC	Hipnóticos. Sedantes Teofilina Propranolol Vinblastina. Busulfán	Enzimas hepáticas Tos, disnea Proteinuria, ácido úrico, creatinina HTA, hipotensión Neuropatía Sdme. pseudogripal
Interferón alfa-2b	Sólo adultos (> 18 a)	SC	Ídem	Ídem IF α-2a
Interferón alfa-N3	Hasta 10 MUI/m²	SC	Ídem	Ídem IF α-2b
Interferón beta-1a	Adultos: 1-6 MUI/m²/48 h	IM	Ídem	Pseudogripal Depresión. HTA Alteraciones vasculares Discrasia sanguínea
Interferón beta-1b	Adultos: 8 MUI (48 h)	IM	Ídem	Pseudogripal Depresión. HTA Alteraciones vasculares Discrasia sanguínea
Interferón gamma-1b	50 µg/m²/3 veces semana Niños: 1,5 µg/kg/3 veces semana	SC	Teofilina	Pseudogripal. Hipersensibilidad Reacción local inyección

Gammaglobulinas inmunomoduladoras

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Factor de crecimiento de granulocitos (G-CSF Hum Rec) Filgrastim Lenograstim	5-10 µg/kg/d (12-24 h)	EV, SC		Malestar, anorexia Algias óseas, articulares Fiebre, erupción Ascitis, derrames serosos Aumento transaminasas
Factor de crecimiento de monocitos y granulocitos (GM-CSF Hum Rec) Molgramostim	5-10 µg/kg/d (24 h)	EV, SC		Hipotensión. Taquicardia Trombosis venosa. Mialgias Tr. gastrointestinales Confusión mental

Globulina antitimocítica equina	5-25 mg/kg	EV	Vacunas con virus atenuados	Fiebre, escalofríos. Náuseas Taquicardia, HTA Alergia, anafilaxia, enfermedad sérica Trombocitopenia, linfopenia
Globulina antitimocítica de conejo	2,5-5 mg/kg/d	EV	Vacunas con virus atenuados	Ídem anterior. Tromboflebitis
Inmunoglobulinas humanas inespecíficas	100-400 mg/kg/1 vez por mes	EV	Vacunas con virus atenuados	Sdme. pseudogripal Reacción anafilática (rara) Dolor articular
Muromonab-CD3 (OKT 3)	0,1 mg/kg/d x 10-14 d	EV	Ciclosporina	Sdme. pseudogripal Disnea, edema pulmonar Náuseas, vómitos, diarreas Taquicardia, hipotensión Hipersensibilidad Sdme. de liberación de citocinas

8. FARMACOTERAPIA DEL TUBO DIGESTIVO

Antiulcerosos (véanse caps. 15.12 y 15.13)

Principio activo	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Antiácidos				
Algeldrato (aluminio hidróxido)	5-15 mL/dosis cada 3-6 h	O		
Almagato	0,25-0,5 mL/kg/dosis cada 3-6 h o 1-3 h después de las comidas	O		
Magaldrato	Adolescentes: 400-800 mg 1-3 horas después de las comidas	O		Diarrea
Magnesio, hidróxido	40 mg/kg/dosis	O	Gabapentina. Fenitoínas	Diarrea. Edemas, HTA
Sodio, bicarbonato	1-10 mEq/kg/d según indicación e ionograma (4-6 h)	O	Calcio Diuréticos	Alcalosis metabólica Hipernatremia. HTA Tr. gastrointestinales
Antagonistas H_2				
Cimetidina	20-40 mg/kg/d (4-6 h)	O, EV	Carbamazepina. Diazepam Lidocaína. Morfina Fenitoína. Procaínamida Propranolol Quinidina. Teofilina Warfarina	Tr. gastrointestinales Confusión, mareo Discrasias sanguíneas Hepatopatía Cardiotoxicidad Ginecomastia
Famotidina	1-1,5 mg/kg/d (12-24 h)	O	Menores que cimetidina por no metabolismo hepático	Tr. gastrointestinales. Hepatopatía Confusión, mareo Discrasias sanguíneas Cardiotoxicidad. Ginecomastia Anorexia. Sequedad de boca
Nizatidina	10 mg/kg/d (12-24 h)	O		Tr. gastrointestinales Somnolencia
Ranitidina	2-4 mg/kg/d (12 h) 3 mg/kg/d (8 h)	O EV	Anticoagulantes orales Procainamidas. Sulfonilureas	Tr. gastrointestinales Hipersensibilidad
Inhibidores de la bomba de protones				
Lansoprazol	0,5-1,6 mg/kg/d	O	Menos que omeprazol	Tr. gastrointestinales Cefalea. Transaminasas
Omeprazol	0,5-0,7 mg/kg/d (12-24 h)	O	Ácido valproico Antihistamínicos Antiinflamatorios Ciclosporina. Corticosteroides Digoxina. Fenotiazinas Isoniazida. Ketoconazol Penicilamina. Quinidina Sales de hierro	Tr. gastrointestinales Cefalea
Prostaglandinas				
Misoprostol	Dosis en niños (véase cap. 17.15) Adultos: 200 µg (6-12 h)	O	Fenilbutazona	Tr. gastrointestinales Metrorragia. Aborto

Protectores de la mucosa gástrica				
Sucralfato	50-100 mg/kg/d (6 h) 1 g/1,73 m² cada 6 horas ó 40-80 mg/kg/d (6 h)	O	Tetraciclinas Cumarínicos. Fenitoína Quinolonas. Quinidina Teofilina	Estreñimiento Hepatopatía Cardiotoxicidad Ginecomastia
Dicitrato bismuto	5 mL antes de la comida 480 mg/1,73 m²/d en dos dosis ó 8 mg/kg/d (12 h) –máx. 240 mg/dosis–	O		Náuseas, vómitos Puede oscurecer las heces
Anticolinérgicos				
Pirenzepina	Mayores de 15 años: 50 mg/12 h	O		Sequedad de boca Tr. visuales. Discrasia sanguínea

Antiinflamatorios intestinales

Principio activo	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Aminosalicilatos				
Balsalizida	30-70 mg/kg/d	O		
Melsalazina	30-50 mg/kg/d/3 tomas Rectal: enema 1-4 g o supositorio de 500 mg	O, R	Lactulosa	Miocarditis
Olsalazina	20 mg/kg/d	O		Diarrea. Artralgia Discrasia sanguínea
Sulfasalazina	A partir de 2 años, 40-60 mg/kg/d Mantenimiento: 30 mg/g/d (6 h) –máx. 2 g/L–	O	Antibióticos	Erupción. Fiebre Anemia. Neutropenia Sdme. de Stevens-Johnson Fotosensibilidad. Lupus Proteinuria. Cristaluria

Anticolinérgicos

Principio activo	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Butilescopolamina	Máx. 5 mg/(dosis) (8 h)	IM, EV, Si		Sequedad de boca. Cicloplejía Arritmias
Otilonio, bromuro	5-30 mg/kg/d (8-12 h)			Sequedad boca. Cicloplejía Arritmias
Propantelina	Incontinencia: 1,5 mg/kg/d en 3-4 tomas Antiespasmódico: 2-3 mg/kg/d en 4-6 tomas Antisecreción: 1,5 mg/kg/d en 3-4 tomas Antiespasmódico: 2-3 mg/kg/d en 4-6 tomas	O	Aditivos con fármacos anticolinérgicos Retrasa absorción fármacos	Sequedad boca Cicloplejía, midriasis Arritmias. Retención urinaria
Trimebutina	5-10 mg/kg/d (8-12 h)	O		Sequedad boca. Cicloplejía Arritmias Por vía parenteral: hipotensión, síncope
Oxibutinina	5 mg/kg/dosis > 5 años	O		Anticolinérgicos

Fármacos relacionados con la secreción biliar y calculosis (véase cap. 15.31)

Principio activo	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Quenodesoxicólico, ácido	10-15 mg/kg/d (12 h)	O		Diarrea. Leucopenia. Aumento transaminasas
Ursodesoxicólico, ácido	8-10 mg/kg/d (12 h) 10-15 mg/kg/d (24 h)	O	Colestiramina Antiácidos Estrógenos Ciclosporina	Menos que con el ácido quenodesoxicólico Diarrea. Leucopenia Aumento transaminasas
Colestiramina	Iniciar 4 g/d	O	Malabsorción de vitaminas liposolubles	Dolor abdominal. Vómitos Estreñimiento Acidosis hiperclorémica

Procinéticos. ortopramidas (véase sección 15)

Principio activo	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Cleboprida	20 mg/kg/d (8 h)	O, EV	Fenotiazinas Litio L-dopa	Aumenta el extrapiramidalismo de las fenotiazinas Somnolencia. Extrapiramidalismo Metahemoglobinemia (RN)
Domperidona	1 mg/kg/d (8 h)		No usar conjuntamente con fármacos anticolinérgicos	Somnolencia. Convulsiones Menores efectos extrapiramidales
Metoclopramida	0,5 mg/kg/d (6-8 h)		Ciclosporina	Mareo. Reacciones extrapiramidales

Laxantes (véase cap. 15.33)

Principio activo	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Emolientes				
Docusato	Oral: < 12 años: 10-120 mg/d > 12 años: 50-240 mg/d Rectal: > 12 años: 50-100 mg	O R	Puede incrementar la absorción de otros fármacos No utilizar conjuntamente con parafina líquida	Tr. gastrointestinales Anorexia
Parafina (lubricante)	Niños > 2 años: 5-15 mL/dosis (12 h)	O	Puede disminuir la absorción de algunas vitaminas	Irritación anal, prurito Si se absorbe respuesta inflamatoria hígado, bazo, ganglios linfáticos
Bisacodilo	0,3 mg/kg/d 5-10 mg/dosis	O, R	Leche y antiácidos	Cólico. Hipopotasemia
Picosulfato sódico	1-2,5 mg/d (24 h)	O		Cólico. Hipopotasemia
Sen (*Cassia angustifolia*)	Adultos: 18-36 mg/d (12-24 h)	O		Cólico. Hipopotasemia Alergia. Coloración naranja orina
Senósidos a y b	0,3 mg/kg/d (24 h)	O		Cólico abdominal Hipopotasemia. Alergia
Incrementadores del bolo fecal				
Metilcelulosa	500 mg/12 h con las comidas y abundante cantidad de líquidos	O	Digoxina (disminuye su absorción)	Flatulencia Distensión abdominal Obstrucción intestinal
Plantago ovata	1-3 g/d en una toma, con abundante cantidad de líquidos en ayunas	O	Digoxina	Meteorismo
Rectales				
Glicerol (glicerina)	1 supositorio/d o microenemas	R		Dolor abdominal, proctitis, tr. hidroelectrolíticos
Osmóticos				
Magnesio, hidróxido, citrato	Citrato: 250 mg/kg/dosis 4 mL/kg/dosis (24 h)	O	Tetraciclinas Quinidina. Digoxina Isoniazida. Sales de hierro	Náuseas, vómitos, diarrea, sobrecarga hidrosalina, hipermagnesemia
Lactitiol	0,25 g/kg/d (24 h)	O		Tr. gastrointestinales
Lactulosa	Lactantes: 2,5-10 mL/d en 3-4 tomas Niños: 40-90 mL/d en 3- 4 tomas			Náuseas, vómitos. Diarrea
Fosfato hipertónico	Enemas	R		Hipercalciuria. Tetania
Polietilenglicol	Solución oral (1-3 sobres/d)	O		

Carminativos. antiflatulentos (véase sección 15)

Principio activo	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Esencias				
Anís, menta, tomillo, romero	1 cucharada/medio vaso de agua	O		Posibles efectos atropínicos si contiene belladona
Siliconas				
Dimeticona	Lactantes: 20 mg/dosis Niños: 40 mg/dosis cada (6-8 h)	O	No conocidas	Tr. gastrointestinales Hipersensibilidad ¿Colagenosis?

Simeticona	Lactantes: 20 mg/dosis Niños: 40 mg/dosis (6-8 h)			Tr. gastrointestinales Hipersensibilidad ¿Colagenosis?

Antidiarreicos (véanse caps. 15.17 y 15.22)

Principio activo	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Inhibidores motilidad				
Difenoxilato Atropina	Niños 2-12 años: 0,3-0,4 mg/kg/d en 2-4 tomas Niños > 12 años: 2,5-5 mg/6 h	O		Enlentecimiento en el tránsito digestivo Diarrea espuria. Dolor abdominal Hipersensibilidad Sint. anticolinérgicos Alteraciones SNC (sueño, irritabilidad, vértigos)
Loperamida	Diarrea aguda: 0,4-0,8 mg/kg/d Diarrea crónica: 0,5-1,5 mg/kg/d (6-12 h)	O		Impactación fecal Diarrea espuria. Dolor abdominal Hipersensibilidad
Racecadotrilo	1,5 mg/kg/dosis (8 h)	O		Náuseas, vómitos, estreñimiento, fiebre, erupción cutánea, vértigo
Adsorbentes intestinales				
Albúmina tanato	250 mg (4-6 h)	O		Alergia
Carbón adsorbente	Niños < 12 años: 15-30 g Niños > 12 años: 50-60 g	O	Disminuye la absorción de diversos medicamentos	Náuseas, vómitos Estreñimiento Coloración negruzca heces
Gelatina	4-6 sobres/día diluidos agua	O	Disminuye la absorción de medicamentos	Tr. gastrointestinales
Microorganismos				
Bacillus subtilis	2-4 cápsulas/día	O		Tr. gastrointestinales
Lactobacillus acidophillus	3-4 cápsulas/día	O		

Fármacos antieméticos (véanse caps. 15.9 a 15.12)

Principio activo	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Metoclopramida	0,25-0,5 mg/kg/d (8 h)	O, EV	AAS Antimuscarínicos Opioides. Paracetamol	Signos extrapiramidales Metahemoglobinemia Somnolencia
Tietilperazina	5 mg/8 h	O, R		Signos extrapiramidales Sequedad de boca Somnolencia Hipotensión
Prometazina	0,5 mg/kg/dosis (4-6 h)	O, EV Alcohol	Potencia efectos sedativos	Cefaleas. Hipotensión Dolor abdominal Signos extrapiramidales
Ondansetron y similares	4 mg/12 h 5 mg/m²	O, EV	No conocidos	Cefaleas. Estreñimiento Aumento transaminasas Hipersensibilidad
Dimenhidrinato	5 mg/kg/d (8-12 h)	O, R		Extrapiramidalismo, sequedad de boca, somnolencia, hipotensión

Parasimpaticolíticos (anticolinérgicos)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Alcaloides naturales solanáceas				
Atropina, sulfato	0,015-0,2 mg/kg (4-6 h) –máx. 0,4 mg–	SC	Antihistamínicos Antidepresivos tricíclicos Fenotiazinas Metoclopramida Domperidona	No en glaucoma Hipersensibilidad en sdme. de Down Sequedad de boca Visión borrosa, temblor Retención urinaria. Taquicardia
Belladona, tintura	0,1 mg/kg/d (6-8 h)	O	Ídem	Estreñimiento. Taquicardia Alteración neurológica
Belladona, alcaloides totales	0,025 mg/kg/d (6-8 h)	O	Ídem	Exantema

Parasimpaticomiméticos (colinérgicos)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Edrofonio	0,02 mg/kg prueba miastenia gravis	EV, IM, SC	Atropina Relajantes musculares Despolarizantes	Fenómenos colinérgicos Rampas Salivación
Neostigmina	0,02-0,04 mg/kg prueba miastenia gravis (dosis única) 0,025-0,045 mg (24-48 h)	IM, EV, SC	Aminoglicósidos Clindamicina Clorpromazina Colistina. Ampicilina Eritromicina. AAS Betabloqueantes	Obstrucción intestinal, urinaria Vómitos Bradicardia Precaución en asma
Piridostigmina	7 mg/kg/d (4-5 h)	O	Ídem	Ídem Salivación, sudoración Hipotensión, alteraciones digestivas

9. FARMACOTERAPIA DEL APARATO RESPIRATORIO

Antitusígenos (véase sección 16)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Alcaloides opiáceos				
Codeína, fosfato	1-1,5 mg/kg/d (4-6 h)	O, R	Ansiolíticos Cisaprida Metoclopramida. Cimetidina	No en menores 2 años Inhibición motilidad ciliar Sequedad de secreciones
Noscapina	3,7-15 mg/kg/d (6-8 h)	O, R		
Cloperastina	2 mg/kg/d (8-12 h)	O		Somnolencia. Epigastralgias
Derivados fenantrénicos				
Dextrometorfano	1 mg/kg/d (6-8 h)	O	IMAO	No en menores de 2 años Vértigo. Tr. gastrointestinales Menos estreñimiento que codeína Efectos similares al *cannabis*
Dimemorfano	1 mg/kg/d (6-8 h)	O	IMAO	Anorexia. Cansancio Sequedad de boca
Levodropropizina	3 mg/kg/d (8 h)	O		Tr. gastrointestinales Hipotensión ortostática

Broncodilatadores (véase cap. 16.12)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Agonistas β_2 adrenérgicos. Acción corta				*Comunes:* temblor, taquicardia, nerviosismo, cefalea, hipokaliemia, hiperglucemia, agravamiento asma?
Salbutamol (albuterol)	Aerosol: 100-200 µg (4-6 h) Nebulizador: 0,25-1 mL 0,2-0,6 mg/kg/d (6-8 h) 0,2 µg/kg/min –máx. 1 µg/kg/min–	INH INH O EV	IMAO Antidepresivos tricíclicos Evitar administración conjunta con otros simpaticomiméticos	Control ECG Temblor Taquicardia Nerviosismo. Cefalea
Fenoterol	0,2 mg/kg 0,01 mg/kg (6-8 h)	INH O	Mayor riesgo de efectos adversos cardíacos Evitar administración con otros simpaticomiméticos	Temblor Taquicardia Nerviosismo Cefalea
Terbutalina	500-2.000 µg (4-6 h) 0,3 mg/kg/dosis (6 h) 0,01 mg/kg/dosis (15-20 min) 0,05 mg/kg/d (6-8 h) 0,08-0,4 µg/kg/min	INH (aerosol) INH (nebulizador) SC O EV	Evitar administración conjunta con otros simpaticomiméticos	Temblor. Taquicardia Nerviosismo. Cefalea
Selectivos de acción prolongada				
Bambuterol	Niños > 6 a: 10 mg/d (24 h)	O	Evitar administración con otros simpaticomiméticos	Temblor. Taquicardia Nerviosismo. Cefalea
Formoterol	Niños > 6 a: 12-24 µg (12 h)	INH	Evitar administración conjunta con otros simpaticomiméticos	Temblor. Taquicardia Nerviosismo. Cefalea

Salmeterol	> 4 años: 50 µg (12 h)	INH	Evitar administración con otros simpaticomiméticos	Temblor. Taquicardia Nerviosismo. Cefalea
Xantinas				
Teofilina	15-20 mg/kg/d (6-8 h) Carga: 4,7 mg/kg/dosis Mantenimiento: 0,6-0,8 mg/kg/h	O EV	Betabloqueantes Carbamazepina. Cimetidina Claritromicina. Eritromicina Fenitoína Isoniazida. Rifampicina Verapamilo. Fluvoxamina	Náuseas, vómitos Cefalea Irritabilidad Insomnio
Anticolinérgicos				
Atropina	0,03-0,05 mg/kg/dosis (6-8 h) 0,06 mg/kg/d (8 h)	INH O	Antidepresivos tricíclicos Fenotiazinas Paracetamol	Sequedad de boca Cicloplejía. Midriasis Taquicardia. Alucinaciones Náuseas, vómitos, estreñimiento
Bromuro de ipratropio	25 µg/kg/dosis (6-8 h)	INH	Antidepresivos tricíclicos Fenotiazinas Paracetamol	Sequedad de boca Cefalea. Nerviosismo Estreñimiento Palpitaciones. Arritmias
Otros				
Sulfato de magnesio	140 mg (12 h) 30-70 mg/kg	R EV	Relajantes musculares No despolarizantes	Hipermagnesemia Calor, enrojecimiento. Erupción

Fármacos mucolíticos y modificadores de la secreción mucosa (véase sección 16)

Medicamento	***Dosis e intervalo***	***Vía administración***	***Interacciones***	***Efectos adversos***
Acetilcisteína	100-200 mg/dosis (8 h)	O Nebulizador	Tetraciclinas Ampicilina Eritromicina Amfotericina B	Náuseas, vómitos, pirosis Cefalea. Vértigo Broncoespasmo Olor desagradable
Ambroxol	1,25-1,6 mg/kg/d (8-12 h)	O, INH, SC, EV		Tr. gastrointestinales Aumento transaminasas
Bromhexina	1 mg/kg/d 2 mg/12 h 0,5 mg/kg/d (8-12 h)	O INH EV		Tr. gastrointestinales Aumento transaminasas
Carbocisteína	< 5 años: 100 mg/12 h > 5 años: 100-200 mg/8 h	O		Tr. gastrointestinales Aumento transaminasas
Domasa alfa	> 5 años: 2,5 mg/d sólo en fibrosis quística	INH	No conocidas	Irritación vías respiratorias altas Ronquera, laringitis Hipersensibilidad. Erupción
Guaifenesina	Adolescentes: 200-400 mg (4-6 h)	O	Dextrometorfano	Somnolencia Tr. gastrointestinales
Sobrerol	< 2 años: 20 mg/12 h > 2 años: 80 mg/8 h 100 mg/12 h	O R		Diarrea

10. FARMACOTERAPIA DEL APARATO CIRCULATORIO (véase sección 17)

Cardiotónicos y fármacos vasoactivos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Adrenalina	0,1 µg/kg/min Crup: 1 mg en 5 mL de suero salino fisiológico, nebulizado/4 h Choque anafiláctico: 0,15-0,3 mg SC: 0,1 µg/kg/min	EV INH SC	Antidepresivos tricíclicos Digoxina Quinidina	Ansiedad Temblor Taquicardia
Digoxina	RN: 0,02-0,04 mg/kg < 2 años: 0,04-0,05 mg/kg > 2 años: 0,03-0,04 mg/kg	EV	Amilorida. Amiodarona Amfotericina Antiácidos Antiinflamatorios Diuréticos Eritromicina. Macrólidos Quinidina	Anorexia Náuseas, vómitos Cefalea, somnolencia Bradicardia, bloqueo AV
Dobutamina	5-20 µg/kg/min	EV	Antidepresivos tricíclicos No mezclar con bicarbonato, heparina, penicilina ni cefalosporinas	Taquicardia Hipertensión
Dopamina	5-20 µg/kg/min	EV	Antidepresivos tricíclicos	Taquiarritmia Necrosis local
Inamrinona (amrinona)	Bolo lento de 750 µg/kg y perfusión de mantenimiento de 3-5 µg/kg/min (RN) y 3-20 µg/kg/min (niños)	EV	Potencia la disopiridamida (posible hipotensión)	Arritmia Trombopenia
Lidocaína	Bolo de 1 mg/kg, EV, ET Mantenimiento: 20-50 µg/kg/min	EV	Cimetidina Propranolol	Tr. del ritmo, visión borrosa, tinnitus y náuseas en sobredosis
Metildigoxina	0,0025-0,01 mg/kg/d (12-24 h)	O, EV	Como digoxina	
Milrinona	0,3-0,4 µg/kg/min	EV		Arritmia. Trombopenia
Nitroglicerina	0,8 mg	EV Sublingual Parche cutáneo	Alcohol Calcioantagonistas Heparina	Hipotensión Metahemoglobinemia Cefalea, vértigos
Nitroprusiato	1 µg/kg/min	EV		Disminución TA Fatiga, ausencia. Psicosis tóxica Disminución eficacia supresión tiroidea
Prostaciclina	0,005-0,02 µg/kg/min	EV		
Alprostadilo (prostaglandina E1)	0,05-0,1 µg/kg/min	EV		Apnea. Arritmia. Convulsiones CID, inhibe agregación plaquetaria
Adenosina	0,05 mg/kg/dosis, repetición	EV	Dipiridamol Digoxina	Enrojecimiento facial Broncoespasmo. Náuseas Arritmia. Bloqueo AV. Bradicardia

Hipotensores

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Magnesio, sulfato	0,6-0,8 mL/kg (4-6 h) –máx. 100 mg/kg–	EV, IM	Relajantes musculares No despolarizantes	Depresión respiratoria Hipotensión
Papaverina, clorhidrato	6 mg/kg/d (6-8 h)	O, R, IM, EV	Levodopa	
Alcaloides rauwolfia				
Reserpina	0,01-0,02 mg/kg/d (12-24 h)	O		Congestión nasal
Bloqueantes adrenérgicos				
Acebutolol (atenolol)	0,7-1,4 mg/kg/d	O	Amiodarona Anticoagulantes orales Rifampicina. Teofilina	Broncoespasmo Vasoespasmo Insuficiencia cardíaca
Labetalol	0,4-1 mg/kg	EV	Como propranolol	Broncoespasmo Toxicidad hepática Insuficiencia cardíaca
Propranolol	1-5 mg/kg/d (6-8 h) En crisis hipóxica: 0,15-0,25 mg/kg en bolo EV lento	O	Indometacina Broncodilatadores Lidocaína. Verapamilo Antagonistas calcio Adrenalina. Anestésicos	Síntomas neurológicos Bradicardia Fenómeno de Raynaud Broncoespasmo

Simpaticolíticos				
Clonidina	3-5 µg/kg/dosis	O	Antidepresivos tricíclicos Betabloqueantes	Estreñimiento Sequedad de boca Bradicardia. Hipotensión
Guanetidina	0,2-3 mg/kg/d (24 h)	O	IMAO	Hipotensión. Leucopenia Vértigos. Palpitaciones
Metildopa	10 mg/kg/d (8-12 h) –máx. 65 mg/kg/d–	O	Levodopa Sales de hierro Litio Fenoxibenzamina	Alteración hepática y renal Coombs+. Leucopenia Sedación Insuficiencia cardíaca
Antagonistas del calcio				
Diltiazem	1-3 mg/kg/d (8 h)	O	Amiodarona. Ciclosporina Carbamazepina Cisaprida. Digoxina Rifampicina. Sulfonilureas	Bloqueo AV Mareos, náuseas
Verapamilo	4-8 mg/kg/d (8 h) 0,1-0,3 mg/kg/d en 2-3 min –máx. 5 mg–	O, EV	Barbitúricos. Fenitoína Sulfinpirazona Vitamina D. Rifampicina	Riesgo de depresión miocárdica
Tiazida no diurética				
Diazóxido	1-5 mg/kg/dosis (2-12 h) –máx. 150 mg/dosis–	EV	Hipertensores Hipoglicemiantes Ansiolíticos AINE. Corticoides Fenitoína	Hiperglucemia. Hiperuricemia Hipotensión. Vasodilatación Trastorno ritmo cardíaco Alteraciones neurológicas Retención hidrosalina
Inhibidores de la angiotensina				
Captoprilo	0,5-1 mg/kg/dosis (6-24 h)	O	Diuréticos Antiinflamatorios Probenecid	Tos Hiponatremia. Hiperkaliemia Cetonuria. Proteinuria Eritema Sensación gustativa Neutropenia. Eosinofilia ANA+ Insuficiencia renal
Enalaprilo	0,1 mg/kg/d hasta 0,5 mg/kg/d (12-24 h)	O	Como captoprilo	Tos Insuficiencia renal Hiponatremia. Hiperkaliemia Cetonuria. Proteinuria Eritema Sensación gustativa Neutropenia. Eosinofilia ANA+
Antagonistas de receptores de la angiotensina II				
Losartán	50 mg/d (24 h)	O		Erupción
Irbesartán	80 mg/d (24 h)	O		Hiperkaliemia
Valsartán	100 mg/d (24 h)	O		Anulación tos
Vasodilatador periférico				
Nitroprusiato sódico	0,3-0,5 µg/kg/m perfusión continua EV –máx. 10 µg/kg/m–	EV		Taquicardia refleja, psicosis tóxica (por tiocianatos) Hipotiroidismo. Hipotensión Náuseas, vómitos. Cefaleas Dolor esternal. Espasmos Dolor abdominal
Minoxidilo	0,2-1 mg/kg/d (12-24 h)	O	Contraindicado en feocromocitoma	Taquicardia. Hipertricosis Retención hidrosalina Aumento de peso
Nifedipino	0,2-5 mg/kg/d (8-12 h)	O	Amiodarona. Ciclosporina Carbamazepina Cisaprida. Digoxina Rifampicina. Sulfonilureas	Cefalea Enrojecimiento facial
Diltiazem	1-4 mg/kg/d (8 h)	O	Beta bloqueantes. Digoxina	Bloqueo AV

11. FARMACOTERAPIA NEFROLÓGICA (véase sección 20)

Diuréticos y depresores del túbulo renal

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Acetazolamida	5 mg/kg/dosis (6-8 h)	O	Anfetaminas Ciclosporina Fenitoína Salicilatos	Acidosis metabólica. Hipokaliemia Discrasia sanguínea Exantema. Fiebre Acidosis metabólica Discrasia sanguínea (púrpura trombocitopénica, leucopenia)
Aminopteridina	2-4 g/kg/d (12-24 h)	O		Hiperkaliemia. Exantema Anemia megaloblástica Alteraciones digestivas
Clorotiazidas	20-30 mg/kg/d (12 h)	O		Hipokaliemia. Hiperglucemia Trombocitopenia
Espironolactona	1,5-5 mg/kg/d (6-12 h)	O	Digoxina	Hiperkaliemia. Ginecomastia
Furosemida	2-6 mg/kg/dosis 1-6 mg/kg/dosis (6-12 h)	O IM, EV	Digital Aminoglucósidos	Parestesia. Visión amarilla Anemia, púrpura. Urticaria Nefrocalcinosis
Hidroclorotiazida	2-5 mg/kg/d (12 h)	O	Digoxina Litio	Hipopotasemia. Hiperglucemia Alcalosis metabólica
Manitol	0,5-2 g/kg/dosis (4 h)	EV	Aminoglicósidos. Litio Bloqueante neuromuscular Digoxina. Cisplatino	Edema pulmonar Convulsiones Hemólisis
Probenecid	Inicial: 25 mg/kg/d Mantenimiento: 40 mg/kg/d (6 h)	O		Tr. gastrointestinales Anemia hemolítica y aplásica Nefrosis. Necrosis hepática

12. FARMACOTERAPIA HEMATOLÓGICA

Antianémicos (véanse caps. 18.2 a 18.7)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Sales ferrosas				
Ferroglicina sulfato	2-6 mg/kg/d (8 h) 1 mL = 30 mg Fe elemento	O	Antiácidos Metildopa Penicilina. Quinolonas	Anorexia Náuseas, gastralgias, heces oscuras Dientes oscuros
Hierro, lactato	2-6 mg/kg/d	O	Ídem	
Hierro, sulfato	2-6 mg/kg/d	O	Ídem	Tr. gastrointestinales
Sales férricas				
Ferritina	2-6 mg/kg/d 1 amp 20 mg/d	O		
Hierro parenteral				
Gluconato ferroso	1,5 mg/kg cada 3-7 días	EV	Penicilamina Quinolonas	Reacciones alérgicas (realizar previamente prueba de hipersensibilidad), mareos, vértigo, fiebre
Otros antianémicos				
Ácido fólico y folínico	2-5 mg/d (24 h)	O	Fenitoínas	Tr. gastrointestinales Alteración del sueño. Irritabilidad
Cianocobalamina (vitamina B_{12})	50-100 µg/d (24 h) Mantenimiento: 15-30 mg/d	IM	Cloranfenicol	Hiperuricemia (inicio tratamiento)

Hemostáticos (véanse caps. 18.10 a 18.13)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Antifibrinolíticos				
Aminocaproico, ácido	Inicial: 100 mg/kg Mantenimiento: 30-40 mg/kg/dosis (4-6 h)	EV O		Hipotensión. Náuseas, diarreas
Vitaminas				
Fitomenadiona (vitamina K_1)	Profilaxis: 1 mg en la 1ª hora de vida (0,5 en prematuros) Tratamiento: 1-2 mg/dosis	O, IM, EV		Hematomas y dolor lugar inyección Hemólisis neonatos

Antitrombóticos (véase cap. 17.13)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Heparina	Inicial: 50 U/kg Mantenimiento: 50-100 U/kg/dosis (4 h)	EV	Antiinflamatorios Nitroglicerina Salicilatos	Hipersensibilidad Reacción local Hemorragia. Trombopenia Fiebre. Alopecia
Antitrombina III	Inicial 50 U ATIII/kg y ajustar dosis según niveles		Anticoagulantes Heparina	Tr. coagulación Vasodilatación Mareo. Fiebre. Urticaria
Enoxaparina (antifactor Xa y IIa)	1 mg/8 h	SC		

Heparinas de bajo peso molecular: insuficiente experiencia en niños, pueden utilizarse en adolescentes

Anticoagulantes

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Acenocumarol	1-8 mg/d, (24 h x 2 d) ajustar después	O	Con numerosos fármacos interacción de alto riesgo	Alteraciones digestivas Alopecia
Warfarina	0,1- 0,2 mg/kg/d (24 h x 2 d) ajustar después individualmente	O	Ídem	Hemorragia

13. NEUROPSICOTROPOS (véanse secciones 22 y 23)

Psicotropos. Tranquilizantes (véase cap. 22.12)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Benzodiazepinas				
Diazepam	0,1-0,3 mg/kg/d (8 h)	O, R, EV	Potencia barbitúricos	Depresión respiratoria Somnolencia
Midazolam	50-300 µg	O, EV	Macrólidos. Ketoconazol Diltiazem Zumo pomelo Teofilina Depresores SNC	Amnesia Cefalea Debilidad muscular Apneas Reacción paradójica
Clobazam	0,5-2 mg/kg/d (8-12 h)	O	Antiepilépticos Rifampicina	Sedación Irritabilidad
Clorazepato	0,5 mg/kg/d (8-24 h)	O, IM, EV		Hábito. Somnolencia Hipotensión

Psicotropos (estimulantes)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Cafeína	10-20 mg/kg/d	O, IM, EV	IMAO Cimetidina	Irritabilidad. Insomnio Convulsiones
Dexanfetamina sulfato	2,5 mg/d	O	IMAO Acetazolamida Anestésicos	Insomnio, nerviosismo Palpitaciones. Hipertensión Psicosis
Metilfenidato	0,3-2 mg/kg/d (12-24 h) según forma de presentación 15-60 mg/d –máx. 60 mg–	O	Antidepresivos tricíclicos	Nerviosismo. Insomnio Vértigo. Sequedad de boca Exantema. Frena crecimiento

Neurolépticos (antipsicóticos)				
Medicamento	***Dosis e intervalo***	***Vía administración***	***Interacciones***	***Efectos adversos***
Fenotiazinas				
Clorpromazina	1-2 mg/kg/d (25-400 mg/d) (6-8 h)	O, IM, R	Analgésicos. Antiácidos Betabloqueantes Anestésicos. Anfetaminas Anticolinérgicos Antiepilépticos Antidepresivos tricíclicos Antihistamínicos. Barbitúricos Benzodiazepinas Metildopa. Litio Opiáceos	Efectos anticolinérgicos (sequedad boca, estreñimiento) Distonía aguda. Parkinsonismo Sdme. neuroléptico. Sedación Discinesia tardía Hipotensión Ictericia colostática Fotodermatosis. Urticaria
Levomepramazina	25-100 mg/kg/d (8-12 h)	O	Analgésicos opioides. Antiácidos Antidepresivos tricíclicos Betabloqueantes Cimetidina. Litio	Ídem clorpromazina
Hidroxicina	2-4 mg/kg/d 0,5-1 mg/kg/d (4-6 h)	O, IM	Ídem clorpromazina	Prolongación QT y PR, depresión ST Hipotensión Retinopatía pigmentaria
Butirofenonas				
Haloperidol	Sdme. de Gilles de la Tourette: 0,25 mg/12 h Corea de Sydenham: 20-100 µg/kg/d (24 h) Agitación o hipercinesia: 10-30 µg/kg/d (24 h) Psicosis: 5-15 µg/kg/d (6-12 h)	O, IM	Analgésicos opioides Benzodiazepinas Carbamazepina Depresores SNC Litio. Metildopa	Menos efectos anticolinérgicos (sequedad boca, estreñimiento) Reacciones extrapiramidales Somnolencia, letargia Hipersalivación
Tioxantenos				
Tiotixeno	Niños: 0,1-0,2 mg/kg/d Adolescentes: 5-45 mg	O	Ídem clorpromazina	Ídem clorpromazina Mayor efecto anticolinérgico
Dibenzodiazepinas				
Clozapina	100-600 mg (8-12 h)	O	Cimetidina Litio Fenitoína	Agranulocitosis Taquicardia. Hipotensión Sudoración. Hipersalivación
Loxapina	Adolescentes: 25-200 mg –máx. 250 mg– (12 h)	O, IM	Ídem clorpromazina	Ídem clorpromazina
Difenilbutil piperidinas				
Pimozida (antipsicótico típico)	Sdme. de Gilles de la Tourette: 1 mg/24 h, máximo 0,2 mg/kg/d Psicosis: 1-3 mg/kg/d	O	Ídem clorpromazina	Bradicardia Alteración ECG Muerte súbita
Antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, clozapina, quetipina, ziprasidona) (véase cap. 22.12)				
Benzamidas				
Sulpirida	5-10 mg/kg/d (6-8 h)	O	Analgésicos opioides. Antiácidos Antidepresivos tricíclicos Betabloqueantes Cimetidina. Litio Ídem clorpromazina	Ginecomastia Ídem clorpromazina
Tiaprida	2,5-5 mg/d (6-8 h)	O	Ídem clorpromazina	Somnolencia Galactorrea. Amenorrea

Antidepresivos (véanse caps. 22.5 y 22.12)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Antidepresivos tricíclicos				
Amitriptilina	< 12 años: 1-2,5 mg/kg/d Enuresis nocturna: 10-50 mg/d Adolescentes: 25-50 mg/d –máx. 200 mg/d–	O	Anovulatorios orales Anticolinérgicos Antihistamínicos Barbitúricos. Fenotiazina IMAO. Rifampicina Opiáceos Antihistamínicos Baclofeno Betabloqueantes Pimozida. Diuréticos	Efectos anticolinérgicos Alteración conducta Sedación Somnolencia Anticolinérgicos: sequedad de boca, gusto metálico, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, sudoración Náuseas, vómitos Aumento de peso
Clomipramina	5-7 años: 10-20 mg/d 8-14 años: 20-50 mg/d	O	Anovulatorios orales Anticolinérgicos Antihistamínicos Barbitúricos. Fenotiazina IMAO. Rifampicina	Anticolinérgicos Alteración conducta
Doxepina	Adolescentes: 30-75 mg/d (8-12 h)	O	Ídem amitriptilina	Ídem amitriptilina Menor cardiotoxicidad
Imipramina	Déficit atención: 1-4 mg/kg/d (8 h) Enuresis: 10-25 mg/dosis –máx. 50-60 mg/d– Depresión: 1-5 mg/kg/d	O	Anovulatorios orales Anticolinérgicos Antihistamínicos Barbitúricos. Fenotiazina IMAO. Rifampicina	Anticolinérgicos Alteración conducta
Nortriptilina	> 5 años: 0,5-3 mg/kg/d Adolescentes: 30-50 mg/d (8 h)	O	Anovulatorios orales Anticolinérgicos Antihistamínicos H1 Barbitúricos. Fenotiazina IMAO. Rifampicina	Anticolinérgicos Alteración conducta Ídem amitriptilina Menos sedante y cardiotóxico Antidepresivos heterocíclicos
Amoxapina	100-150 mg/d (8 h)	O	Ídem amitriptilina	Ídem amitriptilina
Maprotilina	10-25 mg/dosis (8-24 h)	O	Ídem amitriptilina	Ídem amitriptilina Menor toxicidad
Mianserina	Adolescentes: 30-40 mg/d hasta 90 mg/d (24 h)	O	Ídem amitriptilina excepto antidepresivos	Ídem amitriptilina menos anticolinérgico y cardiotóxico
Inhibidores selectivos recaptación aminas (SSRI)			*Comunes:* IMAO, triptófano, cimetidina, otros SSRI	*Comunes:* riesgo suicidio adolescentes, tr. gastrointestinales, somnolencia, vértigo, cefalea, temblor, cambio humor, aumento peso
Fluoxetina	Adolescentes: 20-60 mg/d	O	Carbamazepina. Fenitoína Haloperidol. Litio	
Fluvoxamina	Adolescentes: 50-100 mg/dosis hasta 200 mg/d (24 h)	O	Teofilina Aminofilina	Convulsiones Euforia Desinhibición social
Paroxetina	Adolescentes: 20 mg/d (24 h)	O		Extrapiramidales
Sertralina	Niños: 25 mg/d Adolescentes: 50 mg/d (24 h)	O		Diarrea. Más sedante Aumento ácido úrico y transaminasas
Trazodona	Adolescentes: 250-400 mg/d (8-24 h)	O, EV		
Inhibidores de la MAO: selectivos y reversibles (RIMA)				
Moclobemida	Adolescentes: 3-7 mg/kg/d (12-24 h)	O	Queso y alimentos con tiramina Anfetaminas Antidepresivos. Triptófano	Insomnio Vértigo, náuseas Cefalea
Tranilcipromina	Adolescentes: 10-20 mg/d (2 tomas/d, antes de las 15 h)	O	Queso y alimentos con tiramina Anfetaminas Antidepresivos Triptófano	Vértigo. Hipotensión Cefalea. Somnolencia Tr. gastrointestinales Agitación. Temblor Convulsiones. Sedación Aumento apetito

IMAO no selectivos e irreversibles				
Fenelzina	Adolescentes: 45-60 mg/d (6-8 h)	O	Queso, conservas pescado, vino, chocolate, café, habas Antidepresivos tricíclicos Simpaticomiméticos Anfetaminas. Opiáceos Otros IMAO	Ídem RIMA
Otros antidepresivos				
Litio	> 6 año: 900 mg/m²/d 6-12 años: 30 mg/kg/d (8 h)	O	Diuréticos Haloperidol Neurolépticos Carbamazepina AINE	Náuseas Temblor Poliuria, sed Hipo-hipercorticoidismo Diabetes insípida nefrogénica

Nootropos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Arginina	> 3 años: 1 g (12-24 h)	O	No conocidas	Alteraciones gastrointestinales
Cinc	0,3 mg/kg/d	O	Tetraciclinas Hierro. Calcio. Quinolonas	Dolor abdominal Dispepsia
GABO B	333 mg (24 h)	O		Náuseas. Vómitos Insomnio
Piracetam	30-50 mg/kg/d –máx. 100 mg/kg/d– (8 h)	O		Inquietud
Tiamina y derivados	0,3-1 mg/d	O	No conocidas	Hipersensibilidad Excitación. Cefalea Alteraciones gastrointestinales
Triptófano	Adultos: 200 mg (12 h)	O	IMAO	Náuseas. Anorexia Somnolencia

Terapia de los trastornos del tono muscular y el movimiento (véanse caps. 23.12 y 23.13)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Atropina	0,02 mg/kg	SC	Paracetamol Antidepresivos tricíclicos Fenotiazina	Sequedad de boca Cicloplejía, midriasis Taquiarritmia
Baclofeno	2-7 años: 30-40 mg/d > 8 años: 60 mg/d (6-8 h)	Bomba Epidural	Antidepresivos tricíclicos Depresores SNC Antihipertensivos	Sedación, alucinaciones Náuseas Hipotonía. Vértigo Tr. visuales. Confusión Cambio humor
Benzotropina	0,02-0,05 mg/kg (6-12 h)	O	Depresores SNC	Sequedad boca Somnolencia. Debilidad
Carisoprodol	Adultos: 350 mg (6 h)	O	Depresores SNC	Depresión central Ataxia. Mareos. Agitación Hipotensión
Clonidina	Déficit atención: 3-6 µg/kg/d Gilles de la Tourette: 0,15-0,3 mg/d (8-24 h)	O, EV	Antidepresivos tricíclicos Betabloqueantes	Sequedad de boca Letargia. Mareo Retención líquidos Bradicardia. Hipotensión Estreñimiento
Clorimipramina	5-7 años: 10-20 mg/d 8-14 años: 20-50 mg/d	O	Ídem amitriptilina	Ídem amitriptilina
D-penicilamina	20 mg/kg/d con zumo frutas	O	Antiácidos Sales hierro	Erupción Leucopenia. Anemia hemolítica Sdme. nefrótico
Dantroleno	0,5-3 mg/kg (12 h)	O	Bloqueantes del calcio	Diarrea, náuseas Somnolencia. Debilidad muscular Hepatotoxicidad
Flufenacina	0,25-0,5 mg/d hasta 7 mg/d (15-40 d)	IM	Analgésicos opioides. Antiácidos Antidepresivos tricíclicos Betabloqueantes Cimetidina. Litio	Ídem clorpromacina Extrapiramidales (frecuentes)
L-carnitina	50-100 mg/kg/d –máx. 3 g/d– (4-6 h)	O, EV		

L-dopa	25-100 mg/8 h	O	Antidepresivos tricíclicos Benzodiazepinas Fenitoína. Piridoxina	Anorexia. Náuseas, vómitos Hipotensión Taquicardia
Meprobamato	800 mg/d (8 h)	O	Barbitúricos Clometiazol	Depresión progresiva Parada cardiorrespiratoria Tolerancia. Dependencia
Pimozida	0,5-1 mg/d hasta 7,5 mg/d (24 h)	O	Ídem clorpromazina	Ídem clorpromazina
Primidona	10-25 mg/kg/d (6-12 h)	O	Fenobarbital Fenilhidantoína Antidepresivos	Sedación. Vértigos. Ataxia Diplopía, nistagmo Leucopenia. Anemia megaloblástica Enf. hemorrágica (RN) Hiperexcitabilidad
Propranolol	3 mg/kg/d (6-8 h)	O	Insulina Indometacina Antagonistas calcio Adrenalina Anestésicos	Astenia Náuseas Hipotensión Sdme. de Raynaud Broncoespasmo
Tetrabenacina	75-100 mg/d (8-12 h)	O		
Trihexifenidilo	0,5-1 mg/kg/d (6-8 h)	O	IMAO Antidepresivos tricíclicos Cisaprida	Atropínico Somnolencia Psicosis tóxica
Anticolinesterásicos (véase cap. 24.7)				
Edrofonio	0,15-0,2 mg/kg	EV	Ídem prostigmina	Ídem prostigmina
Piridostigmina	Lactante: 5 mg Niño: 30 mg (4 h)	O, IM, EV		
Prostigmina	0,3-0,5 mg/kg (8 h)		Relajantes musculares Quinina. Quinidina Neomicina Propranolol Procaína	Síntomas por anticolinesterásicos Náuseas, vómitos Tr. gastrointestinales Broncoespasmo Convulsiones Precaución asma

Fármacos antimigrañosos (véase cap. 23.15)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Derivados ergotamínicos				
Dihidroergotamina	Adultos: 1-2 mg/8 h 0,5-1 mg	O SC, IM, EV	Tetraciclinas Macrólidos	Náuseas, somnolencia Ergotismo
Tartrato de ergotamina	> 11 años: 1-2 mg/d –máx. 3 mg/d–	O, R, SC	Ídem	Náuseas, vómitos Calambres. Habituación
Agonistas 5HT1				
Triptanes (fármaco de referencia, sumatriptán)	No hay dosis establecidas en niños. En general sólo utilizar en adolescentes Adultos: 50-100 mg 6 mg (repetir en 4-24 h)	O, SC	IMAO Propranolol ISRS Ergotamínicos	Rigidez muscular Náuseas. Vómitos Mareos, vértigo. Somnolencia Opresión torácica Reacción local
Beta-bloqueantes				
Propranolol	Hasta 3 mg/kg/d (6-12 h)	O	Véase el anterior	Astenia. Náuseas Hipotensión
Bloqueantes de los canales del calcio				
Flunarizina	2,5-5 mg (24 h)	O	Bloqueantes calcio Amiodarona Hipnóticos Antihistamínicos	Astenia. Somnolencia Cefalea Náuseas Estreñimiento
Nimodipino	> 7 años: 10-20 mg	O	Ácido valproico	Mareos. Cefalea. Astenia Edemas. Palpitaciones Dermatitis
Verapamilo	> 11 años: 40-120 mg (8-12 h)	O	Digoxina. Anestésicos Antiarrítmicos Carbamazepina Ciclosporina Fenitoína. Fenobarbital	Mareos. Astenia Cefalea Palpitaciones Dermatitis

14. HORMONOTERAPIA Y FÁRMACOS AFINES

Glucocorticoides sistémicos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Betametasona	0,5-8 mg/kg (12-24 h)	IM, EV	Inductores hepáticos: barbitúricos, fenitoína Rifampicina AINES Amfotericina B Vacunas	Retraso crecimiento Pancreatitis Hipertensión endocraneal Cushing Alteraciones psíquicas Úlcera Retención hidrosalina Supresión eje HHA
Cortisona	2,5-10 mg/kg/d (8-12 h)	O		
Deflazacort	0,5-2 mg/kg/d (8-12 h)	O	Inductores hepáticos: barbitúricos, fenitoína Rifampicina AINES Amfotericina B Vacunas	Retraso crecimiento Pancreatitis Hipertensión endocraneal Cushing Alteraciones psíquicas Úlcera Retención hidrosalina
Dexametasona	0,03-0,15 mg/kg/d (6-12 h)	IM, EV	Inductores hepáticos: barbitúricos, fenitoína Rifampicina AINES Amfotericina B Vacunas	Retraso crecimiento Pancreatitis Hipertensión endocraneal Cushing Alteraciones psíquicas Úlcera Retención hidrosalina Supresión eje HHA
Hidrocortisona	2,5-10 mg/kg/d (8-12 h) 1-5 mg/kg/d (8 h)	O EV	Inductores hepáticos: barbitúricos, fenitoína Rifampicina AINES Amfotericina B Vacunas	Retraso crecimiento Pancreatitis Hipertensión endocraneal Cushing Alteraciones psíquicas Úlcera Retención hidrosalina
Metilprednisolona	0,8-1,5 mg/kg (6-24 h) 1 mg/kg (4-6 h)	O EV	Inductores hepáticos: barbitúricos, fenitoína Rifampicina AINES Amfotericina B Vacunas	Retraso crecimiento Pancreatitis Hipertensión endocraneal Cushing Alteraciones psíquicas Úlcera Retención hidrosalina
Parametasona	5-20 mg/dosis (1-3 sem)	IM, intraarticular		
Prednisolona	0,2-2 mg/kg/d (1 mg = 6 gotas) (6-24 h)	O	Inductores hepáticos: barbitúricos, fenitoína Rifampicina AINES Amfotericina B Vacunas	Retraso crecimiento Pancreatitis Hipertensión endocraneal Cushing Alteraciones psíquicas Úlcera Retención hidrosalina
Prednisona	0,14-2 mg/kg/d (6 h)	O	Inductores hepáticos: barbitúricos, fenitoína Rifampicina AINES Amfotericina B Vacunas	Retraso crecimiento Pancreatitis Hipertensión endocraneal Cushing Alteraciones psíquicas Úlcera Retención hidrosalina
Triamcinolona	1 mg/sem	Inyección local		Miopatía esteroidea Eritema, reacción lugar inyección

Glucocorticoides inhalatorios (véanse caps. 16.12 y 27.9)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
				Comunes: locales: candidiasis, disfonía Sistémicos: supresión eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal Retraso crecimiento, alteración metabolismo lípidos e hidratos carbono, púrpura

Beclometasona	6-12 a: 100-400 µg > 12 a: 250-500 µg (6-8 h)	INH	Como budesonida	Broncospasmo por el propelente
Budesonida	Aerosol: 100-200 µg (6-12 h) –máx. 800 µg/d– Solución: 0,5-1 mg (12 h)	INH Nasal	Escaso potencial debido a bajas concentraciones plasmáticas	Broncoconstricción en pacientes hiperreactivos
Fluticasona	> 16 años: 100-1.000 µg > 4 años: 50-100 µg (12 h)	INH	Ketoconazol Ritonavir	

Glucocorticoides nasales

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
				Comunes: irritación local
Beclometasona	6-12 años: 50 µg > 12 años: 50 µg (6-12 h)	Nasal	Ídem	Rara perforación septo nasal
Budesonida	> 6 años: 50-100 µg (12 h)	Nasal	Ídem	Enrojecimiento facial

Mineralocorticoides (véase sección 14)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Desoxicorticosterona	1-7 mg/d (12-24 h) 25 mg/28 d	IM		Edema. Hipertensión Hiperkaliemia
Fluorhidrocortisona	0,05-0,1 mg/d (24 h)	O		Hipertensión

Hormonas hipofisarias (lóbulo anterior)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
ACTH	0,25-1,0 mg/d (1-7 d)	IM		Semejantes a glucocorticoides
Hormona de crecimiento Somatotropina (véase cap. 14.1)	0,5 UI kg (24-48 h)	SC	Insulina Antiepilépticos Ciclosporina	Hiperglucemia Hipotiroidismo, necrosis epífisis femoral, hiperlipidemia
Gonadotrofina coriónica acción LH	1.500 UI (48 h)	IM	GnRH	Lesión testicular
Gonadotrofina de la menopausia (acción FSH y LH	75 UI FSH 500 UI LH (48 h)	IM	GnRH Fenotiazina Metoclopramida Digoxina	Hiperestimulación ovárica
LH-RH		Nasal	GnRH	
Gonadotrofina folículo estimulante (FSH)		IM	GnRH	Embarazo múltiple

Hormonas hipofisarias (lóbulo posterior)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Vasopresina (véase cap. 14.1)	Inicial: 0,2 mL Mantenimiento: 1-2 mL (12-72 h)	IM		No en hipertensión
Vasopresina (nebulizaciones)	30-55 U/d (4-8 h)	INH		Rinorrea Conjuntivitis Náuseas Cefalea
Desmopresina (véase cap. 22.8)	2,5-5 µg (12-24 h) Inicial: 0,05 mg dosis y ajustar Enuresis nocturna: 10-40 µg (24 h)	INH, O	Antidepresivos tricíclicos Carbamazepina Clorpromazina Indometacina	Cefalea, epistaxis, rinitis Retención hídrica Sensibilidad a excipientes (cloruro benzalconio)

Hormonas tiroideas (véanse caps. 14.4 y 14.5)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Levotiroxina, tiroxina, L-T4	5-15 µg/kg/d (24 h)	O	Anticoagulantes orales	Insuficiencia cardíaca Hipertiroidismo

Antitiroideos, tireostáticos (véase cap. 14.7)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Carbimazol (profármaco de tiamazol-metimazol)	Inicial: 20-40 mg/d Mantenimiento: 5-20 mg/d (8 h)	O	Warfarina	Cefaleas. Náuseas Agranulocitosis. Ictericia Urticaria. Prurito

Propiltiouracilo	Inicial: 5-10 mg/kg/d Mantenimiento: entre 30-60% de la dosis inicial (8 h)	O		Náuseas Agranulocitosis Urticaria, prurito

Hormonas y fármacos relacionados con el páncreas (véanse caps. 15.20 y 15.21)

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Glucagón	0,03-1 mg/kg/dosis RN: 0,03 mg/kg/dosis	SC, IM, EV		Náuseas. Vómitos. Diarrea Hipokaliemia
Insulina rápida (cristalina) Insulina glargina (lenta) Insulina isofánica (intermedia) Insulina lispro (rápida, obtenida por tecnología recombinante)	Dosis individualizada y ajustada a las necesidades del paciente	SC, EV	Betabloqueantes Diuréticos. Nifedipino Corticosteroides	Reacción local, alergia (poco frecuente), hipoglucemia, hipotermia, lipoatrofia local

Andrógenos y fármacos anabolizantes

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Testosterona (véase cap. 13.14)	5-15 mg/d (8 h) 75-100 mg/sem (48-72 h) 100-250 mg (2-4 sem)	IM	Inductores enzimáticos	Atrofia testicular. Edemas Cierre cartílago crecimiento Hepatopatía Retención hidrosalina
Estanozolol	0,1 mg/kg/d (12 h)	O, IM	Ídem	Androgenicidad Retención hidrosalina
Formebolona	0,2 mg/kg/d (12 h)	O	Ídem	Hepatopatía
Megestrol	80-160 mg (12-24 h)	O	Hormonas	Cushingoides. Hiperglucemia
Nandrolona	5-20 mg/dosis (3-4 sem)	IM	Ídem	Control edad ósea y función hepática
Oxandrolona	0,05-0,1 mg/kg/d	O	Ídem warfarina	Edema, retención hidrosalina Virilización Ictericia

Estrógenos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Estradiol (véase cap. 13.14)	Variable (3-4 sem)	O, IM	Inductores enzimáticos (fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) Teofilina Warfarina	Náuseas, vómitos Retención líquidos Precaución hepatopatías Anemia falciforme Otoesclerosis Insuficiencia cardíaca Migraña Tromboembolismo
Estrógenos	1,25-3,75 mg (24 h)	O	Ídem	Ídem
Tibolona	2,5 mg (24 h)	O		Hemorragia vaginal Aumento peso. Feminización

Progestágenos

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Levonorgestrel	Dosis única, 1,5 mg (2 compr. de 0,75 mg) antes de 72 horas post-coito	O	La rifampicina y los antiepilépticos reducen la efectividad anticonceptiva Antidepresivos tricíclicos Anticoagulantes Corticosteroides	Náuseas, vómitos Mastodinia Cansancio Cefaleas Aumento peso

Antihormonales

Medicamento	*Dosis e intervalo*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Antiandrógenos				
Acetato de ciproterona (véase cap. 13.13)	50-150 mg/m²/d (12 h)	O		Obesidad. Ginecomastia No en hepatopatía ni procesos tromboembólicos

Antigonadotropos				
Acetato de medroxiprogesterona (véase cap. 13.13)	30-50 mg/d 150 mg/dosis (1-3 meses)	O IM		Fenómenos tromboembólicos Acné. Edema. Rubor Hirsutismo Retención hídrica
Danazol	800 mg/d (24 h)	O	Anticoagulantes orales Carbamazepina	Fenómenos tromboembólicos Acné. Edema. Rubor Hirsutismo Retención hídrica
Superagonista de la GnRH	60 µg/mes	IM		Ídem
Antiprolactina				
Bromocriptina	5-7,5 mg/d (8 h)	O	Eritromicina aumenta su toxicidad	Alteraciones gastrointestinales Hipotensión
Antialdosterona				
Espironolactona	0,7-3 mg/kg/d (6-8 h)		Captopril Sales potasio	Hiperelectrolitemia Ginecomastia
Anti-insulina				
Diazóxido	5-20 mg/kg/d (6-8 h)	O	Diuréticos tiazídicos Hidralazina	Hirsutismo. Edema Alteraciones hematológicas

15. ANTÍDOTOS (véase cap. 25.7)

	Indicación	*Dosis*	*Vía administración*	*Interacciones*	*Efectos adversos*
Atropina (véase Parasimpaticolíticos)					
Acetilcisteína	Antídoto paracetamol	150 mg/kg/15 min 50 mg/kg/4 h 100 mg/kg/16 h	EV		Precaución asmáticos Choque anafiláctico Hipersensibilidad Broncospasmo. Hipokaliemia
Azul metileno	Meta hemoglobinemia	2 mg/kg dosis única en 5 min	EV		
Carbón activado	Adsorbente en intoxicaciones	1-2 g/kg en suspensión acuosa al 25%		Otros antídotos específicos, digoxina, paracetamol	
Desferoxamina	Quelante del hierro La ingesta de vitamina C facilita excreción urinaria de hierro	50 mg/kg/dosis (6 h) 20-40 mg/kg/d en 12 h, bomba 15 mg/kg/h Inicial: 20 mg/kg	IM SC EV	Proclorperazina	Insuficiencia renal Hipertensión Reacción cutánea Taquicardia. Fiebre Diarrea
Dimercaprol (BAL)	Quelante de metales (As, Au, Pb, Hg)	2-4 mg/kg (4 h)	IM		Fiebre, Cefaleas Náuseas, vómitos Espasmos musculares
EDTA edetato disódico de calcio	Quelante del plomo	50-75 mg/kg/d	IM, EV		Nefrosis tóxica. Hipotensión Fiebre. Arritmias
Fab anti-digoxina	Digoxina	80 mg por 1 mg de digoxina	EV		Anafilaxia. Hipopotasemia Empeora insuficiencia cardíaca
Flumazenil-imidazo-benzidiazepina	Antídoto benzodiazepina	200 mg/min –máx. 1-2 mg– Mantenimiento: 100-200 µg/h	EV		Náusea Palpitaciones Convulsiones (raras)
Fomepizol	Metanol Etilenglicol	15 mg/kg/12 h	EV		Erupción. Náuseas Visión borrosa
Naloxona N-alil-oxi-morfona	Antídotos mórficos	0,01 mg/kg (2-3 veces cada 5 min)	EV		Náuseas, vómitos Hipo-hipertensión. Arritmias
Obidoxima, Cl	Insecticidas	4-8 mg/kg hasta 15-20 mg/kg	EV		
Penicilamina	Enfermedad de Wilson Esclerosis	25-50 mg/kg/d (24 h x 5 d)	O	Digoxina Sucralfato Antiácidos. Hierro	Náuseas, vómitos Alergias Discrasia sanguínea
Pralidoxima, I (PAM)	Insecticidas organofosforados	10-50 mg/kg (8-12 h)	EV		
Protamina sulfato	Antídoto heparina	1 mg por cada mg de heparina en las cuatro horas previas	EV (Perf)		Náuseas, vómitos Hipotensión. Bradicardia Disnea

27.13 Valores de referencia de las pruebas de laboratorio

F. Botet-Mussons

La introducción del sistema internacional de unidades de medida (SI) hace algunos años parecía que iba a desplazar el sistema métrico en la expresión de los parámetros biológicos que, no obstante, sigue utilizándose en la práctica aunque muchas revistas científicas exigen en sus artículos el uso del Sistema Internacional. Por otra parte, existen diversos métodos y técnicas en las determinaciones de laboratorio que justifican las discrepancias observadas a menudo, tanto en la escritura científica, como en la expresión verbal. La nomenclatura de los componentes bioquímicos tratados en este capítulo siguen las recomendaciones publicadas por la Unión Internacional de Bioquímica y la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, que han sido asumidas por la Federación Internacional de Química Clínica y por la Organización Mundial de la Salud, pero se mantienen las equivalencias en sistema métrico por las razones prácticas antes aludidas. El uso de la nomenclatura estandarizada a escala internacional puede contribuir a una mejor comunicación entre la comunidad científica en general y la médica en particular, aunque su uso no acaba de generalizarse. Por ahora es necesario *contar con los valores de referencia proporcionados por cada laboratorio* y es costumbre muy difundida que los resultados de un paciente determinado presenten al lado los límites de la normalidad para la edad o sexo. No obstante, conviene tener a mano una *referencia general* que es lo que se pretende ofrecer en este capítulo.

Es habitual que los laboratorios extremen sus controles de calidad en las fases preanalítica y analítica, pero la fase postanalítica es sin duda la más difícil. Un error puede ser fuente de problemas en las fases preanalíticas y analíticas; no obstante, en la fase postanalítica, emitiendo informes, interpretándolos y tomando decisiones, es donde más se puede perjudicar el bienestar del paciente. Existe una zona de responsabilidad ambigua entre el laboratorio y el clínico. El laboratorio puede proporcionar los datos correctamente, pero valorarlos de forma adecuada en un contexto clínico determinado requiere una información adicional específica y unos valores de referencia y aquí es donde existe una última interacción entre el laboratorio y el clínico. Es en esta fase donde debería existir un control coherente de cómo se transmite y como se interpreta la información. Los valores de referencia deberían ser realmente "ciertos" de la ausencia de patología en un 99,9%, lo cual no es habitual dado que, para establecer esta fiabilidad, las personas utilizadas de referencia deberían estar absolutamente libres de alteraciones clínicas, genéticas y bioquímicas. En la práctica la distribución gaussiana de los resultados deja la fiabilidad en un 95%. En última instancia, los valores de referencia no pueden sustituir el criterio médico para el diagnóstico y la actuación médica.

En los Cuadros 27.13.5, 27.13.6 y 27.13.9, las primeras cifras ofrecidas corresponden al SI, mientras en paréntesis aparecen las unidades convencionales, en los casos en que existan algunas diferencias entre ambas. En aras de la simplicidad se ha suprimido el *factor de conversión*. En los restantes cuadros van indicadas las columnas que corresponden el SI y al convencional (SC).

En la mayoría de los Cuadros se recuerdan los capítulos o secciones del Tratado donde tienen más aplicación los datos analíticos indicados y a veces en los que se puede completar la información.

Cuadro 27.13.1. Principales símbolos del sistema métrico

Medidas fundamentales	*Unidad*	*Símbolo*
Longitud	Metro	m
Masa	Kilogramo	kg
Tiempo	Segundo	s
Intensidad de corriente	Amperio	A
Unidades derivadas		
Superficie	Metro cuadrado	m^2
Volumen	Metro cúbico	m^3
Capacidad	Litro	L
Velocidad	Metro por segundo	m/s
Frecuencia	Hertz	HZ
Potencia	Vatio	W
Tensión eléctrica	Voltio	V
Resistencia eléctrica	Ohmio	O

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Botet F, Torralba A. Valores de referencia. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon, 2001. p. 2146 (con citas bibliográficas de años anteriores).
- Fuentes-Arderiu X, Mas-Serra R, Aluma-Trullas A et al. Guideline for the production of multicentre physiological reference values using the same measurement system. A proposal of the Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 778-82.
- Goldschmidt HM. The NEXUS vision: an alternative to the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 868-73.
- Grasbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 692-7.
- Henny J, Petitclerc C, Fuentes-Arderiu X et al. Reviser le concept de valeurs de reference: une necessité. *Ann Biol Clin* 2000; 59: 383-92.
- Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clin Chim Acta* 2003; 334: 5-23.
- Jorgensen LG, Brandslund I, Hyltoft Petersen P. Should we maintain the 95 percent reference intervals in the era of wellness testing? A concept paper. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 747-51.
- Lahti A. Are the common reference intervals truly common? Case studies on stratifying biochemical reference data by countries using two partitioning methods. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 407-30.
- Ricos C, Domenech MV, Perich C. Analytical quality specifications for common reference intervals. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 858-62.
- Rustad P, Simonsson P, Felding P et al. Nordic Reference Interval Project Bio-bank and Database (NOBIDA): a source for future estimation and retrospective evaluation of reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 431-8.
- Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 710-4.

Cuadro 27.13.2. Prefijos y símbolos de los múltiplos y submúltiplos del sistema métrico

Factor que multiplica la unidad	*Prefijo*	*Símbolo*
10^6	Mega	M
10^3	Kilo	k
10^2	Hecto	h
10^1	Deca	da
10^{-1}	Deci	d
10^{-2}	Centi	c
10^{-3}	Mili	m
10^{-6}	Micro	µ
10^{-9}	Nano	n
10^{-12}	Pico	p
10^{-15}	Femto	*f*
10^{-16}	Atto	a
10^{-12}	Tera	T
10^{-9}	Giga	g

En las unidades de longitud 10^{-10} m = 1 Å (Ångstrom).

Cuadro 27.13.3. Unidades y submúltiplos de uso más común

	Longitud	*Masa*	*Superficie*	*Volumen*	*Capacidad*
10^{-3}	mm	mg	mm^2	mm^3	mL
10^{-2}	cm	cg	cm^2	cm^3	cL
10^{-1}	dm	dg	dm^2	dm^3	dL
1	m	g	m^2	m^3	L

Cuadro 27.13.4. Proteínas séricas (g/L)

	Prematuro	*Recién nacido*	*Niño*
Proteína total	43-76	46-74	62-80
Albúmina	30-42	36-54	40-50
α_1-globulina	1-5	1-3	2-4
α_2-globulina	3-7	3-5	5-8
β-globulina	3-12	2-6	5-8
γ-globulina	3-14	2-10	3-12

Cociente albúmina/globulinas = 1-2,2.
Prealbúmina: 142-330 mg/L (SI; SC); globulina total: 20-35 g/L.

Cuadro 27.13.5. Equilibrio ácido-básico (véase cap. 12.3)

- Anión gap (véase diferencia iónica)
- Base (lugares enlazantes de H^+) RN -10 a +2
  Niño -5 a +5
- Bicarbonato actual (véase hidrogenocarbonato actual)
- Bicarbonato estándar (véase hidrogenocarbonato estándar)
- Diferencia iónica ($[Na^+] - [Cl^+] - [HCO^+_3]$) = 7-16 mmol/L (7-16 mEq/L)
- Exceso de base (véase base)
- $[HCO^-_3] + [CO_2]$ 18-28 mmol/L (18-28 mEq/L)
- Hidrogenocarbonato plasmático 23-27 mmol/L (23-27 mEq/L)
- Hidrogenocarbonato estándar 18-25 mmol/L (18-25 mEq/L)
- pCO_2 en plasma 4,6-6 kPa (35-45 mmHg)
- pO_2 arterial 6,6-12 kPa (50-90 mmHg)
- pH plasmático 7,35-7,45
- Reserva alcalina (véase $[HCO^-_3] + [CO_2]$)

Cuadro 27.13.6. Iones en plasma y orina (véase cap. 20.1)

	Plasma		*Orina**
	Recién nacido	*Niños*	*24 horas*
Calcio	1,75-3 mmol/L (7-12 mg/dL)	2-2,5 mmol/L (8,5-10,5 mg/dL)	< 3 mg/kg
Calcio, ion		1-1,25 mmol/L (4,2-5,2 mg/dL)	
Cloruro	95-110 mmol/L (95-110 mEq/L)	98-105 mmol/L (98-105 mEq/L)	2-40 mmol
Fosfato (no esterificado)	1,4-3 mmol/L (4,3-9,3 mg/dL)	1,3-24 mmol/L (4-75 mg/dL	300-1.000 mg
Potasio, ion	3,9-5,9 mmol/L (3,9-5,9 mEq/L)	3,4-5 mmol/L (3,4-5 mEq/L)	25-125 mmol
Sodio, ion	134-144 mmol/L (134-144 mEq/L)	138-145 mmol/L (138-145 mEq/L)	30-220 mmol

*Cifras variables según la edad y el aporte.

Cuadro 27.13.7. Aminoácidos en plasma (véase cap. 12.4)

	Menos 2 años		*Más 2 años*	
	mg/L	*SI = µmol/L*	*mg/L*	*SI = µmol/L*
Ácido aspártico	1,3-2,7	10-20	1,3-4	10-30
Ácido glutámico	3,7-23	25-160	1,3-16,1	20-140
Alanina	16-30	180-335	26-43	290-480
Ácido 2 amino-butírico	Indicios	Indicios	Indicios	Indicios
Arginina	7-20	40-115	6,1-24, 4	35-140
Cistina	2,4-8,4	10-35	2,4-20,4	10-85
Fenilalanina	5,8-14	35-85	3,3-18,2	20-110
Glicina	12-18	160-240	15,8-30,8	210-410
Glutamina	8-16	55-110	6,3-10,2	43-70
Hidroxiprolina	2-5,9	15-45	Indicios	Indicios
Histidina	14-18	90-115	7-15,5	45-100
Homocistina	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Isoleucina	4,6-12	35-90	3,3-11,1	25-85
Leucina	9,1-21	70-160	9,2-18,4	70-140
Lisina	18-43	125-295	16,1-28,5	110-195
1-metilhistidina	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
3-metilhistidina	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Metionina	0,7-3	5-20	1,5-4,5	10-30
Metionina sulfona	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Ornitina	6,6-19,8	50-150	4,0-20	30-150
Prolina	10,4-27	90-235	10,4-33,4	90-290
Serina	7,8-15,8	75-150	5,8-15,8	55-150
Tirosina	6,4-13,6	35-75	3,6-15,4	20-85
Treonina	9,5-17,9	80-150	7,7-22	65-185
Triptófano	7,1-14,3	35-70	3,6-17,3	18-85
Valina	16-30	135-255	12,9-31	110-265

Cuadro 27.13.8. Aminoácidos en orina (véase cap. 12.4)

	Menos 2 años		*Más 2 años*	
	mg/24 h	*SI µmol/24 h*	*mg/24 h*	*SI µmol/24 h*
Alanina	11-34	125-380	9,8-48	110-540
Ácido 2 amino-butírico	1-4,1	10-40	Ausencia	Ausencia
Arginina	0,9-7	5-40	1,7-10	10-60
Aspártico, ácido	12-26	90-195	2,7-17	20-130
Cistina	1-7,2	4-30	6-12	25-95
Fenilalanina	5,8-23	35-140	9,9-27	60-165
Glicina	28-150	370-2.000	60-188	800-2.500
Glutámico, ácido	3-12	20-80	6-18	40-120
Glutamina	26-83	180-570	32-80	220-550
Hidroxiprolina	0,3-0,9	2-7	Indicios	Indicios
Histidina	78-155	500-1.000	78-186	500-1.200
Homocistina	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Isoleucina	2-13	15-1.000	7,9-24	60-185
Leucina	3,3-19	25-145	5,2-21	40-160
Lisina	12-44	80-300	7,3-35	50-240
1-metilhistidina	8,5-93	50-550	34-161	200-950
3-metilhistidina	14-56	80-330	30-71	180-420
Metionina	3-8,2	20-55	3-11	20-75
Metionina sulfona	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Ornitina	Ausencia	Ausencia	Indicios	Indicios
Prolina	0,2-1,7	2-15	Indicios	Indicios
Serina	23-79	220-740	21-68	200-630
Tirosina	7,2-21	40-115	13,6-30	75-165
Treonina	13-45	110-380	15-53	125-450
Triptófano	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Valina	1,8-8,8	15-75	5,3-12	45-100

Cuadro 27.13.9. Valores de enzimas en plasma

Enzima	*Lactante*	*Niño*
Adenosina desaminasa (ADA S)		10-20 U/L
Alanil aminopeptidasa		< 35 U/L
Alanina aminotransferasa (ALT) (EC 2.6.1.2)	0,08-0,4 µkat/L (5-25 U/L)	0,1-0,33 µkat/L (8-20 U/L)
Aldolasa (véase fructosa bisfosfato aldolasa)		
α-amilasa (+ isoenzimas) (EC 3.2.1.1)	0,08-1 µkat/L (5-65 U/L)	0,4-2 µkat/L (25-125 U/L)
Aminopeptidasa (citosol) (EC 3.4.11.1) (leucin aminopeptidasa)	0,3-1 µkat/L (20-60 U/L)	0,2-0,6 µkat/L (14-40 U/L)
Aspartato aminotransferasa (AST) (GOT) (EC 2.6.1.1)	0,25-1 µkat/L (5-60 U/L)	0,1-0,33 µkat/L (8-20 U/L)
Ceruloplasmina (véase ferroxidasa)		3.500-8.500 (25 °C) U/L
Colinesterasa (EC 3.1.1.8)	< 9 µkat/L	0,16-1,4 µkat/L
Creatina-cinasa (CK; CPK) (EC 2.7.3.2)	(> 550 U/L)	(10-80 U/L)
Creatina-cinasa 2 (MB; CK MB)	Inferior a 5% del total	
Elastasa γ-enolasa (EC 4.2.1.11)		3,5 ng/mL < 12,5 µg/L
Ferroxidasa (EC 1.16.3.1)	RN < 2 µmol/L (< 30 mg/dL) Lactante 1-3,3 µmol/L (15-50 mg/dL)	Niño 2-4,3 µmol/L (30-65 mg/dL)
Fosfatasa ácida (total) (EC 3.1.3.2) prostática, fracción		0,002-0,1 µkat/L (0,11-0,60 U/L) < 3,0 µg/L
Fosfatasa alcalina (EC 3.1.3.1)	2,5-8 µkat/L (150-470 U/L)	1-2,8 µkat/L (60-170 U/L)
Fructosa-bisfosfato-aldolasa (EC 4.1.2.13)	< 400 µkat/L (< 24 U/L)	< 200 µkat/L (< 12 U/L)
Gamma-glutamiltransferasa (GGT) (EC 2.3.2.2)		E 0,06-0,33/G 0,01-0,5 µkat/L (E 4-20 /G 6-30 U/L)
Gamma-glutamiltranspeptidasa (véase gamma-glutamiltransferasa)		0,75-1,5 µkat/L
Lactato deshidrogenasa (LDH) (EC 1.1.1.27)	2,7-7,5 µkat/L (160-450 U/L)	(45-90 U/L)
LDH 1 (H_4) (corazón)	15-35	
LDH 2 (H_3M) (corazón, eritrocitos)	30-45	
LDH 3 (H_2M_2) (muscular)	16-30	
LDH 4 (HM_3) (músculo, hígado)	5-15	
LDH 5 (M_4) (hígado, músculo)	3-10	
Leucinaminopeptidasa (LAP) (véase aminopeptidasa [citosol])		
Lipasa (véase triacilglicerol lipasa)		
Lisozima	30-90 mg/L	
5'nucleotidasa (EC 3.1.3.5)		0,005-0,05 µkat/L (0,3-3,2 U/L)
Piruvato-cinasa (EC 2.7.1.40)	Eritrocitos 1-3,7 µkat/10^9 er Suero 0,4 µkat/L	
Renina (EC 3.4.23.15)	Lactante < 16,6 ng/mL/h (1 µg/L/h) Niño 4-6 ng/mL/h (1 µg/L/h) Pubertad < 4 ng/mLh (= µg/L/h) Ortostática 1.4 ng/mL/h (= µg/L/h) Supina 0,2-2,5 ng/mL/h (= µg/L/h) (aumenta con dieta hiposódica)	
Triacilglicerol lipasa (EC 3.1.1.3)		0,5-4,5 µkat/L 28-280 U/L
Tripsina	< 40 µg/L	10-57 µg/L
Transaminasas (véase alanina y asparto aminotransferasa).		

Cuadro 27.13.10. Valores* de actividad normal** de las enzimas eritrocitarias***

Glutation reducido (GSH) (mg/dL de hematíes)	54,75-82,75	*Vía de las pentosas-fosfato*	
Fosfoglucomutasa (PGM)	1,41-2,69	• Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6-PD)	5,7-9,9
Glucólisis anaerobia		• 6-fosfogluconato deshidrogenasa (6-PGD)	6,18-10,22
• Hexocinasa	0,62-1,26	*Metabolismo nucleótidos*	
• Glucosa fosfato isomerasa (PGI)	45-66	• Adenosina deaminasa (ASA)	0,54-1,4
• Fosfofructocinasa (PFK)	6,2-13,9	*Metabolismo del glutatión*	
• Aldolasa (ALD)	1,46-3,46	• Glutatión reductasa (GR)	5,3-11,9
• Gliceraldehído fosfato deshidrogenasa (GA3PD)	168-300	• Glutatión peroxidasa (GP)	9,1-25
• Fosfoglicerato cinasa (PGK)	197-343	• Acetilcolinesterasa (AcHE)	28,6-35,8
• Triosafosfatoisomerasa (TPI)	1.361-2.769	*Actividad pirimidina 5' nucleotidasa eritrocitaria****	
• 3-fosfogliceratomutasa (3-PGM)	10,7-20,63	• Citidina 5'-monofosfato (CMP)	11,6-18,4
• Enolasa	3,58-8,22	• Uridina 5'-monofosfato (UMP)	13,5-19,2
• Piruvatocinasa (PK)	6,9-11,1		
• Lacticodeshidrogenasa (LDH)	135-233		

*Los valores vienen expresados en unidades internacionales por gramo de hemoglobina (U/g Hb). **La actividad comprende los valores extremos incluidos entre dos derivados estándar (x ± 2 dL/sl). ***Los valores enzimáticos se incrementan en presencia de poblaciones eritrocitarias juveniles (cifra de reticulocitos aumentada), como sucede en el RN, anemias hemolíticas, anemias hiperregenerativas. ****µM de sustrato transformado por hora y gramo de Hb.
Para más datos, véase sección 12 y capítulo 18.3.

Cuadro 27.13.11. Hormonas y derivados en sangre (véase sección 14)

	SI	*SC*
Adrenocorticotropa (ACTH) (véase corticotropina)		
Aldosterona	RN 0,14-1,7 nmol/L Niño 0,2 nmol/L	5-60 ng/L 0,70 ng/L
Androstendiona	0,3-1,8 nmol/L	8-50 ng/dL
Angiotensina	< 25 nmol/L	< 25 pg/mL
Antidiurética (véase vasopresina)		
Calcitonina	30-600 ng/L	30-600 pg/mL
Catecolaminas	Dopamina 65-980 pmol/L Adrenalina 110-327 pmol/L Noradrenalina 236-2.360 pmol/L	10-150 pg/mL 20-60 pg/mL 40-400 pg/mL
Coriogonadotropina	< 5 mUI/L	
Corticotropina (ACTH)	Cordón 28-35 pmol/L RN 22-30 pmol/L	130-160 pg/mL 100-140 pg/mL
Cortisol	RN 28-662 nmol/L Mañana 138-827 nmol/L Noche < 50% mañana	1-24 µg/dL 5-30 µg/dL
Crecimiento (GH) (véase somatotropina)		
Deshidroepiandrosterona	1-12 nmol/L	0,3-3,5 ng/mL
Deshidroepiandrosterona, sulfato de	0,26-1,5 nmol/L	0,1-0,6 ng/mL
Dihidrostestosterona	Niños < 0,12 mmol/L Pubertad E 0,3-0,8 nmol/L G 0,3-2,5 nmol/L	< 3,5 ng/dL E 10-25 ng/dL G 10-75 ng/dL
β-estradiol	Pubertad E 0-1.100 pmol/L G 7-110 pmol/L	E 0,300 pg/mL G 2-30 pg/mL
Estrógenos	Niños < 30 ng/L	
Foliculoestimulante (FSH) (véase folitropina)		
Folitropina	Lactante 1-12 UI/L Niños 0-10 UI/L Pubertad 3-15 UI/L < 100 ng/L	
Gastrina	20-100 ng/L	20-100 µg/mL
GH (véase somatotropina)		
Glucagón	50-150 ng/L	50-150 ng/L
Gonadotrofina coriónica (véase coriogonadotropina)		
17-hidroxiprogesterona	0,6-4,2 nmol/L	0,2-1,4 ng/mL
IGFI (véase somatomedina C)		

.../...

Cuadro 27.13.11. *Continuación*

	SI	*SC*
Insulina	RN 21,5-143 pmol/L Niños 36-180 pmol/L Sobrecarga oral glucosa 0 min 50-172 pmol/L 30 min 180-1652 pmol/L 60 min 130-1975 pmol/L 120 min 115-1185 pmol/L 180 min 28-287 pmol/L	3-20 µUI/mL 5-25 µUI/mL 7-24 µUI/mL 25-230 µUI/mL 18-275 µUI/mL 16-165 µUI/mL 4-40 µUI/mL
Luteinizante (LH) (véase lutropina)		
Lutropina	Niños 0,6 UI/L Pubertad E 3-29 UI/L G 7-19 UI/L	
Osteocalcina	0,7-6,9 µg/L	
Parathormona (véase paratirina)		
Paratirina (PTH)	60-315 ng/L	
Péptido C	0,3-5,4 µUI/L	0,3-5,4 ng/mL
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	< 170 ng/L	
Progesterona	Niños < 0,9 nmol/L Pubertad E 0,41 nmol/L G 0,3-0,8 nmol/L	< 0,3 µg/mL E 0-13 µg/mL G 0,1-0,25 µg/mL
Prolactina	RN 150-200 µg/L E 15-20 µg/L G < 15 µg/L	
Prostaglandina E	150-1.300 ng/L	
Renina (véase enzimas)		
Serotonina (5 OH triptamina)	0,5-1,7 µmol/L	
Somatomedina B	10-20 mg/L	
Somatomedina C (IGF1)	Lactante < 1.100 UI/L Niño 120-2.800 UI/L Púber 900-1.900 UI/L Adulto 300-2.000 UI/L	< 2.200 UI/L 180-4.500 UI/L 1.200-4.100 UI/L 400-2.200 UI/L
Somatostatina	10.000-25.000 ng/L	
Somatotropina	RN 10-40 µg/L Basales niños < 10 µg/L	
Testosterona	0,03-0,4 nmol/L	
Tirotropina (TSH)	RN 2-18 mUI/L Niño 2-16 mUI/L	
Tiroglobulina	< 60 = µ/L	< 60 ng/mL
Tiroxina (T4)	Cordón 103-165 nmol/L RN 141-308 nmol/L Niños 90-190 nmol/L	8-13 µg/dL 11-24 µg/dL 7-15 µg/dL
Triyodotironina (T3)	0,4-3,6 nmol/L	30-240 ng/dL
Triyodotironina inversa (rT3)	0,2-1,4 nmol/L	15-90 ng/dL
Vasopresina	< 4,7 ng/L	< 4,7 pg/mL

VIP: véase péptido intestinal vasoactivo.

Cuadro 27.13.12. Hormonas y derivados en orina (véase sección 14)

	SI	*SC*
Adrenalina	Lactante 0-16 mmol/día Niño 0-76 mmol/día Lactante 10-15 µg/día Niño 15-40 µg/día Adolescente 20-100 µg/día	0-3 µg/día 0-14 µg/día 0,5-20 µg/día
Adrenalina + noradrenalina	Lactante 10-15 µg/día Niño 15-40 µg/día Adolescente 20-100 µg/día	
Aldosterona (cifras variables según excreción de ion sodio en orina y concentración de renina)	14-55 mmol/día	5-20 µg/día

.../..

Cuadro 27.13.12. *Continuación*

	SI	*SC*
Androsterona	Niño < 3,4 µmol/día Adolescente G < 8,6: E < 7 µmol/día	< 1 mg/día G < 2,5: E < 2 mg/día
Catecolaminas (véase adrenalina + noradrenalina)		
17-cetoesteroides (véase 17-oxoesteroide)		
Cortisol	Niño 5,5-75 mmol/día Adolescente 13-511 mmol/día	2-27 µg/día 5-55 µg/día
Deshidroepiandrosterona	Lactante 0-34 µmol/día Niño < 1,38 µmol/día	< 0,1 mg/día < 0,4 mg/día
Dopamina	Lactante 0-544 mmol/día Niño 260-1.700 mmol/día Adolescente 390-2.600 mmol/día	0-85 µg/día 40-260 µg/día 60-400 µg/día
Estrógenos	< 0,10 µg/día	
Etiocolanolona	Niño < 3,47 Adolescente E < 8: G< 11 µmol/día	< 1 mg/día E < 2,3: G< 3,3 mg/día
17-hidroxicorticoesteroide	Lactante 1,4-1,9 µmol/día Niño 1,4-9 µmol/día	0,5-0,7 mg/día 0,5-3,5 mg/día
3-hidroxi-4-metoxifenilacetato	< 20 µmol/día 1,8-9 mmol/mol creatininio	 3-15 µg/mg creatininio
3-hidroxi-4-metoximandelato	RN < 5 µmol/día Lactante < 10 µmol/día Niño 5-15 µmol/día Adolescente 5-25 µmol/día	< 1 mg/día < 2 mg/día 1-3 mg/día 1-5 mg/día
Homovaníllico (véase 3-hidroxi-4-metoxifenilacetato)		
Metanefrinas (véase 3-metoxiadrenalina+3-metoxinoradrenalina)		
3-metoxiadrenalina+3-metoxinoradrenalina	Lactante < 2,6 mmol/mol creatininio Niño 1,7 mmol/mol creatininio	< 4,6 µg/mg creatininio < 3 µg/mg creatininio Adolescente < 2
17-oxoesteroide	Lactante < 3,467 µmol/día Párvulo < 7 µmol/día Niño 3,46-34,6 µmol/día	< 1 mg/día < 2 mg/día 1-10 mg/día
Pregnanotriol	Lactante < 0,6 µmol/día Niño < 4,45 µmol/día Adolescente < 6 µmol/día	< 0,2 mg/día < 1,5 mg/día < 2,0 mg/día
Testosterona	Lactante < 34 mmol/L Niño E < 52: G< 85 mmol/L Adolescente E < 52: G< 175 mmol/L	< 10 µg/L E < 15: G< 25 µg/L E < 15: G< 50 µg/L
Vanilmandélico (véase 3-hidroxi-4-metoximandelato)		

Cuadro 27.13.13. Constituyentes plasmáticos diversos

	SI	*SC*
Acetoacetato	< 0,34 mmol/L	< 2 mg/dL
Ácido fólico (véase folatos)		
Ácidos biliares	Ayunas < 2 mg/L Postprandial 2-4 mg/L	< 2 µg/L 2-4 µg/mL
Ácidos grasos no esterificados (libres)	Niños < 1 mmol/L	< 30 mg/dL
Aluminio	< 15 µg/L	
Amonio	21-50 µmolN/L	
AMP cíclico	11-33 mmol/L	3-10 ng/mL
α_1-antitripsina	2-4 g/L	
Antiestreptolisinas (ASLO)		<250 U/mL
Apolipoproteína A	1-2,15 g/L	
Apolipoproteína B	0,6-1,55 g/L	
Ascorbato (vitamina C)	34-113 µmol/L	0,6-2,0 mg/dL
Ascórbico (véase ascorbato)		

.../...

Cuadro 27.13.13. *Continuación*

	SI	*SC*
Bilirrubina	Cordón < 34 µmol/L 1er día < 102 µmol/L 2-8 días < 237 µmol/L Niño < 17 µmol/L	< 2 mg/dL < 6 mg/dL < 13,9 mg/dL < 1 mg/dL
Biotina	820-2700 pg/mL	
Calcidiol [25(OH)D_3]	37-200 nmol/L	15-80 ng/mL
Calcitriol [1,25$(OH)_2D_3$]	48-108 nmol/L	20-45 pg/mL
Carboxihemoglobulina	No fumadores < 5% HbCO Fumadores 4-10% HbCO Tóxico < 15% HbCO	
Caroteno (beta)	Lactante 0,3-1,3 µmol/L Niño 0,7-2,4 µmol/L	20-70 µg/dL 40-130 µg/dL
Ceruloplasmina	200-460 mg/L	20-46 mg/dL
Cetona (véase acetoacetato)		
Cinc	7,6-23 µmol/L	50-150 mg/dL
Cobalamina	103-590 pmol/L	140-800 pg/mL
Cobalto	Suero 95-120 mmol/L Sangre 340-510 mmol/L	
Cobre (II)	RN 3-11 µmol/L Niño 12-30 µmol/L	20-70 µg/dL 80-190 µg/dL
Colesterol de HDL	0,777-1,6 mmol/L	30-65 mg/dL
Colesterol de LDL	1,5-3,6 mmol/L	60-140 mg/dL
Colesterol	RN 1,3-3,5 mmol/L Lactante 1,3-4,5 mmol/L Niño 3-5 mmol/L	50-135 mg/dL 50-175 mg/dL 120-200 mg/dL
Complemento	Véase el capítulo 4.4 y Cuadro 27.13.19	
Coproporfirinas	Hematíes 0,0075-0,03 µmol/L	5-20 µg/L
Creatinina (véase creatininio)		
Creatininio	17-88 µmol/L	0,2-1 mg/dL
Cromo	< 0,02 µmol/L	< 1 µg/L
Etanol	Tóxico 10-21 mmol/L	50-100 mg/dL
α_1-fetoproteína	Lactantes < 30 µg/L	< 30 ng/mL
Ferritina	RN 25-200 µg/L Lactante 50-200 µg/L Niño 7-140 µg/L	25-200 ng/mL 50-200 ng/mL 7-140 ng/mL
Fibrinógeno	1,25-3 g/L	125-300 mg/dL
Fitánico, ácido	< 0,003 de los ácidos grasos libres	< 3% ácidos grasos libres
Folatos	4,20 nmol/L	2-9 ng/mL
Fosfolípido	RN 0,75-1,7 g/L Lactante 1-2,75 g/L Niño 1,8-3 g/L	75-170 mg/dL 100-275 mg/dL 180-300 mg/dL 0-20 mg/dL < 5 mg/dL 20-60 mg/dL
Galactosa	RN 0-1,1 mmol/L Niño < 0,27 mmol/L	20-80 mg/dL 50-100 mg/dL
Glucosa	Prematuro 1,1-3,3 mmol/L RN 1,1-4,4 mmol/L Niño 2,7-5,5 mmol/L Curva: 60 minutos 3,3-5,5 mmol/L 90 minutos < 11 mmol/L 120 minutos < 7,8 mmol/L	60-100 mg/dL < 200 mg/dL < 140 mg/dL
Haptoglobina	RN 50-480 mg/L Niño 250-1750 mg/L	
Hemoglobina A1c (glucohemoglobina)	0,021-0,077 (de Hb total)	2,1-7,7% Hb
Hierro (II + III)	RN 18-44 µmol/L Lactante 7-28 µmol/L Niño 9-21 µmol/L	100-250 µg/dL 40-100 µg/dL 50-120 µg/dL
Inmunoglobulinas	Véanse aparte	

.../...

Cuadro 27.13.13. *Continuación*

	SI	*SC*
Láctico (véase lactato)		
Lactato	Arterial < 1,5 µmol/L Venoso 0,5-2 mmol/L	
Litio, ion	Terapéutico 0,6-1,2 mmol/L Tóxico > 2 mmol/L	
Magnesio	Suero 0,6-0,9 mmol/L Hematíes mmol/L	1,2-1,8 mEq/L 3,5-5,5 mEq/L
Manganeso	< 90 nmol/L	< 5 µg/L
Metahemoglobina	9,3-37 µmol/L (< 3% Hb total)	0,06-0,24 g/dL
β_2-microglobulina	1,1-2,4 g/L	
Mioglobina	6,85 pg/L	6,85 ng/mL
Monóxido de carbono (véase carboxihemoglobina)		
Mucoproteína	0,5-1,2 g/L	50-120 mg/dL
Níquel	Sangre 85-170 nmol/L Suero < 85 nmol/L	
Nitrógeno ureico (BUN) (véase urea)		
Osmolalidad	275-300 mmol/kg	
Piridoxina	14-72 nmol/L	3,5-18 ng/mL
Pirúvico (piruvato en sangre)	0,076 mmol/L	0,076 mmol/L
Plomo	< 1,5 µmol/L	< 30 µg/dL
Proteína C reactiva	RN 20 µg/L Niño < 60 µg/L	< 2 mg/dL < 6 mg/dL
Retinol (véase vitamina A)		
Riboflavina	< 1,30 (glutatión reductasa eritrocitaria)	
Selenio		60-120 µg/dL
Sideremia (véase hierro)		
Tiamina	< 75 nmol/L	< 2 µg/dL
Tocoferol (vitamina E)	11-46 µmol/L	5-20 µg/dL
Transferrina	RN 23-50 µmol/L Niño 36-72 µmol/L	130-275 mg/dL 200-40 mg/dL
Triglicérido		40-128 mg/dL
Urato (ácido úrico)	118-356 µmol/L	2-6 mg/dL
Urea	RN 3,2-12 mmol/L Niño 1,8-7 mmol/L	9,35 mg/dL 5-20 mg/dL
Úrico (véase urato)	118-356 µmol/L	2-6 mg/L
Vitamina A	1-2,8 µmol/L	30-80 µg/dL
Vitamina B_{12} (cobalamina)	140-700 pmol/L	200-1.000 pg/mL
Vitamina C (ascorbato)	28-85 µmol/L	0,5-2 mg/dL
Vitamina D_3 (véase calcidiol y calcitriol)		
Vitamina E (véase tocoferol)		

Cuadro 27.13.14. Constituyentes urinarios diversos

	SI	*SC*
Ácido (H+). Acidez titulable	15-18 µEq/min 1,73 m² 20-40 nmol/24 h (= mEq/24 h) 200-500 mL NaOH 0,1 N/24 h	
α-amilasa	< 4 µkat/L	< 290 U/L
5-aminolevulinato	< 53 µmol/24 h	< 7 mg/24 h
Amonio	35-85 mmol/24 h 21-24 µEq/min/1,73 m²	500-1.200 mg/24 h
AMP cíclico	1.000-11.500 nmol/24 h	
Bicarbonato		22-26 mEq/L
Calcio	< 0,75 mmol < 3,75 mmol/24 h	< 3 mg/kg/24 h < 150 mg/24 h
Cinc	1-6-12 µmol/L	110-800 mg/L
Citrato	7,28-48 mmol/24 h	140-940 mg/24 h
Cloruro	2-40 mmol/24 h	
Cobre	< 0,9 µmol/24 h	< 60 µg/24 h
Coproporfirina (I + III)	50-350 nmol/24 h	34-234 µg/24 h
Creatinio (creatina)	0,06-0,15 mmol/24 h (30-50% de creatininio)	8-20 mg/kg/24 h
Creatininio (creatinina)	0,07-0,26 mmol/24 h	8-30 mg/kg/24 h
Densidad	1,1010-1,030	
Fosfato	9-32 mmol/24 h	0,3-1 g/24 h
Galactosa	8,32 mmol/L	< 150 mg/L (dieta láctea)
Glucosa	0,27 mmol/24 h	< 50-300 mg/24 h
5-hidroxiindolilacetato	10-41 µmol/24 h	2-8 mg/24 h
Hidroxiprolina	< 267 µmol/24 h	< 35 mg/24 h
Hierro (II + III)	< 0,27 µmol/24 h	< 1,5 mg/24 h
Histamina	17-68 µg/24 h	
Lisozima	< 0,3 mg/L	
Magnesio	1,25-12,5 mmol-24 h	25-250 mg/24 h
Manganeso	< 18 mmol/L	< 10 µg/L
Mercurio (II)	< 1 µmol/24 h	< 20 µg/24 h
Mioglobina	< 500 µg/24 h	
Niacina	< 1,5 mmol/mol (N-metilnicotinamida	50-600 mOsm/kg
Osmolalidad	Lactante 50-600 mmol/kg Niño 50-1.400 mmol/kg	
Oxalato	< 400 µmol/24 h	0-52 mg/24 h
Péptido C	20-260 µg/24 h	
pH	4,5-8(RN 5, después 5,3-7,2)	
Plomo (II)	< 0,4 µmol/L	< 80 µg/L
Porfirina	< 323 µmol/24 h	< 220 µg/24 h
Porfobilinógeno	< 8,8 µmol/24 h	< 2 mg/24 h
Potasio, ion	26-123 mmol/24 h	
Proteína	< 50 mg/24 h 10-100 mg/L	
Prostaglandina E	93-786 ng/24 h	
Riboflavina	Lactante 150-270 µmol/mol Niño 80-180 µmol/mol Adolescente 60-120 µmol/mol	500-900 µg/g creat 270-600 µg/g creat 200-400 µg/g creat
Sodio, ion	27-287 mmol/24 h	
Tiamina	50 µmol/mol creat	120 µg/g creat
Urato	1,5-3 mmol/24 h	250-500 mg/24 h
Urea	RN 2,5-16 mmol/24 h Lactante 33-66 mmol/24 h Niño 66-333 mmol/24 h Adolescente 200-500 mmol/24 h	0,15-1 g/24 h 2-4 g/24 h 4-20 g/24 h 12-30 g/24 h

.../...

Cuadro 27.13.14. *Continuación*

	SI	*SC*
Úrico, ácido (véase urato)		
Urobilinógeno	1,7-6,7 µmol/24 h	1-3 mg/24 h
Uroporfirina (I + III)	12-36 nmol/24 h	10-30 µg/24 h
Vitamina B_1 (véase tiamina)		
Vitamina B_2 (véase riboflavina)		
Vitamina C (véase ascórbico, ácido)	114-340 µmol/L 20-60 mg/24 h	
Alfa-amino nitrógeno	RN 6,8-20,7 mg/kg/24 h. Lactantes 3,4-8,5 mg/kg/24 h Niños 0,9-2,9 mg/kg/24 h	
Delta-aminolevulínico	0,5 mg/100 mL	
Ascórbico, ácido, sobrecarga	5% de una dosis oral de 20 mg/kg	
Mucopolisacáridos (ácido hexurónico)	< 2 años: 0,5 mg/24 h (post. 2-12 mg/24 h)	

Cuadro 27.13.15. **Bioquímica de heces (véase sección 15)**

Absorción de lípido	Prematuro 60-75% RN 80-85% 1 m-3 años 85-95% < 10 años 95% Lactancia materna 93% Lactancia artificial 83%	
Ácidos biliares	120-225 mg/día	
Ácidos grasos	Lactante 1,1-3,6 g/día 1-4 años 0,2-2,9 g/día 4-10 años 0,8-3,2 g/día < 10 años 0,9-4 g/día	
Calcio	16 mmol/día	0,64 g/día
Coproporfirina (I + III)	45-153 mmol/100 g heces	30-100 µ g/100 g heces
Hemoglobina	< 2 mL/día (200 g heces)	
Lactato (ácido láctico)	< 50 mg/100 g heces Lactancia materna < 300 mg/100 g heces	
Lípido	Lactancia materna < 1 g/día Lactancia artificial < 2 g/día Adulto < 7 g/día	
Nitrógeno	Lactante < 1 g/día Niño < 1,2 g/día	
pH	Lactancia materna 4,5-6,0 Lactancia artificial 5,5-8,5 Niños 6,5-7,5	
Proteína	< 8% de la ingesta	
Sangre (véase hemoglobina)		
Urobilinógeno	20-280 mg/día	

Cuadro 27.13.16. **Valores de excreción de lípido en heces según método de Sobel (véase sección 15)**

Edad	*g heces/24 horas*	*g lip/24 horas*	*mg lip/g heces*	*mg trigl/24 horas*	*mg trigl/g heces*
0-6 meses	30,25	1,20	45,72	54,83	1,90
6-12 meses	45,11	1,83	41,60	24,62	1,78
12-24 meses	36,80	1,31	40,60	22,40	0,54
> 24 meses	60,74	1,54	29,76	26,44	0,42
$\bar{x}$	43,22	1,47	39,42	32,07	1,16

Cuadro 27.13.17. Líquido cefalorraquídeo (véase sección 23)

	Bioquímica	
Aspartato aminotransferasa (EC 2.6.1.1)	0,03-0,15 µkat/L (50% sérica)	
Calcio	1-1,4 mmol/L	4,5-5,5 mg/dL
Cloruro	118-132 mmol/L	118-132 mEq/L
Cobre (II)	120-128 mmol/L	120-128 mEq/L
Glucosa	2,2-4,4 mmol/L	40-80 mg/dL (50% de glucemia)
Densidad	1.005-1.009	
Lactato	< 2,75 mmol/L	< 25 mg/dL
Lactato deshidrogenasa (EC 1.1.1.27)	0,25-1,16 µkat/L (≈ 10% sérico)	
Magnesio	0,4-0,8 mmol/L	1/1,5 mg/dL
pH	7,3-7,7	
Potasio, ion	2,5-5 mmol/L	2,5-5 mEq/L
Sodio, ion	130-165 mmol/L	130-165 mEq/L

	Células		
	Mononucleares	***Polimorfonucleares***	***Hematíes***
Prematuro	0-25	0-100	0-1.000
RN	0-20	0-70	0-800
Niño	0-5	0	0

	Presión (mmH_2O)	
	RN	50-90
	Lactante	40-150
	Niño	70-180

	Proteínas	
Totales	Ventricular	0,5-1,5 g/L
	Cisternal	0,5-2,5 g/L
	Lumbar	0,5 g/L
Proteinograma	Prealbúmina	2-7%
	Albúmina	56-76%
	Gammaglobulina	3-12%
	Alfa-2-globulina	4-8%
	Alfa-1-globulina	3-7%
	Beta-globulina	8-12%
Inmunoglobulinas	IgG	0,03-0,3 g/L
	IgA	< 0,08 g/L
	IgM	< 0,11 g/L

Cuadro 27.13.18. Líquido sinovial (véase cap. 4.13)

Patología	*Aspecto*	*Leucocitos/mm³ ($\bar{x}$)*	*Neutrófilos*	*Glucosa*
Normal	Claro	13-200 (65)	0-25	≈ glucemia
Traumático	Claro, hemorrágico	200-5.800 (1.500)	0-35	≈ glucemia
Degenerativo	Claro, amarillo	70-1.950 (500)	0-50	≈ glucemia
Fiebre reumática	Turbio, amarillo	1.000-63.000 (10.000)	10-100	≈ glucemia
Gota	Turbio	1.000-31.000 (15.000)	50-100	< 2,2 mmol/L
Artritis reumatoide	Amarillo, verde	600-66.000 (15.000)	5-100	< 5 mmol/L
Tuberculosis	Turbio, amarillo	2.500-108.000 (25.000)	30-100	< 5,5 mmol/L
Gonorrea	Turbio, amarillo	1.500-108.000 (15.000)	2-100	< 5 mmol/L
Artritis bacteriana	Muy turbio	25.000-200.000 (65.000)	75-100	2,2-6,6 mmol

Cuadro 27.13.19. Valores de referencia de interés inmunológico (véanse caps. 4.2 y 18.1)

Edad	*IgG (mg/dL ± 1 sd)*	*IgA (mg/dL ± 1 sd)*	*IgM (mg/dL ± 1 sd)*	*IgE (U/mL)*
RN	1.145 ± 252 (750-1.500)	No detectable	11,8 ± 2,6 (11-35)	1,6-2,3
1-3 Meses	371 ± 132 (270-280)	28 ± 21 (6-58)	66 ± 34 (12,87)	
4-6 Meses	556 ± 111 (190-860)	56 ± 14 (10-96)	70 ± 23 (25-120)	3-7
7-12 Meses	721 ± 208 (350-1.180)	81 ± 67 (36-165)	76 ± 16 (36-104)	
2 Años	705 ± 208 (520-1.080)	69 ± 33 (36-165)	85 ± 28 (72-160)	3-9
3 Años	866 ± 213 (500-1.360)	81 ± 21 (45-135)	93 ± 37 (46-190)	2-6
4 Años	1.026 ± 208 (540-1.440)	108 ± 42 (52-120)	121 ± 36 (52-200)	9-24
5 Años	924 ± 234 (640-1.420)	111 ± 41 (52-220)	112 ± 36 (40-180)	
6 Años	1.031 ± 213 (650-1.410)	126 ± 39 (83-217)	108 ± 33 (55-210)	
7 Años	1.000 ± 203 (570-1.320)	177 ± 49 (65-240)	121 ± 29 60-175)	13-46
8 Años	1.040 ± 244 (730-1.410)	136 ± 56 (74-260)	118 ± 33 (68-175)	
9 Años	975 ± 131 (760-1.330)	144 ± 34 (103-200)	101 ± 38 (55-160)	
10 Años	1.073 ± 181 (730-1.350)	139 ± 34 (70-222)	109 ± 30 (80-150)	24-116
11 Años	1.082 ± 147 (850-1.300)	141 ± 61 (91-255)	110 ± 23 (66-155)	
12-13 Años	1.143 ± 228 (770-1.510)	188 ± 46 (108-325)	114 ± 32 (70-150)	
Adulto	1.148 ± 195 (770-1.510)	210 ± 44 (134-297)	102 ± 30 (67-208)	20-63
IgD		Menos 15 mg/dL	SI (x 0,01)g/L	
IgA secretora en saliva				
• 6 m-1 año		1,37 ± 1,60 mg/dL		
• 1-3 años		4,10 ± 0,50 mg/dL		
• 3-5 años		7,52 ± 6,15 mg/dL	(x 0,01) g/L	
• 1-9 años		8,85 ± 4,82 mg/dL		
• 9-14 años		11,10 ± 6,40 mg/dL		
Complemento (véase cap. 4.4)	400-700 U			
C1 inhibidor esterasa		15-34 mg/dL		
C1q		10-25 mg/dL		
C2		3-5 mg/dL		
C3 act		10-40 mg/dL		
Componente C3		80-140 mg/dL		
Componente C4		20-50 mg/dL		
C5		4-15 mg/dL		
C9		< 6 mg/dL		
CH50		75-16 U/mL		
CH100		70-150 U/mL		
		Linfocitos		
		Neonato	***> 1 año***	
Linfocitos T		68%	73%	
T4 (CD4T)		50%	55%	
T8(CD8T)		24%	26%	
Linfocitos B (CD18-19)		17%	13%	
Linfocitos nulos		14%	12%	
Relación CD4/CD8		2,2	1,3-1,6	
		Citocinas (véase cap. 18.1)		
IL-2		64-96 pg/mL		
IL-6		7-12 mg/L	7-12 mg/L	

DATOS DE INTERÉS HEMATOLÓGICO

Veánse: capítulos 2.17 y 2.22, Sección 18, capítulo 18.14.